

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zopiclone EG 7,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 7,5 mg de zopiclone.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 30,8 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés blancs, ronds, biconvexes.

Les comprimés pelliculés portent l'inscription « ZOC 7,5 » d'un côté et une barre de cassure des deux côtés.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de courte durée de l'insomnie.

Les benzodiazépines et les substances analogues aux benzodiazépines ne sont indiquées que lorsque l'affection est sévère, invalidante ou provoque des souffrances extrêmes chez le patient.

4.2 Posologie et mode d'administration

La durée du traitement par Zopiclone EG doit être la plus courte possible.

En règle générale, la durée du traitement varie de quelques jours à 2 semaines avec un maximum de 4 semaines, y compris la phase d'arrêt progressif. Dans certains cas, la prolongation du traitement au-delà de sa durée maximum prévue peut s'avérer indispensable. Cependant, si tel est le cas, cette prolongation du traitement ne peut se faire qu'après une réévaluation de l'état du patient.

La dose recommandée pour les adultes est de 7,5 mg (un comprimé). Cette dose ne peut être dépassée.

Le médicament est à prendre juste avant le coucher.

Chez les personnes âgées, les insuffisants hépatiques ou les patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique, le traitement doit débiter avec une dose de 3,75 mg, c.à.d. un demi-comprimé.

Bien que l'insuffisance rénale n'entraîne pas d'accumulation de la zopiclone ou de ses métabolites, il est conseillé de commencer le traitement avec une dose de 3,75 mg chez les patients atteints d'une diminution de la fonction rénale.

Les comprimés peuvent être divisés de la manière suivante:

- placez le comprimé sur une table
- à l'aide des deux pouces ou des deux index, appuyez de part et d'autre de la barre de cassure.

Patients pédiatriques

Zopiclone EG est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents en-dessous de 18 ans (voir rubrique 4.3).

4.3 Contre-indications

La zopiclone est contre-indiquée dans les cas suivants:

- Hypersensibilité à la zopiclone ou à l'un des excipients
- Myasthénie grave
- Insuffisance respiratoire grave
- Syndrome de l'apnée du sommeil
- Enfants et adolescents de moins de 18 ans
- Insuffisance hépatique grave

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de commencer le traitement par zopiclone, il convient d'attacher une importance particulière à la recherche de la cause sous-jacente de l'insomnie.

Dépendance

L'utilisation des benzodiazépines et des substances analogues aux benzodiazépines peut mener à une dépendance physique et psychique de ces substances. Le risque de dépendance augmente proportionnellement à la dose et à la durée du traitement; le risque de dépendance est également supérieur chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie ou chez les patients présentant des troubles explicites de la personnalité. Lorsqu'il y a dépendance physique, l'arrêt brutal du traitement sera accompagné de symptômes de sevrage. Ceux-ci peuvent se manifester sous la forme de céphalées, de douleurs musculaires, d'angoisse extrême, de tension, de nervosité, de confusion et d'irritabilité. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent apparaître: déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, absence de sensation et fourmillements dans les membres, hypersensibilité à la lumière, au bruit ou au toucher, hallucinations ou crises d'épilepsie. Quelques rares cas d'abus ont été rapportés.

Insomnie de rebond

A l'arrêt d'un traitement avec une benzodiazépine ou une substance analogue à une benzodiazépine, on peut observer un syndrome transitoire dans lequel les symptômes qui ont mené au traitement à la benzodiazépine ou à la substance analogue à la benzodiazépine reviennent avec une intensité accrue. Ce syndrome peut être accompagné d'autres réactions, y compris changements d'humeur, angoisse et nervosité. Etant donné que le risque de symptômes de sevrage ou de rebond est plus important après l'arrêt brutal du traitement, il est conseillé de diminuer la dose progressivement.

