

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pliaglis 70 mg/g + 70 mg/g, crème

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 gramme de crème contient 70 mg de lidocaïne et 70 mg de tétracaïne.

Excipients :

parahydroxybenzoate de méthyle (E218) : 0,5 mg/g.

parahydroxybenzoate de propyle (E216) : 0,1 mg/g.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème.

Crème visqueuse de couleur blanche à blanchâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Pliaglis est indiqué chez l'adulte pour l'anesthésie cutanée locale sur peau propre avant une intervention dermatologique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

A utiliser chez l'adulte et les personnes âgées :

Pliaglis est à appliquer sur une peau propre à une épaisseur d'environ 1mm pendant 30 minutes (environ 1,3 g de crème par 10 cm²) avant les interventions dermatologiques telles que la thérapie au laser à colorant pulsé, l'épilation au laser, le resurfaçage du visage au laser non-ablatif, les injections de produits de comblement, les abords vasculaires. A l'issue du temps indiqué, il convient alors, de décoller le film avant l'intervention.

Pliaglis est à appliquer sur une peau propre à une épaisseur d'environ 1mm pendant 60 minutes (environ 1,3 g de crème par 10 cm²) avant les interventions dermatologiques telles que l'ablation des tatouages au laser, l'ablation des veines des jambes par laser. A l'issue du temps indiqué, il convient alors, de décoller le film avant l'intervention.

Surface du site de traitement (cm ²)	Poids approximatif de Pliaglis (g) appliqué	
10	1,3	2 unités phalange
50	6,5	La moitié du contenu d'un tube de 15g
100	13	Le contenu total d'un tube de 15g
200	26	Le contenu total d'un tube de 30g
400	52	Le contenu total de 2 tubes de 30g

La surface maximum d'application ne doit pas dépasser 400 cm².

Insuffisance hépatique, rénale et cardiaque

Pliaglis doit être utilisé avec précaution chez les insuffisants hépatiques, rénaux ou cardiaques (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Pliaglis n'étant pas suffisamment établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, son utilisation n'est pas recommandée chez cette population.

Mode d'administration

Pliaglis est destiné à un usage unique.

Utilisation cutanée uniquement.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Pliaglis doit être appliqué par des professionnels de santé pour les actes portant sur le visage. En ce qui concerne les autres parties du corps, l'application de Pliaglis peut être réalisée par des professionnels de santé ou par les patients si ces derniers sont suffisamment informés de la technique d'application.

On recommande aux patients et aux professionnels de santé d'éviter le contact direct avec la crème et avec la peau recouverte de crème afin de prévenir tout risque de dermatite de contact.

Pliaglis ne doit jamais être appliqué avec les doigts.

Pliaglis doit être appliqué avec un outil à surface plane comme une spatule ou un abaisse-langue.

Il faut se laver les mains aussitôt après avoir retiré et éliminé le film.

Voir la rubrique 6.6 pour de plus amples instructions concernant la manipulation et l'élimination de ce médicament.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la lidocaïne, à la tétracaïne et à d'autres anesthésiques du type amide ou ester, à l'acide para-aminobenzoïque (métabolite notoire de la tétracaïne), au parahydroxybenzoate de méthyle (E218), au parahydroxybenzoate de propyle (E216) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Il ne faut pas utiliser Pliaglis sur les muqueuses ou sur une peau abîmée ou irritée.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il faut éviter le contact avec les yeux. Des lésions graves de la cornée ont été observées lors de tests de produits similaires dans le cadre de l'expérimentation animale. Il faut utiliser Pliaglis avec précaution à proximité des yeux. S'il y a contact avec l'œil, il faut le rincer immédiatement avec de l'eau ou une solution saline et protéger l'œil jusqu'à ce que la sensibilité revienne.

Une fois le film de Pliaglis décollé, il convient d'enlever soigneusement tous les résidus du film avec une compresse.

Ne pas appliquer un pansement occlusif avant d'avoir éliminé Pliaglis sur la peau.

Ne pas appliquer Pliaglis pour une durée supérieure à celle recommandée dans la rubrique 4.2.

