

1.3.1.1 Résumé des caractéristiques du produit

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Naltrexone Accord 50 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 50,00 mg de chlorhydrate de naltrexone

Excipient(s) à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 192,85 mg de lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimés pelliculés biconvexes, ovales, de couleur jaune portant une barre de cassure sur une face et rien sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué en tant que traitement supplémentaire dans le cadre d'un programme thérapeutique complet incorporant un accompagnement psychologique des patients détoxifiés qui présentaient auparavant une dépendance aux opiacés (voir rubriques 4.2 et 4.4) et à l'alcool, à titre de traitement de soutien du maintien de l'abstinence.

4.2 Posologie et mode d'administration

Utilisation chez l'adulte

Le traitement par la naltrexone doit être instauré et surveillé par des médecins bien entraînés à la prise en charge des patients toxicomanes.

La dose initiale de chlorhydrate de naltrexone doit être de 25 mg (un demi comprimé) chez le patient présentant une dépendance aux opiacés, suivie par l'administration de la dose habituelle d'un comprimé par jour (soit 50 mg de chlorhydrate de naltrexone)

L'omission d'une dose peut être prise en charge en délivrant 1 comprimé par jour chaque jour jusqu'à la visite régulière d'administration de la dose suivante.

Lorsqu'elle est administrée à des personnes dépendantes aux opiacés, la naltrexone peut provoquer des symptômes de sevrage pouvant mettre en danger le pronostic vital. Les patients que l'on soupçonne d'utiliser ou d'être

dépendants aux opiacés doivent être soumis au test de provocation à la naloxone (voir rubrique 4.4), sauf s'il a pu être vérifié à l'aide d'une analyse d'urine que le patient n'a pas pris d'opiacés pendant les 7 à 10 jours précédant le commencement du traitement par la naltrexone.

Étant donné que la naltrexone est un traitement adjuvant et que le processus de rétablissement complet peut varier au cas par cas chez les patients dépendants aux opiacés, il n'est pas possible d'indiquer une durée standard pour ce traitement ; une période initiale de trois mois devra être envisagée. Cependant, il pourra s'avérer nécessaire de prolonger le traitement.

La dose recommandée pour le soutien de l'abstinence chez les patients dépendants à l'alcool est de 50 mg par jour (1 comprimé). Il n'est pas recommandé de ne pas dépasser une dose quotidienne de 150 mg, car cela pourrait accroître l'incidence des effets indésirables.

Étant donné que le chlorhydrate de naltrexone est un traitement adjuvant et que le processus de rétablissement complet chez les patients alcool-dépendants peut varier au cas par cas, il n'est pas possible d'indiquer une durée standard pour ce traitement ; une période initiale de trois mois devra être envisagée. Cependant, il pourra s'avérer nécessaire de prolonger le traitement.

Le schéma posologique peut être modifié en vue d'améliorer l'observance, passant ainsi à un schéma d'administration trois fois par semaine de la manière suivante : administration de 2 comprimés (soit 100 mg de chlorhydrate de naltrexone) le lundi et le mercredi et de 3 comprimés (soit 150 mg de chlorhydrate de naltrexone) le vendredi.

Population pédiatrique

La naltrexone ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, étant donné qu'il n'a pas été mené d'études cliniques dans la population pédiatrique. La sécurité de l'utilisation n'a pas été établie dans la population pédiatrique.

Personnes âgées

On ne dispose pas de suffisamment de données sur la tolérance et l'efficacité de la naltrexone pour cette indication chez les patients âgés.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au(x) principe(s) actif(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatique sévère
- Hépatite aiguë
- Patients dépendants aux opiacés qui abusent actuellement de ces substances, en raison de la possibilité de survenue d'un syndrome de sevrage aigu.
- Résultat positif à un test de dépistage des opiacés ou après échec au test de provocation à la naloxone.

- Utilisation concomitante à un médicament contenant un opiacé.
- En association à la méthadone (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Conformément aux recommandations nationales, le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients dépendants aux opiacés et des patients alcoolo-dépendants.

