

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Memantine EG 20 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de chlorhydrate de mémantine, équivalent à 16,62 mg de mémantine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés roses, ovales et biconvexes de 13,5 mm – 7,3 mm.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Le traitement sera instauré et surveillé par un médecin ayant de l'expérience au niveau du diagnostic et traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. Le traitement ne doit commencer qu'avec la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur. La tolérance et la posologie de la mémantine doivent être réévaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les trois mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la mémantine et la tolérance du traitement par le patient doivent être réévalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par mémantine. L'arrêt du traitement par mémantine doit être envisagé lorsqu'un bénéfice thérapeutique n'est plus évident ou si le patient ne tolère pas le traitement.

##### *Adultes:*

##### Progression posologique

La dose journalière maximale est de 20 mg par jour. Pour réduire le risque d'effets indésirables, la dose d'entretien est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines, en procédant comme suit. Pour l'augmentation de la dose, d'autres dosages sont disponibles.

##### Semaine 1 (jour 1-7):

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé de 5 mg par jour pendant 7 jours.

Semaine 2 (jour 8-14):

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé de 10 mg par jour pendant 7 jours.

Semaine 3 (jour 15-21):

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé de 15 mg par jour pendant 7 jours.

A partir de la semaine 4:

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé de 20 mg par jour.

Dose d'entretien

La dose d'entretien recommandée est de 20 mg par jour.

*Sujets âgés*

Sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients âgés de plus de 65 ans est de 20 mg par jour, comme décrit ci-dessus.

*Population pédiatrique*

L'utilisation de Memantine EG n'est pas recommandée chez les enfants en dessous de 18 ans en raison d'un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité.

*Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min), aucune adaptation posologique n'est requise. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min), la dose quotidienne doit être de 10 mg par jour. Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 5 et 29 ml/min), la dose quotidienne doit être 10 mg par jour.

*Insuffisance hépatique*

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et Child-Pugh B), aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Aucune donnée concernant l'utilisation de la mémantine chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. L'administration de Memantine EG n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Mode d'administration

Memantine EG doit être administré une fois par jour et doit être pris à la même heure chaque jour. Les comprimés pelliculés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

### **4.3 Contre-indications**

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

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

La prudence est recommandée chez les patients épileptiques, ayant des antécédents de convulsions ou chez les patients présentant des facteurs de risque d'épilepsie.

L'utilisation concomitante avec des antagonistes N-méthyl-D-aspartate (NMDA) tels que l'amantadine, la kétamine ou le dextrométhorphan doit être évitée. Ces composés agissent au niveau des mêmes récepteurs que la mémantine et, par conséquent, les effets indésirables (essentiellement liés au système nerveux central, SNC) peuvent être plus fréquents ou plus prononcés (voir aussi rubrique 4.5).

Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine (voir rubrique 5.2 « Élimination ») peuvent exiger une surveillance étroite du patient. Ces facteurs incluent des modifications radicales du régime alimentaire, par exemple le passage d'un régime carné à un régime végétarien ou l'ingestion massive de tampons gastriques alcalinisants. Le pH de l'urine peut également être élevé lors d'états d'acidose tubulaire rénale (ATR) ou d'infections urinaires sévères à *Proteus*.

Dans la majorité des essais cliniques, les patients avec infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive non compensée (NYHA III-IV) ou hypertension non contrôlée étaient exclus. Par conséquent, les données disponibles sont limitées et les patients présentant ces pathologies doivent être étroitement surveillés.

#### Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Étant donné les effets pharmacologiques et le mécanisme d'action de la mémantine, les interactions suivantes peuvent se produire:

- Le mode d'action suggère que les effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être augmentés par un traitement associé aux antagonistes NMDA tels que la mémantine. Les effets des barbituriques et des neuroleptiques peuvent être diminués. L'administration concomitante de mémantine et d'agents antispastiques, dantrolène ou baclofène peut modifier leurs effets et un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire.
- L'utilisation concomitante de mémantine et d'amantadine doit être évitée en raison du risque de psychose pharmacotoxique. Les deux composés sont des antagonistes NMDA chimiquement proches. C'est peut-être également le cas de la kétamine et du dextrométhorphan (voir rubrique 4.4). Il existe aussi un cas publié concernant un risque possible pour l'association de mémantine et phénytoïne.
- Autres substances actives telles que cimétidine, ranitidine, procaïnamide, quinidine, quinine et nicotine qui utilisent le même système de transport cationique rénal que l'amantadine pourraient également interagir avec la mémantine entraînant un risque potentiel d'augmentation des taux plasmatiques.
- Il existe une possibilité de réduction des taux plasmatiques d'hydrochlorothiazide (HCT), lorsque la mémantine est administrée en association avec l'HCT ou toute association contenant de l'HCT.
- Lors de la commercialisation, des cas isolés d'augmentation de l'INR (Rapport Normalisé International) ont été rapportés chez des patients traités de façon concomitante avec la warfarine. Bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi, une surveillance étroite du taux de prothrombine ou de l'INR est recommandée chez les patients traités de façon concomitante avec des anticoagulants oraux.