De rares réactions allergiques ou anaphylactoïdes liées à la lidocaïne, à la tétracaïne ou à d'autres constituants de Pliaglis, peuvent survenir. La tétracaïne pourrait être à l'origine d'une incidence supérieure de ces réactions par rapport à la lidocaïne (voir rubrique 4.8).

De nombreux anesthésiques locaux, y compris la tétracaïne, ont été associés à la méthémoglobinémie. Les patients souffrant de méthémoglobinémie congénitale ou idiopathique sont plus sensibles aux médicaments inducteurs de méthémoglobinémie.

Aucun cas de méthémoglobulinémie n'a été rapporté au cours des essais cliniques avec Pliaglis. Néanmoins, une attention particulière s'impose pour s'assurer que les doses, les zones et les durées d'application sont conformes aux critères recommandés pour la population cible.

Il a été démontré que la lidocaïne inhibe la croissance virale et bactérienne. L'effet de la crème sur les injections intradermiques de vaccins vivants n'est pas établi. Il n'est donc pas recommandé de l'utiliser avant l'injection de vaccins vivants.

Pliaglis doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que chez les sujets ayant une sensibilité accrue aux effets systémiques circulatoires de la lidocaïne et de la tétracaïne, (sujets atteints d'une maladie aigüe grave ou sujets très affaiblis).

Les patients doivent prendre toutes les mesures pour éviter tout traumatisme involontaire à la peau (par le grattage, par frottement ou par exposition aux températures extrêmes) pendant la période de l'effet anesthésiant de Pliaglis.

Pliaglis contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216), composants susceptibles de provoquer des réactions allergiques (probablement retardées).

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Le risque de toxicité systémique doit être pris en compte lors de l'utilisation de Pliaglis chez des patients traités par des anti-arythmiques de classe I (tels que quinidine, disopyramide, tocainide et mexilétine), de classe III (par exemple l'amiodarone) ou par d'autres produits contenant des anesthésiques locaux.

Les interactions suite à l'utilisation appropriée de Pliaglis sont peu probables car les concentrations de lidocaïne et tétracaïne au niveau du plasma sont très faibles en réponse à l'administration locale de doses recommandées de Pliaglis (voir rubrique 5.2).

Le risque potentiel de méthéoglobulinémie est plus élevé chez les patients utilisant des médicaments susceptibles d'induire un risque de méthéoglobulinémie médicamenteuse (tels que les sulfonamides, naphthalène, dérivés nitrés, nitrofurantoiné, nitroglycérine, nitroprusside, pamaquine et quinine).

En cas d'utilisation concomitante de Pliaglis et d'autres médicaments contenant de la lidocaïne et/ou de la tétracaïne, le cumul des doses de tous les produits doit être pris en compte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas (ou peu) de données concernant l'utilisation de Pliaglis pendant la grossesse. Les études sur l'animal ne démontrent pas d'effets néfastes directs ou indirects de la tétracaïne sur la reproduction en termes de toxicité sur la reproduction. De même, les études sur l'animal sont insuffisantes pour déterminer la toxicité de la lidocaïne sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'utilisation de Pliaglis chez la femme enceinte doit être envisagée avec précaution.

Allaitement

La lidocaïne et la tétracaïne sont excrétées dans le lait maternel, cependant que des effets faibles sont prévus chez le nouveau-né/nourrisson allaité au sein aux doses recommandées de Pliaglis.

L'allaitement peut, par conséquent, être poursuivi durant le traitement par Pliaglis, dès lors que le produit n'est pas appliqué sur les seins.

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'homme concernant les effets de l'utilisation de la lidocaïne et de la tétracaïne sur la fécondité.

Les études sur l'animal n'ont pas démontré une altération de la fécondité par la lidocaïne et la tétracaïne.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Pliaglis n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les réactions cutanées localisées au niveau du site d'application constituent des effets indésirables très fréquemment observés lors des essais cliniques avec Pliaglis mais qui se sont avérées, en général, légères et réversibles. Les effets indésirables répertoriés, ci-dessous, comprennent les effets liés au traitement et l'érythème, l'œdème et la décoloration cutanés estimés sur l'échelle d'évaluation de la toxicité cutanée. Les réactions indésirables au niveau du site d'application survenues chez plus de 10% des patients sont l'érythème et la décoloration cutanée. L'œdème cutané est une réaction indésirable fréquente. Toutes les autres réactions indésirables concernent moins de 1% des patients.