La consommation de fortes doses d'opiacés, lorsqu'elle est concomitante avec le traitement par la naltrexone, peut entraîner une intoxication aux opiacés potentiellement fatale du fait d'une insuffisance respiratoire et circulatoire.

L'utilisation de la naltrexone était utilisée chez des patients dépendants aux opiacés pourrait provoquer la survenue rapide d'un syndrome de sevrage : les premiers symptômes peuvent apparaître dans les 5 premières minutes, les derniers, après 48 heures. Le traitement des symptômes de sevrage est symptomatique.

Il n'est pas rare que les personnes alcooliques présentent des signes d'insuffisance hépatique. Des anomalies des paramètres de l'exploration hépatique ont été rapportées chez les patients obèses et chez les patients âgés qui recevaient de la naltrexone à des doses supérieures à la posologie recommandée (jusqu'à 300 mg/jour). Des contrôles de la fonction hépatique doivent être effectués avant et pendant le traitement. Une attention particulière devra être prêtée aux patients présentant des taux sériques d'enzymes hépatiques excédant d'un facteur trois les valeurs normales, ainsi qu'aux patients insuffisants rénaux.

Des résultats anormaux lors de l'exploration fonctionnelle hépatique ont été rapportés chez les patients obèses et âgés prenant de la naltrexone, qui n'avaient pas d'antécédents de toxicomanie. L'exploration de la fonction hépatique doit être effectuée à la fois avant et pendant le traitement.

Les patients doivent être avertis du danger de l'utilisation concomitante d'opiacés (par exemple, les opiacés contenus dans les sirops contre la toux, dans les médicaments contre le rhume, ou dans les médicaments antidiarrhéiques, etc.) pendant le traitement par la naltrexone (voir rubrique 4.3).

Le traitement par la naltrexone doit uniquement être instauré après qu'un temps suffisant se soit écoulé après l'arrêt d'utilisation de l'opiacé (environ 5 à 7 jours pour l'héroïne et au moins 10 jours pour la méthadone).

Si le patient a besoin d'un traitement par des opiacés, par exemple, une analgésie ou une anesthésie par des opiacés dans une situation d'urgence, la dose nécessaire pourra être plus forte que la normale, ce qui aura pour conséquence que la dépression respiratoire et les effets circulatoires seront plus profonds et dureront plus longtemps. Les symptômes liés à la libération d'histamine (érythème généralisé, diaphorèse, démangeaisons et autres manifestations cutanées et mucocutanées) peuvent également se manifester plus facilement. Le patient doit recevoir une attention et des soins spécifiques dans ces situations.

Pendant le traitement par la naltrexone, les affections douloureuses doivent uniquement être traitées par une analgésie non opiacée.

Les patients doivent être avertis du fait que la prise de doses massives d'opiacés en vue de surmonter le blocage après l'arrêt du traitement par la naltrexone entraîne une intoxication aiguë aux opiacés, dont l'issue peut être fatale.

Les patients peuvent devenir plus sensibles aux médicaments contenant des opiacés après leur traitement par la naltrexone.

Les patients que l'on soupçonne d'utiliser ou d'être dépendants aux opioïdes doivent subir un test de provocation à la naloxone, à moins qu'il puisse être vérifié au moyen d'une analyse d'urine que le patient n'a pas pris d'opiacés pendant 7 à 10 jours avant l'instauration du traitement par la naltrexone.

Un syndrome de sevrage précipité par la naloxone sera de plus courte durée qu'un sevrage précipité par la naltrexone.

La procédure recommandée est la suivante :

Provocation intraveineuse

- Injection intraveineuse de 0,2 mg de naloxone
- Si après 30 secondes, on n'observe pas de réactions indésirables, une deuxième injection intraveineuse de 0,6 mg de naloxone peut être administrée.
- Le patient doit être observé continuellement pendant 30 minutes afin de mettre en évidence tout signe détectable de symptômes de sevrage.

S'il apparaît des symptômes de sevrage, le traitement par la naltrexone ne doit pas être instauré. Si le résultat du test est négatif, le traitement peut être instauré. S'il persiste un doute quelconque quant à la présence éventuelle d'opiacés dans l'organisme du patient, le test doit être renouvelé à la dose de 1,6 mg. Si l'on n'observe aucune réaction à l'issue de ce test, il est possible d'administrer 25 mg de chlorhydrate de naltrexone au patient.