Durée du traitement

La durée du traitement doit être la plus courte possible (voir "Posologie et mode d'administration"), mais ne peut pas excéder 4 semaines, y compris la phase de diminution progressive de la dose. Le dépassement de cette période ne peut avoir lieu qu'après réévaluation de l'état du patient. Il peut être utile d'informer le patient dès le début du traitement que ce traitement ne pourra être que d'une durée limitée et de lui expliquer précisément comment diminuer progressivement les doses. De plus, il est important que le patient soit informé d'une possibilité d'effet de rebond, ceci pour limiter ses inquiétudes quant à l'apparition de tels symptômes pendant la période de diminution progressive du traitement. En ce qui concerne les benzodiazépines et les substances analogues aux benzodiazépines à courte durée d'action, des indications semblent montrer qu'un symptôme de sevrage peut survenir aux doses thérapeutiques, notamment lorsque cette dose est élevée.

Tolérance

Après utilisation répétée pendant plusieurs semaines, l'effet hypnotique des benzodiazépines et des

substances analogues aux benzodiazépines à courte durée d'action peut diminuer. Toutefois, en ce qui concerne la zopiclone, durant une période de traitement jusqu'à 4 semaines, aucune tolérance manifeste n'a été observée.

Amnésie antérograde

Les benzodiazépines et les substances analogues aux benzodiazépines peuvent provoquer une amnésie antérograde, notamment quelques heures après la prise du produit. Afin de réduire ce risque, les patients doivent s'assurer de pouvoir dormir 7-8 heures de manière ininterrompue (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

Réactions psychiatriques et "paradoxaes"

On sait que les réactions telles que nervosité, agitation, irritabilité, agression, délires, explosions de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres troubles comportementaux, peuvent survenir lors de l'utilisation de benzodiazépines et de substances analogues aux benzodiazépines. Si tel est le cas, l'administration du médicament doit être arrêtée. Le risque de telles réactions est plus important chez les enfants et les personnes âgées.

Somnambulisme et comportements associés

On a rapporté un somnambulisme et d'autres comportements associés tels que "conduire en dormant", préparer et manger de la nourriture, ou téléphoner, s'accompagnant d'une perte de mémoire (amnésie) de l'incident, chez des patients ayant pris la zopiclone et qui n'étaient pas totalement réveillés. L'utilisation d'alcool et d'autres déprimeurs du SNC en concomitance avec la zopiclone tout comme l'utilisation de la zopiclone à des doses excédant la dose recommandée maximale, semble augmenter le risque de comportements pareils. Chez les patients rapportant des comportements pareils, l'arrêt du traitement par zopiclone sera sérieusement pris en considération (voir rubrique 4.5).

Groupes spécifiques de patients

Pour les patients âgés: voir aussi rubrique 4.2. En raison des propriétés myorelaxantes de la zopiclone, il existe un risque de chute, plus particulièrement, chez les personnes âgées se levant la nuit.

Il est conseillé de réduire la dose chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique, ceci en raison du risque de dépression respiratoire. Les benzodiazépines et les substances analogues aux benzodiazépines ne conviennent pas au traitement des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, étant donné qu'elles peuvent favoriser l'apparition d'une encéphalopathie. Les benzodiazépines et les substances analogues aux benzodiazépines ne sont pas recommandées dans le traitement primaire des psychoses. Les benzodiazépines et les substances analogues aux benzodiazépines ne doivent pas être utilisées à titre de seul traitement de la dépression ou de l'anxiété dans le cadre de la dépression (risque d'envies suicidaires chez ces patients). Les benzodiazépines et les substances analogues aux benzodiazépines doivent être administrées avec la plus grande prudence chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de drogue.

Risque de l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de Zopiclone EG et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés comme Zopiclone EG avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement sont impossibles. Si la décision a été prise de prescrire Zopiclone EG en concomitance avec des opioïdes, la dose efficace la plus faible sera utilisée et la durée du traitement sera la plus courte possible (voir aussi la recommandation posologique générale dans la rubrique 4.2).

Les patients doivent être étroitement suivis au niveau des signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Dans cette optique, il est vivement recommandé d'informer les patients et leurs prestataires de soins (lorsque d'application) d'être conscients de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient du lactose. 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.

Zopiclone EG contient 0,025 mg sodium (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

A déconseiller

La consommation simultanée d'alcool n'est pas recommandée car l'effet sédatif de la zopiclone peut être renforcé. Ceci peut avoir des effets négatifs sur la conduite d'un véhicule ou la manutention des machines.