Le tableau ci-dessous qui présente les effets indésirables par classe de système d'organes et fréquence utilise la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$ jusqu'à $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1.000$ jusqu'à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10.000$ jusqu'à $\leq 1/1.000$) ; très rares ($\leq 1/10.000$) ; indéterminés (ne peuvent être estimés sur la base des données disponibles). La plupart des effets indésirables rapportés ci-dessous sont survenus au niveau du site d'application de la crème.

Système Organe Classe	Effets indésirables y compris les signes d'intolérance locale				
	Très fréquents ($\geq 1/10$)	Fréquents ($\geq 1/100$ à <1/10)	Peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à <1/100)	Très rares ($\geq 1/10.000$ à <1/1.000)	Indéterminés (ne peuvent être estimés sur la base des données disponibles).
Affections du système nerveux				Paresthésie	
Affections oculaires				Œdème des paupières	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythème Décoloration cutanée	Œdème cutané	Prurit Douleur cutanée	Paleur Sensation de brûlure de la peau Œdème de la face Exfoliation cutanée Irritation cutanée	Urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Douleur		

De rares réactions allergiques ou anaphylactoïdes liées à la lidocaïne, à la tétracaïne ou à d'autres constituants de Pliaglis, peuvent survenir. (Voir rubrique 4.4).

Des effets indésirables systémiques suite à une utilisation appropriée de Pliaglis sont peu probables étant donné les doses faibles de lidocaïne et tétracaïne absorbées (voir rubrique 5.2).

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
Avenue Galilée 5/03
1210 BRUXELLES

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.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
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail: crpv@chru-nancy.fr

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

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

4.9. Surdosage

Un surdosage avec Pliaglis est peu probable mais les symptômes liés à une toxicité systémique sont semblables à ceux observés avec les autres anesthésiques locaux (effets résultant d'une stimulation du SNC et, dans les cas graves, dépression du système nerveux central ainsi que dépression myocardique).

Dans le cas d'un surdosage, il faut maintenir une surveillance étroite du patient. Des symptômes neurologiques sévères (crises d'épilepsie, dépression du SNC), peuvent se déclencher avec une concentration plasmatique de lidocaïne aussi faible que 1000ng/ml. Les taux toxiques de lidocaïne (>5000ng/ml) se manifestent par des troubles du SNC y compris un risque de crises épileptiques. En cas de symptômes de surdosage, le traitement symptomatique tel qu'une ventilation assistée et un traitement par un médicament antispasmodique sera nécessaire. La dialyse est de valeur négligeable dans le traitement d'un surdosage aigu de lidocaïne ou de tétracaïne. Compte tenu de la lente absorption systémique, tout patient présentant des symptômes de toxicité sera gardé en observation pendant plusieurs heures après le traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anesthésique local; amides
Code ATC : N01BB52

Mécanisme d'action

Pliaglis permet d'avoir une anesthésie cutanée locale lorsqu'il est appliqué sur peau propre en libérant la lidocaïne et la tétracaïne dans l'épiderme et le derme, où elles s'accumulent, à proximité des récepteurs de la douleur et des terminaisons nerveuses. Par conséquent, il se produit un blocage des canaux sodiques nécessaires au déclenchement et à la conduction de l'influx nerveux, se traduisant ainsi par une anesthésie locale. L'intensité de l'anesthésie dépend du temps d'application.

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude clinique de pharmacodynamie (test du « pique touche » n=40), la durée moyenne et médiane d'anesthésie étaient de 9,4 et 11 heures respectivement, avec une durée minimum de 2 heures et une durée maximum estimée de 13 heures.

Efficacité et sécurité clinique

Pliaglis a été évalué dans 12 études cliniques de Phase III (randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo) sur un nombre total de 669 patients adultes, avant divers actes dermatologiques sur l'efficacité et la sécurité clinique.