On ne doit pas effectuer un test de provocation au chlorhydrate de naloxone chez les patients présentant des symptômes de sevrage cliniquement proéminents ni en cas de résultat positif à un test de dépistage urinaire des opiacés.

La naltrexone étant largement métabolisée par le foie et principalement excrétée dans l'urine, il convient d'user de prudence lors de l'administration de ce médicament à des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Une exploration de la fonction hépatique doit être pratiquée avant et pendant le traitement.

On sait que le risque de suicide est plus élevé chez les toxicomanes, présentant ou non une dépression concomitante. Le traitement par Naltrexone Accord n'élimine pas ce risque.

Lactose

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares tels que l'intolérance au galactose, le déficit en lactose totale ou le syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

À ce jour, on dispose de données limitées concernant l'effet de la naltrexone sur la pharmacocinétique d'autres substances. Le traitement concomitant par la naltrexone et par d'autres médicaments doit donc être mis en place avec prudence et doit faire l'objet d'un suivi attentif.

Il n'a pas été mené d'études d'interactions.

Les études *in vitro* ont montré que le métabolisme de la naltrexone, et celui de son métabolite principal, le 6- β -naltrexol ne font pas intervenir les enzymes à CYP450 humaines. Il est par conséquent improbable que la pharmacocinétique de la naltrexone soit affectée par les médicaments inhibant les enzymes à cytochrome P450.

Association non recommandée : dérivés d'opiacés (analgésiques, antitussifs, traitements de substitution), antihypertenseurs d'action centrale (alpha-méthyl dopa).

L'administration concomitante de naltrexone et d'un médicament contenant un opiacé doit être évitée.

Association à prendre en compte : barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (c.-à-d. le méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, neuroleptiques (dropéridol).

Un cas de léthargie et de somnolence a été rapporté après utilisation concomitante de naltrexone et de thioridazine.

Les résultats d'une étude portant sur l'innocuité et la tolérance de la co-administration de naltrexone et d'acamprosate chez des personnes dépendantes à l'alcool qui n'avaient pas recherché un traitement ont montré que l'administration de naltrexone entraînait une diminution significative de la concentration plasmatique d'acamprosate. Les interactions avec d'autres composés psychopharmacologiques (par exemple, le disulfirame, l'amitriptyline, la doxépine, le lithium, la clozapine, les benzodiazépines) n'a pas été étudiée.

Il n'a pas été décrit à ce jour d'interaction entre la cocaïne et le chlorhydrate de naltrexone.

Il n'existe pas d'interactions connues entre la naltrexone et l'alcool.

Des cas de léthargie et de somnolence ont été rapportés suite à l'administration concomitante de naltrexone et de thioridazine.

L'utilisation concomitante avec des médicaments contenant des opioïdes est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du chlorhydrate de naltrexone pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Ces données sont insuffisantes pour permettre de conclure à propos de la toxicité sur la fécondité et la grossesse chez l'homme. Le risque potentiel pour l'être humain est inconnu. La naltrexone doit uniquement être administrée aux femmes enceintes lorsque, de l'avis du médecin traitant, les bénéfices potentiels sont supérieurs au risque potentiel.

L'utilisation de la naltrexone chez les patientes alcooliques enceintes qui reçoivent un traitement au long cours par des opiacés ou un traitement de substitution par des opiacés, ou chez les patientes enceintes qui sont dépendantes aux opiacés, crée un risque de syndrome de sevrage aigu qui pourrait avoir des conséquences graves pour la mère et le fœtus (voir rubrique 4.4). L'administration de naltrexone doit être interrompue en cas de prescription d'analgésiques opiacés (voir rubrique 4.5).

Allaitement :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du chlorhydrate de naltrexone pendant l'allaitement. On ne sait pas si la naltrexone ou le 6-bêta-naltrexol sont excrétés dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement.