Tenir compte de

La combinaison avec d'autres agents dépresseurs à action centrale, tels que les antipsychotiques (neuroleptiques), les hypnotiques, les anxiolytiques/sédatifs, les antidépresseurs, les analgésiques narcotiques, les antiépileptiques, les anesthésiques et les antihistaminiques sédatifs peut augmenter l'effet dépresseur de la zopiclone sur le système nerveux central et sera dès lors considérée de manière prudente.

Dans le cas des analgésiques narcotiques, une potentialisation de l'effet euphorique peut également se produire, ce qui peut entraîner une dépendance psychique accrue.

L'association de la zopiclone à des myorelaxants peut augmenter l'effet myorelaxant.

Etant donné que la zopiclone est métabolisée par le CYP3A4, les taux plasmatiques de la zopiclone et, par conséquent, son effet peuvent être augmentés en cas d'utilisation en association avec les inhibiteurs du CYP3A4, tels que les antibiotiques macrolides, les antimycosiques azolés et les inhibiteurs de la protéase du VIH, tout comme le jus de pamplemousse. Une réduction de la dose sera prise en considération en cas d'administration concomitante de zopiclone et d'inhibiteurs du CYP3A4. Les inducteurs du CYP3A4, tout comme le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine et les produits contenant du millepertuis, peuvent réduire les taux plasmatiques et donc l'effet de la zopiclone.

L'effet de l'érythromycine sur la pharmacocinétique de la zopiclone a été étudié chez 10 sujets sains. L'ASC de la zopiclone avait augmenté de 80 % en présence de l'érythromycine, ce qui indique que l'érythromycine peut inhiber le métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP3A4. Par conséquent, l'effet hypnotique de la zopiclone peut être renforcé.

Opioides

L'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés comme Zopiclone EG avec des opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs du système nerveux central (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de l'utilisation du médicament chez les femmes enceintes n'a pas été établie.

Des études chez l'animal ont montré que la zopiclone passe en partie la barrière placentaire et ne présente aucun effet tératogène. La zopiclone est déconseillée durant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Lorsque, pour des raisons médicales irréfutables, la zopiclone est administrée pendant les trois derniers mois de la grossesse ou pendant l'accouchement, des effets tels que hypothermie, hypotension, hypotonie, dépression respiratoire et diminution du réflexe de succion ("syndrome de l'enfant mou"), peuvent être observés chez le nouveau-né en raison des propriétés pharmacologiques du produit. Chez les nouveaux-nés des mères qui ont été traitées à long terme par zopiclone pendant les derniers mois de leur grossesse, on peut observer des symptômes de sevrage en raison du développement d'une dépendance physique.

Lorsque la zopiclone est prescrite à des femmes en âge de procréer, qui planifient une grossesse ou pensent pouvoir être enceinte, elles doivent être avisées de prendre contact avec leur médecin au sujet de l'arrêt du traitement.

Allaitement

La sécurité relative à l'utilisation pendant l'allaitement n'a pas été démontrée.

La zopiclone et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Malgré la très faible concentration de zopiclone dans le lait maternel, la zopiclone ne doit pas être prescrite aux femmes durant l'allaitement.

Fertilité

La zopiclone a causé une diminution de la fertilité chez les rats mâles (voir rubrique 5.3).

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

La sédation, l'amnésie, la diminution de la concentration et de la fonction musculaire peuvent réduire l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Le risque s'accroît en cas de consommation simultanée d'alcool. Le risque est même plus élevé en cas de manque de sommeil. Les patients doivent être mis au courant du fait qu'ils ne peuvent ni conduire des véhicules ni utiliser des machines jusqu'à la fin du traitement ou jusqu'à la constatation que leurs prestations n'ont pas diminué. Etant donné l'effet résiduaire de ce médicament, cet avertissement sera également considéré le lendemain matin qui suit l'administration de la zopiclone.

4.8 Effets indésirables

Dans cette rubrique, les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit: 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).

La réaction indésirable la plus fréquente de la zopiclone consiste en un goût amer ou en un arrière-goût métallique.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients traités à la zopiclone:

Affections du système immunitaire

Rare:	Réactions allergiques, réactions cutanées telles que démangeaisons et éruption cutanée (y compris urticaire).
Très rare:	Réactions anaphylactiques et angio-œdème. Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique/syndrome de Lyell, érythème polymorphe.