Pliaglis et le placebo ont été appliqués sur 2 surfaces comparables à traiter pendant 30 minutes pour des actes tels que les injections de produits de comblement, l'épilation au laser, le resurfaçage du visage par laser non-ablatif, la thérapie au laser à colorant pulsé (2 études avec 20 min d'application), et les abords vasculaires. La crème a été appliquée pour une période de 60 minutes en ce qui concerne l'ablation des tatouages par laser et l'ablation des veines par laser. Le traitement par Pliaglis s'est traduit par une diminution statistiquement significative de la douleur par rapport au placebo dans chaque étude (sauf une étude concernant l'abord vasculaire), douleur évaluée par les patients et mesurée sur une Echelle Visuelle Analogique (EVA) graduée de 0 à 100mm.

Tableau 1: Résumé des études cliniques de phase III pour Pliaglis

Dermatologic Procedure	Nombre de patients	Pliaglis EVA moyenne (mm)	Placebo EVA moyenne (mm)	Valeur de P (Pliaglis vs. placebo)
Application de 20 ou de 30 Min				
Thérapie au laser à colorant pulsé (20', étude 1)	80	16	31	P<0,001
Thérapie au laser à colorant pulsé (20', étude 2)	60	16	36	P<0,001
Epilation au laser (30')	50	23	32	P=0,017
Resurfaçage du visage par laser non-ablatif (30', étude 1)	54	21	38	P<0,0001
Resurfaçage du visage par laser non-ablatif (30', étude 2)	40	31	55	P<0,001
Injections de produits de comblement (30')	70	24	37	P<0,0001
Injections de collagène (30')	52	23	40	P<0,001
Abords vasculaires (étude 1)	55	30	32	P=0,691
Abords vasculaires (étude 2)	55	16	30	P=0,004
Application de 60 Min				
Ablation des tatouages par laser (étude 1)	30	43	66	P=0,001
Ablation des tatouages par laser (étude 2)	63	39	59	P<0,0001
Ablation des veines des jambes par laser	60	27	43	P<0,001

Population pédiatrique

L'Agence européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Pliaglis en anesthésie locale dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

L'exposition systémique des deux substances actives dépend de la dose, de la durée d'application, de l'épaisseur de la peau (variable selon la partie du corps) et de l'état de la peau.

Chez l'adulte, l'application de 59 g de Pliaglis sur une surface de 400 cm² pendant une durée allant jusqu'à 120 minutes, donne un pic moyen de concentration plasmatique de lidocaïne de 139 ng/ml avec un pic maximal de 220 ng/ml. L'exposition systémique à la lidocaïne, mesurée par C_{max} et AUC₀₋₂₄, est proportionnelle à la surface d'application et augmente jusqu'au temps d'exposition de 60 minutes. La C_{max} est proportionnelle au pourcentage de surface corporelle recouverte, avec une couverture (400 cm²) de 2,5 % pour 30 minutes donnant une concentration maximum de lidocaïne de 60 ng/ml. Il n'est pas possible de mesurer les taux plasmatiques (< 0,9ng/ml) chez l'adulte.

Distribution :

Suite à l'administration intraveineuse de lidocaïne aux volontaires sains, le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 0,8 à 1,3 l/kg. Environ 75 % de la lidocaïne est liée aux protéines plasmatiques (principalement l'alpha-1-glycoprotéine acide). Le volume de distribution et de fixation de la tétracaïne aux protéines plasmatiques n'ont pu être déterminé car ce produit est rapidement hydrolysé dans le plasma.

Biotransformation et Elimination :

La lidocaïne est éliminée principalement par métabolisation. La transformation en mono-éthyl-glycine-xylidine (MEGX) puis en glycine-xylidine (GX) se fait principalement par la médiation de CYP1A2 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4. Le MEGX est également métabolisé en 2,6-xylidine. La 2,6-xylidine est ensuite métabolisée par le CYP2A6 en 4-hydroxy-2,6-xylidine qui constitue le principal métabolite urinaire (80 %) et qui est excrétée sous forme conjuguée. Le MEGX indique une activité pharmacologique similaire à la lidocaïne, tandis que le GX indique une moindre activité pharmacologique.

La tétracaïne subit une hydrolyse rapide par les estérases plasmatiques. Les principaux métabolites de la tétracaïne sont l'acide para-aminobenzoïque et le diéthylaminoéthanol, ayant chacun une activité non spécifiée.