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

La Naltrexone peut altérer les capacités mentales et/ou physiques requises pour effectuer des activités potentiellement dangereuses telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont classés en fonction de leur fréquence et par systèmes d'organes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10000$)

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)

Système de classe d'organe de la MedDRA	
Infections et infestations	

Peu fréquent	Herpès buccal
	Pied d'athlète (Tinea pedis)
Affection hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Lymphadénopathie
Rare	Purpura thrombopénique idiopathique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Nervosité
	Anxiété
	Insomnie
Fréquent	Troubles affectifs
	Abattement
	Irritabilité
	Sauts d'humeur
Peu fréquent	Hallucinations
	État de confusion
	Dépression
	Paranoïa
	Désorientation
	Cauchemars
	Agitation
	Trouble de la libido
	Rêves anormaux
Rare	Idées suicidaires
	Tentative de suicide
Très rare	Euphorie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
	Troubles du sommeil
	Impatience
Fréquent	Étourdissements
	Grelotement
	Vertige
Peu fréquent	Tremblements
	Somnolence
Rare	Troubles de l'élocution
Affections oculaires	
Fréquent	Augmentation du larmoiement
Peu fréquent	Vision trouble
	Irritation oculaire
	Photophobie
	Œdème oculaire
	Douleur oculaire
	Asthénopie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	

Peu fréquent	Gêne auriculaire
	Douleur auriculaire
	Acouphènes
	Vertige
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie
	Palpitations
	Modification de l'électrocardiogramme
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Fluctuation de la pression artérielle
	Bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Douleur thoracique
Peu fréquent	Congestion nasale
	Gêne nasale
	Rhinorrhée
	Éternuements
	Douleur bucco-pharyngée
	Augmentation des expectorations
	Troubles sinusiens
	Dyspnée
	Dysphonie
	Toux
	Bâillements
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale
	Crampes abdominales
	Nausées ou envie de vomir
	Vomissements
Fréquent	Diarrhées
	Constipation
Peu fréquent	Flatulences
	Hémorroïdes
	Ulcère
	Sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Trouble hépatique
	Augmentation de la bilirubinémie
	Hépatite
	Au cours du traitement, il peut se produire une augmentation des transaminases hépatiques. Après arrêt du traitement par la naltrexone, les taux de transaminases ont diminué pour retourner aux valeurs initiales en quelques semaines.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Peu fréquent	Séborrhée
	Prurit
	Acné
	Alopécie
Très rare	Exanthème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie
	Myalgie
Peu fréquent	Douleur à l'aîne
Très rare	Rhabdomyolyse
Affections rénales et urinaires	
Fréquent	Rétention urinaire
Peu fréquent	Pollakiurie
	Dysurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Éjaculation retardée
	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Faiblesse
	Asthénie
Fréquent	Manque d'appétit
	Soif
	Augmentation de l'énergie
	Frissons
	Hyperhidrose
Peu fréquent	Augmentation de l'appétit
	Diminution pondérale
	Augmentation pondérale
	Pyrexie
	Douleur
	Froideur périphérique
	Sensation de chaleur

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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Il existe une expérience clinique limitée du surdosage par la naltrexone chez les patients.

Aucun signe de toxicité n'a été observé chez des volontaires ayant reçu 800 mg/jour de naltrexone pendant sept jours.

Traitement

En cas de surdosage, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et recevoir un traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments du système nerveux ; médicaments utilisés dans les pathologies addictives, drogues utilisées dans la dépendance à l'alcool

Code ATC : N07BB04

La naltrexone est un antagoniste spécifique des opiacés et ne présente qu'une activité agoniste minime. Elle agit selon un mécanisme de compétition stéréospécifique sur les récepteurs qui sont principalement localisés dans le système nerveux central et périphérique. La naltrexone se lie spécifiquement à ces récepteurs et bloque l'accès aux opiacés exogènes.

Le traitement par la naltrexone n'entraîne pas de dépendance physique ou mentale. Il n'a pas été observé de tolérance pour l'effet d'antagonisme aux opiacés.

Le Chlorhydrate de Naltrexone 50 mg comprimés pelliculés réduit le risque de rechute et constitue un traitement de soutien lors de l'abstinence aux opiacés.