Affections psychiatriques

Rare:	Affaiblissement de la sensation, confusion et dépression. Réactions paradoxales telles que nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, délires, crises de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres troubles du comportement.
Très rare:	Diminution de la libido.
Fréquence indéterminée:	Dépendance physique et psychique.

Voir également plus loin sous « Dépression », « Réactions psychiatriques et paradoxales » et « Dépendance ».

Affections du système nerveux

Très fréquent:	Un goût amer ou métallique (dysgueusie).
Fréquent:	Somnolence durant la journée suivante, diminution de la vigilance, céphalées, vertiges.
Rare:	Amnésie, troubles de la coordination, ataxie (se produit surtout en

début de traitement et disparaît en général après plusieurs prises),
légère sensation d'hébéture.
Fréquence indéterminée: Somnambulisme (voir rubrique 4.4).

Voir également sous « Amnésie ».

Affections oculaires

Rare: Vue double (se produit surtout en début de traitement et disparaît en général après plusieurs prises).

Affections gastro-intestinales

Fréquent: Problèmes gastro-intestinaux (y compris nausées et vomissements),
dyspepsie.

Rare: Sécheresse buccale.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare: Faiblesse musculaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare: Fatigue.

Investigations

Rare: Augmentations légères à modérées des transaminases et/ou
phosphatases alcalines dans le sérum.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Rare: Risque de chute, plus particulièrement chez les personnes âgées (voir
rubrique 4.4)

Amnésie

L'amnésie antérograde peut survenir lors de l'utilisation de doses thérapeutiques, et le risque augmente avec des doses plus élevées. L'amnésie peut être accompagnée d'un comportement inapproprié (voir rubrique 4.4).

Dépression

Une dépression préexistante peut se manifester pendant la prise de benzodiazépines et de substances analogues aux benzodiazépines (rare).

Réactions psychiatriques et paradoxales

Des réactions telles que nervosité, agitation, irritabilité, agression, délires, crises de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inadapté ainsi que d'autres troubles comportementaux peuvent apparaître rarement ou très rarement lors de l'utilisation de benzodiazépines et de substances analogues aux benzodiazépines. Dans certains cas, ces réactions peuvent devenir relativement graves avec ce médicament. Le risque de ces réactions est plus important chez les enfants et les personnes âgées.

Dépendance

L'utilisation, même aux doses thérapeutiques, peut entraîner une dépendance physique: l'arrêt du traitement peut mener à des symptômes de sevrage ou de rebond (voir rubrique 4.4). Une dépendance psychique peut également survenir. Des cas d'abus ont été signalés.

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 site internet: www.afmpps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Les surdosages se traduisent généralement par des degrés de dépression progressive du système nerveux central, allant de somnolence à un coma en fonction de la quantité ingérée. Dans les cas légers, les symptômes incluent: somnolence, étourdissements, confusion et léthargie; dans des cas plus sévères, les symptômes peuvent inclure: ataxie, hypotonie, hypotension, méthémoglobinémie, dépression respiratoire et coma.

Dans les rares cas de surdosage en zopiclone rapportés, il n'a pas été fait mention d'effets menaçant le pronostic vital sauf lors de la prise concomitante du médicament avec d'autres déprimeurs du système nerveux central, y compris l'alcool.

Traitement

Son traitement doit être axé sur le maintien des fonctions vitales et est principalement symptomatique (p. ex. induction de vomissements, surveillance de la fonction cardiaque et de la respiration).

Etant donné le volume de distribution important de la zopiclone, l'hémodialyse est sans valeur. Le flumazénil peut être un antidote utile.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: hypnotique sédatif

Code ATC: N05C F01

La zopiclone est un hypnotique analogue aux benzodiazépines qui fait partie du groupe des cyclopyrrolones. Les propriétés pharmacologiques sont: sédatives, anxiolytiques, anticonvulsivantes et myorelaxantes. Ses effets sont liés à une action agoniste spécifique sur les récepteurs centraux appartenant au complexe macromoléculaire GABA_A qui module l'ouverture du canal de l'ion chlore. Ces effets correspondent à ceux des benzodiazépines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La zopiclone est rapidement absorbée. Ses concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 1^{1/2} - 2 heures et sont d'environ 30 et 60 ng/ml après administration de, respectivement, 3,75 mg et 7,5 mg. La résorption est équivalente chez l'homme et la femme et n'est pas influencée par la prise concomitante de nourriture ou par plusieurs prises.