Dans des études de pharmacocinétique (PK) à dose unique chez des sujets sains jeunes, aucune interaction significative entre substances actives n'a été observée entre la mémantine et l'association glibenclamide/metformine ou le donépézil.

Dans une étude clinique chez des sujets sains jeunes, aucun effet significatif de la mémantine sur la pharmacocinétique de la galantamine n'a été observé.

*In vitro* la mémantine n'a pas inhibé les CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine mono-oxygénase, l'époxyde hydrolase ou la sulfatation.

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

### Grossesse

Pour la mémantine, aucune donnée clinique sur les grossesses exposées n'est disponible. Les études chez l'animal indiquent un potentiel de réduction du développement intra-utérin à des niveaux d'exposition identiques ou légèrement supérieurs à l'exposition humaine (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. La mémantine ne doit pas être utilisée durant la grossesse, sauf cas de nécessité absolue.

### Allaitement

Il n'a pas été établi si la mémantine est excrétée dans le lait maternel humain mais, étant donné la lipophilie de la substance, le passage est probable. Il est déconseillé aux femmes prenant de la mémantine d'allaiter.

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

Une maladie d'Alzheimer modérée à sévère a généralement un impact important sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De plus, Memantine EG exerce une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, les patients ambulatoires doivent donc être avertis de prendre de faire attention.

## **4.8 Effets indésirables**

Au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1784 patients traités par Memantine EG et 1595 patients sous placebo, l'incidence globale des effets indésirables avec la mémantine ne différait pas de celle du placebo; les effets indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents avec une incidence supérieure dans le groupe de mémantine par rapport au groupe placebo ont été: sensations vertigineuses (6,3 % vs 5,6 %, respectivement), céphalée (5,2 % vs 3,9 %), constipation (4,6 % vs 2,6 %), somnolence (3,4 % vs 2,2 %) et hypertension (4,1 % vs 2,8 %).

Les effets indésirables dans le tableau ci-dessous ont été recueillis au cours des essais cliniques avec la mémantine et depuis sa commercialisation. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables sont classés par classes de systèmes d'organes en appliquant la convention suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	Peu fréquent	Infections fongiques
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité aux médicament
Affections psychiatriques	Fréquent	Somnolence
	Peu fréquent	Confusion
	Peu fréquent	Hallucinations <sup>1</sup>
	Fréquence indéterminée	Réactions psychotiques <sup>2</sup>
Affections du système nerveux	Fréquent	Etourdissements
	Fréquent	Troubles de l'équilibre
	Peu fréquent	Troubles de la marche
	Très rare	Convulsions
Affections cardiaques	Peu fréquent	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
	Peu fréquent	Thrombose veineuse/thromboembolisme
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée

Affections gastro-intestinales	Fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée	Constipation Vomissements Pancréatite <sup>2</sup>
Affections hépatobiliaires	Fréquent Fréquence indéterminée	Elévation des tests de fonction hépatique Hépatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent Peu fréquent	Céphalées Fatigue

<sup>1</sup> Les hallucinations ont été observées principalement chez les patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer

<sup>2</sup> Cas isolés rapportés au cours de la commercialisation

La maladie d'Alzheimer a été associée à la dépression, aux idées suicidaires et au suicide. Lors de la commercialisation, ces événements ont été rapportés chez des patients traités par la mémantine.

#### 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 (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou  
Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex  
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tél.: (+352) 2478 5592  
E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

#### **4.9 Surdosage**

Les données concernant le surdosage au cours des essais cliniques et de la commercialisation sont limitées.