L'importance du métabolisme cutané de la lidocaïne et de la tétracaïne est indéterminée. La lidocaïne et ses métabolites sont excrétés par les reins. Plus de 98 % d'une dose absorbée de lidocaïne est retrouvée dans l'urine sous forme de métabolites ou sous forme inchangée. Moins de 10 % de la lidocaïne inchangée est excrétée chez l'adulte ; environ 20 % de lidocaïne inchangée est excrétée chez le nouveau-né. La clairance systémique est d'environ 8-10 ml/min/kg.

Après administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la lidocaïne est d'environ 1,8 heure. La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique de la lidocaïne suite à une application locale de 9 g (200 cm²) de Pliaglis pendant 30 minutes va jusqu'à 12,1 heures ; il y a donc un dépôt de lidocaïne au niveau de la peau qui libère le médicament dans la circulation systémique. La demi-vie et la clairance de la tétracaïne n'ont pas été établies chez l'homme, mais l'hydrolyse plasmatique est rapide.

Personnes âgées :

Après application de 31 g de Pliaglis sur une surface de 400 cm² pendant 60 minutes (n = 12) chez des sujets âgés (65 ans-78 ans), la concentration plasmatique maximale moyenne de lidocaïne est de 48 ng/ml. Ces concentrations sont identiques ou inférieures à celles constatées chez les patients plus jeunes sous les mêmes doses de Pliaglis.

Insuffisance cardiaque, rénale et hépatique :

Aucune étude de pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée dans le cas d'insuffisance cardiaque, rénal ou hépatique. La demi-vie de la lidocaïne peut se trouver augmentée chez les insuffisants cardiaques ou hépatiques. La demi-vie de la tétracaïne n'a pas été établie en raison de son hydrolyse plasmatique rapide.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie sur la reproduction:

Lidocaïne : Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez le rat mâle ou femelle. Il n'a été observé aucun effet tératogène lors des études portant sur le développement embryo-fœtal au cours desquelles des rats ou des lapins ont été traités pendant la période de l'organogenèse. Cependant, les études animales relatives aux effets sur la grossesse, la parturition ou le développement postnatal sont incomplètes.

Tétracaïne : Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez le rat. Il n'a été observé aucun effet tératogène lors des études portant sur le développement embryo-fœtal au cours desquelles des rats ou des lapins ont été traités pendant l'organogenèse. Aucun effet n'a été observé chez les petits des rats traités par une dose materno-toxique en fin de grossesse et pendant l'allaitement. Aucune donnée sur l'exposition systémique chez le rat étant disponible, une comparaison avec l'exposition chez l'homme ne peut être établie.

Lidocaïne et tétracaïne : Il n'a été observé aucun effet tératogénique lors des études sur le développement embryo-fœtal et le traitement pendant l'organogenèse.

Génotoxicité et carcinogénèse:

Les études de génotoxicité réalisées avec la lidocaïne et la tétracaïne ont donné des résultats négatifs. Le potentiel cancérogène de la lidocaïne et de la tétracaïne n'a pas été étudié. La 2,6-xylidine, métabolite de la

lidocaïne, a un potentiel génotoxique in vitro. Dans le cadre d'une étude du pouvoir cancérogène chez le rat incluant une exposition à la 2,6-xylidine in utero, postnatale, et tout au long de la vie, des tumeurs ont été observées dans les fosses nasales, le foie et au niveau de l'hypoderme. La pertinence clinique des tumeurs observées en cas d'utilisation à court terme/intermittente/par voie locale de la lidocaïne est inconnue. Cependant, compte tenu de la courte durée du traitement par Pliaglis, aucun effet cancérogène n'est attendu.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydrogénophosphate de calcium anhydre, eau purifiée, alcool de polyvinyle, paraffine blanche molle, monopalmitate de sorbitane, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), y compris après l'ouverture.

Ne pas congeler.

Après l'ouverture, la crème doit être utilisée dans les 3 mois. Il est recommandé de noter la date d'ouverture sur l'emballage.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube laminé à tête en PEHD et un bouchon en polypropylène.

Tubes de 15 g et 30 g.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

CROMA-PHARMA GmbH
Industriezeile 6
2100 Leobendorf
L'Autriche

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

Belgique : BE434436

Luxembourg : 2013060200

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

Date de première autorisation: 25 février 2013

Date de dernier renouvellement: 03 novembre 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 06/2022