Le Chlorhydrate de Naltrexone 50 mg comprimés pelliculés est un traitement non aversif qui ne provoque pas de réactions après consommation d'opiacés. Par conséquent, il n'entraîne pas de réaction de type disulfiram.

Le mode d'action de la naltrexone dans l'alcoolisme n'est pas entièrement élucidé. Toutefois, une interaction avec le système opiacé endogène semble jouer un rôle important. Chez l'homme, la consommation d'alcool entraînerait une sécrétion d'opiacés endogènes (phénomène de renforcement positif).

La naltrexone est un traitement non aversif qui n'entraîne pas de réaction négative de type disulfiram après ingestion d'alcool.

L'effet principal du traitement par la naltrexone chez les patients alcoolo-dépendants semble être une diminution du risque de rechute avec consommation excessive en cas de consommation d'une quantité limitée d'alcool.

Ceci donne au patient une « deuxième chance » d'échapper aux mécanismes de renforcements mutuels avec perte complète de contrôle. La naltrexone semble aussi avoir un effet sur l'envie de boire car elle bloque le phénomène de renforcement lors de la consommation de quantités limitées d'alcool.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La naltrexone est rapidement et pratiquement entièrement absorbée à partir des voies digestives après une administration orale.

Biotransformation

Elle subit un effet de premier passage hépatique et la concentration plasmatique maximale est atteinte en une heure environ.

La naltrexone est hydroxylée dans le foie essentiellement en son principal métabolite actif, le 6-bêta-naltrexol et, dans une moindre mesure, en 2-hydroxy-3-méthoxy-6-bêta-naltrexol.

La demi-vie plasmatique de la naltrexone est d'environ 4 heures, la concentration sanguine moyenne est de 8,55 mg/ml et la liaison aux protéines plasmatiques se fait à 21%. La demi-vie plasmatique du 6-bêta-naltrexol est de 13 heures.

Élimination

Ce médicament est principalement excrété par le rein. Environ 60% de la dose orale est excrétée en 48 heures sous la forme du conjugué glucuronique du 6-bêta-naltrexol et de la naltrexone.

Des concentrations plasmatiques de naltrexone cinq à dix fois plus élevées ont été rapportées chez des patients cirrhotiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne révèlent pas de risques particuliers pour l'homme, sur la base des études classiques de sécurité, de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de cancérogenèse. Toutefois, il existe des données montrant qu'il existe une hépatotoxicité avec des doses croissantes de chlorhydrate de naltrexone. En effet, des élévations réversibles des taux d'enzymes hépatiques ont été observées chez l'homme à des doses thérapeutique et à des doses plus fortes (voir rubriques 4.4 et 4.8).

La naltrexone (100 mg/kg, soit environ 140 fois la dose thérapeutique chez l'homme) a provoqué une augmentation significative des pseudogestations chez le rat. Une diminution du taux de gestation chez les rates après accouplement a également été observée. La pertinence de ces observations pour la fécondité chez l'homme n'est pas connue.

Des études réalisées chez le rat et le lapin ont montré que la naltrexone a un effet embryocide chez ces espèces lorsqu'elle est administrée à des doses d'environ 140 fois la dose thérapeutique chez l'homme. Cet effet a été démontré

chez des rates ayant reçu 100 mg/kg de naltrexone avant et pendant toute la gestation, et chez des lapins traités par 60 mg/kg de naltrexone pendant la période de l'organogenèse.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose Microcristalline
Crospovidone
Silice anhydre colloïdale
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose (E464)
Macrogol 400
Polysorbate 80 (E 433)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 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

Le Naltrexone Accord 50 mg comprimés pelliculés est conditionné sous plaquettes opaques blanches en PVC/PE/Aclar – Alu et sous plaquettes en Alu-Alu dans des boîtes contenant 7, 14, 28, 30, 50 ou 56 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et 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 MARCHÉ

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200

3526KV Utrecht
Pays-Bas

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

BE374665
BE374674

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

Date de première autorisation : 02/08/2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 06/2024