Distribution

La zopiclone est rapidement distribuée à partir du compartiment vasculaire. Sa liaison aux protéines plasmatiques est d'au moins 45% et non saturable.

La diminution de la concentration plasmatique ne dépend pas de la dose entre 3,75 et 15 mg.

Le temps de demi-vie d'élimination est d'environ 5 heures aux doses recommandées. Lors d'administrations répétées, il n'y a pas d'accumulation et les différences individuelles semblent minimales.

Moins de 1,0% de la dose absorbée par la mère est éliminé dans le lait maternel.

Biotransformation

Les principaux métabolites sont le dérivé N-oxyde (pharmacologiquement actif chez l'animal) et le métabolite N-déméthylé (pharmacologiquement inactif chez l'animal). Leurs demi-vies apparentes s'élèvent respectivement à environ 4,5 heures et 7,4 heures. En cas d'administration répétée (15 mg) pendant 14 jours, aucune accumulation significative de la substance n'a été constatée.

Elimination

La faible valeur de la clairance rénale de la zopiclone (en moyenne 8,4 ml/min) comparée à la

clairance plasmatique (232 ml/min) indique que la voie d'épuration de la zopiclone est essentiellement métabolique. La zopiclone est éliminée par voie urinaire (environ 80%) sous la forme de métabolites non conjugués (dérivés N-oxyde et N-déméthylés) et dans les fèces (environ 16%).

Groupes de patients particuliers

Diverses études ont montré que chez les patients âgés, l'administration répétée ne menait pas à l'accumulation de la zopiclone dans le plasma, malgré une légère diminution de la fonction rénale et un allongement de la demi-vie d'élimination à environ 7 heures.

En cas d'insuffisance rénale, aucune accumulation de la zopiclone, ni de ses métabolites, n'a été constatée lors d'un traitement prolongé. La zopiclone franchit la membrane de dialyse.

Chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie, la clairance plasmatique de la zopiclone est diminuée d'environ 40% en raison du ralentissement de la déméthylation. La posologie devra donc être adaptée chez ces patients.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez les rats et les chiens, des effets hépatotoxiques ont été révélés lors d'études de toxicité après plusieurs administrations. Chez les chiens, l'anémie était évidente dans certaines études.

Les études *in vitro* et *in vivo* ne pouvaient mettre en évidence aucun signe de mutagénicité induite par la zopiclone.

Un accroissement de l'incidence des carcinomes mammaires chez les rats femelles à des multiples élevés de la concentration plasmatique maximale des doses thérapeutiques chez l'homme, a été imputé à l'augmentation des concentrations sériques du 17-bêta-œstradiol. Une augmentation de l'incidence des tumeurs thyroïdiennes chez les rats a été associée à une augmentation des concentrations sériques TSH. Chez l'homme, la zopiclone n'a pas d'influence sur les hormones thyroïdiennes.

Dans deux études chez les rats, la fertilité était réduite, alors que la zopiclone n'avait aucun effet nocif sur la fertilité des lapins.

Des retards de développement du fœtus et des effets foetotoxiques n'ont été observés chez le rat et le lapin qu'à des doses largement supérieures aux doses maximales utilisées chez l'homme. Aucun potentiel tératogène n'a été montré.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, amidon de maïs, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, dioxyde de titane (E171), hypromellose.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 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

Plaquette en PVC/PVDC/Al:

Conditionnements contenant 5, 10, 14, 18, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500 ou 1000 comprimés.

Pilulier en PP:

Conditionnements contenant 100, 250 ou 1000 comprimés.

Flacon HDPE contenant : 250 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Sans objet.

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

EG (Eurogenerics) SA

Esplanade Heysel b22

B-1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE209246 (plaquette en PVC/PVDC/Al)

BE439275 (pilulier en PP)

BE665679 (flacon HDPE)

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

Date de première autorisation: 17 juillet 2000

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2025