#### Symptômes

Des surdosages relativement importants (200 mg et 105 mg/jour pendant 3 jours, respectivement) ont été associés soit aux seuls symptômes fatigue, faiblesse et / ou diarrhée, soit à l'absence de

symptômes. Dans les cas de surdosages inférieurs à 140 mg ou dont la dose est inconnue, les patients ont présenté des troubles du système nerveux central (confusion, sensation ébrieuse, somnolence, vertige, agitation, agressivité, hallucination et troubles de la marche) et/ou des troubles gastro-intestinaux (vomissement et diarrhée).

Dans le cas le plus extrême de surdosage, le patient a survécu la prise orale totale de 2000 mg de mémantine et présenté des troubles du système nerveux central (10 jours de coma suivis d'une diplopie et d'une agitation). Le patient a reçu un traitement symptomatique et des plasmaphèreses. Le patient a guéri sans séquelles permanentes.

Dans un autre cas de surdosage important, le patient a également survécu et guéri. Le patient avait reçu 400 mg de mémantine par voie orale. Le patient a présenté des troubles du système nerveux central tels qu'agitation, psychose, hallucinations visuelles, état proconvulsif, somnolence, stupeur et perte de connaissance.

### Traitement

Dans le cas d'un surdosage, le traitement doit être symptomatique. Aucun antidote spécifique en cas d'intoxication ou de surdosage n'est disponible. Des procédures cliniques habituels pour éliminer la substance active tels que lavage gastrique, charbon activé (interruption d'un potentiel cycle entéro-hépatique), acidification des urines, diurèse forcée, doivent être utilisés en fonction des besoins.

En cas de signes et de symptômes d'hyperstimulation générale du système nerveux central (SNC), un traitement symptomatique sous étroite surveillance doit être envisagé.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Système nerveux, Psychoanaleptiques, Médicaments anti-démenciels, Autres médicaments anti-démenciels, code ATC: N06DX01.

Il apparaît de plus en plus clairement que le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à la fois à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative.

La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal.

### Etudes cliniques

Une étude pivot en monothérapie dans une population de patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade modéré à sévère (score total du Mini Mental test [MMSE] de 3 à 14 au début de l'étude) a inclus un total de 252 patients ambulatoires. L'étude a montré les effets bénéfiques du traitement par mémantine par rapport au placebo à 6 mois (analyse des cas observés pour la Clinician's Interview Based Impression of Change [CIBIC-plus] :  $p=0,025$  ; l'Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living [ADCS-ADLsev] :  $p=0,003$ ; la Severe Impairment Battery [SIB] :  $p=0,002$ ).

Une étude pivot en monothérapie de mémantine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré (score total MMSE de 10 à 22 au début de l'étude) a inclus 403 patients. Les patients traités par mémantine ont présenté, de façon statistiquement significative, un effet supérieur à celui observé chez les patients sous placebo sur les critères primaires: Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ( $p=0,003$ ) et CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) à la semaine 24 (LOCF – dernière observation reportée). Dans une autre étude de monothérapie dans la maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré, un total de 470 patients (score total MMSE de 11 à 23 au début de l'étude) ont été randomisés.

L'analyse primaire définie de façon prospective n'a pas permis de conclure à une différence statistiquement significative sur le critère primaire d'efficacité à la semaine 24.

Une méta-analyse des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer au stade modéré à sévère (score total MMSE < 20) issue de 6 études de phase III versus placebo sur une durée de 6 mois (incluant les études en monothérapie et les études chez des patients traités par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase à posologie stable) a montré un effet statistiquement significatif en faveur de la mémantine pour les domaines cognitif, global et fonctionnel. Chez les patients pour lesquels une aggravation concomitante sur les trois domaines était identifiée, les résultats ont montré un effet statistiquement significatif de la mémantine sur la prévention de l'aggravation, puisque 2 fois plus de patients sous placebo ont montré une aggravation dans les trois domaines par rapport à ceux traités par mémantine (21 % vs 11 %,  $p < 0,0001$ ).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

La mémantine présente une biodisponibilité absolue d'environ 100 %. Le  $T_{max}$  se situe entre 3 et 8 heures. Rien n'indique que la prise de nourriture influe sur l'absorption de mémantine.

### Distribution

Des doses quotidiennes de 20 mg aboutissent à des concentrations plasmatiques de mémantine à l'état d'équilibre comprises entre 70 et 150 ng/ml (0,5 à 1  $\mu$ mol) avec d'importantes variations interindividuelles. Lors de l'administration de doses quotidiennes de 5 à 30 mg, on a calculé un rapport moyen de 0,52 entre le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le sérum. Le volume de distribution se situe autour de 10 l/kg. Environ 45 % de la mémantine sont liés aux protéines plasmatiques.

### Biotransformation

Chez l'homme, environ 80 % de la mémantine circulante sont présents sous forme inchangée. Les principaux métabolites chez l'homme sont le N-3,5-diméthyl-gludantan, le mélange isomère de 4- et 6-hydroxy-mémantine, et le 1-nitroso-3,5-diméthyl-adamantane. Aucun de ces métabolites ne présente d'activité antagoniste NMDA. Aucun métabolisme catalysé par le cytochrome P 450 n'a été détecté *in vitro*.

Dans une étude avec administration par voie orale de  $^{14}$ C-mémantine, 84 % de la dose en moyenne ont été retrouvés dans les 20 jours, dont plus de 99 % par excrétion rénale.

### Élimination

La mémantine est éliminée de manière monoexponentielle avec un  $t_{1/2}$  terminal de 60 à 100 heures. Chez les volontaires présentant une fonction rénale normale, la clairance totale ( $Cl_{tot}$ ) s'élève à 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et une partie de la clairance rénale totale se fait par sécrétion tubulaire.

La clairance rénale fait également intervenir une réabsorption tubulaire, probablement par l'intermédiaire des protéines assurant le transport des cations. Le taux d'élimination rénale de la mémantine dans des urines alcalines peut être réduit d'un facteur de 7 à 9 (voir rubrique 4.4). L'alcalinisation de l'urine peut résulter de modifications radicales du régime alimentaire, p. ex. du passage d'un régime carné à un régime végétarien, ou de l'ingestion massive de tampons gastriques alcalinisants.

### Linéarité

Les études chez des volontaires ont montré une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose allant de 10 à 40 mg.

### Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

Avec une dose de mémantine de 20 mg par jour, les taux dans le LCR correspondent à la valeur  $k_i$  ( $k_i$  = constante d'inhibition) de la mémantine, soit 0,5  $\mu$ mol dans le cortex frontal humain.

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

Les études à court terme chez le rat ont montré que la mémantine, comme les autres antagonistes NMDA, induisait une vacuolisation neuronale et une nécrose (lésions d'Olney) uniquement à des doses aboutissant à de très fortes concentrations sériques. Une ataxie et d'autres signes précliniques ont précédé la vacuolisation et la nécrose. Étant donné que ces effets n'ont pas été observés dans des études au long cours, ni chez les rongeurs, ni chez les non-rongeurs, la pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Des modifications oculaires ont été observées de manière inconstante lors d'études de toxicité à doses répétées chez les rongeurs et les chiens, mais pas chez les singes. Les examens ophtalmologiques spécifiques réalisés durant les études cliniques de la mémantine n'ont révélé aucune modification oculaire.

Une phospholipidose dans les macrophages pulmonaires causée par l'accumulation de mémantine dans les lysosomes a été observée chez les rongeurs. Cet effet est connu pour d'autres substances actives dotées de propriétés amphiphiliques cationiques. Il existe peut-être un lien entre cette accumulation et la vacuolisation observée dans les poumons. Cet effet a uniquement été observé à de fortes doses chez les rongeurs. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Aucune génotoxicité n'a été observée suite aux tests avec la mémantine lors des études standards. Aucun effet carcinogène n'a été observé lors d'études vie entière chez la souris et le rat. La mémantine ne s'est pas avérée tératogène chez le rat et le lapin, même à des doses materno-toxiques, et aucun effet indésirable de la mémantine sur la fertilité n'a été relevé. Chez le rat, un retard de croissance du fœtus a été constaté à des niveaux d'exposition identiques ou légèrement supérieurs à ceux utilisés chez l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé:*

Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

*Pelliculage du comprimé:*

Alcool polyvinylique  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol  
Oxyde de fer jaune et rouge (E172)  
Talc

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.



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

Plaquettes (PVC/PE/PVDC et Aluminium) contenant soit 7, 14 ou 15 comprimés.  
Des présentations de 7, 14, 28, 42, 56, 98, 112, 168 ou 180 comprimés pelliculés sont disponibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

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

BE442531

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

Date de première autorisation: 12 septembre 2013  
Date de dernier renouvellement: 11 mai 2018

## **10. DATE D'APPROBATION / DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 05/2020.  
Date de mise à jour du texte: 08/2021.