

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Oxis Turbohaler 4,5 microgrammes/dose, poudre pour inhalation
Oxis Turbohaler 9 microgrammes/dose, poudre pour inhalation

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Oxis Turbohaler 4,5 microgrammes/dose
Chaque dose délivrée (dose qui sort de l'embout buccal) d'Oxis Turbohaler contient 4,5 microgrammes de formotérol fumarate dihydraté, provenant d'une dose mesurée de 6 microgrammes.

Excipient à effet notoire

895,5 microgrammes de lactose monohydraté par dose délivrée. Voir rubrique 4.4.

Oxis Turbohaler 9 microgrammes/dose
Chaque dose délivrée (dose qui sort de l'embout buccal) d'Oxis Turbohaler contient 9 microgrammes de formotérol fumarate dihydraté, provenant d'une dose mesurée de 12 microgrammes.

Excipient à effet notoire

891 microgrammes de lactose monohydraté par dose délivrée. Voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation.
Poudre blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Oxis Turbohaler est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de 6 ans et plus, comme traitement complémentaire à un traitement d'entretien par corticoïdes inhalés pour atténuer les symptômes broncho-obstructifs et pour la prévention des symptômes liés à l'effort chez les patients asthmatiques lorsqu'un traitement corticostéroïdique adéquat n'est pas suffisant.

Oxis Turbohaler est également indiqué chez les adultes pour atténuer les symptômes broncho-obstructifs chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'utilisation pendant plus de 2 jours par semaine de doses supérieures à la dose prise habituellement par un patient individuel, est le signe d'un contrôle insuffisant de la maladie. Dans ce cas, il faudra réévaluer le traitement d'entretien.

Oxis Turbohaler 4,5 microgrammes/dose

Asthma :

Oxis Turbohaler peut être utilisé dans l'asthme une ou deux fois par jour comme traitement d'entretien (posologie standard) et comme médicament de crise pour atténuer les symptômes de broncho-obstruction aiguë.

Adultes > 18 ans :

Soulagement des symptômes : 1 ou 2 inhalations pour atténuer les symptômes broncho-obstructifs aigus.

Posologie standard : 1 ou 2 inhalations 1 ou 2 fois par jour.

Certains patients requièrent 4 inhalations 1 ou 2 fois par jour.

Prévention de la bronchoconstriction induite par l'effort : 2 inhalations avant l'effort.

En utilisation normale, la dose journalière ne peut dépasser 8 inhalations ; cependant, occasionnellement une dose allant jusqu'à 12 inhalations maximum en 24 heures est permise. La dose maximale à chaque prise est de 6 inhalations.

Enfants et adolescents de 6 ans et plus :

Soulagement des symptômes : 1 ou 2 inhalations pour atténuer les symptômes broncho-obstructifs aigus.

Posologie standard : 2 inhalations 1 ou 2 fois par jour.

Prévention de la bronchoconstriction induite par l'effort : 1 ou 2 inhalations avant l'effort.

En utilisation normale, la dose journalière ne peut dépasser 4 inhalations ; cependant occasionnellement une dose allant jusqu'à 8 inhalations maximum en 24 heures est permise. La dose maximale est de 2 inhalations par prise.

BPCO

Adultes âgés de plus de 18 ans :

Posologie standard : 2 inhalations 1 ou 2 fois par jour.

En utilisation normale, la dose journalière ne peut dépasser 4 inhalations. Si nécessaire, on pourra avoir recours à des doses supplémentaires, supérieures à celles qui sont prescrites en utilisation normale, pour le soulagement des symptômes, jusqu'à une dose journalière maximale de 8 inhalations (posologie standard + utilisation à la demande). La dose maximale à chaque prise est de 4 inhalations.

Populations particulières :

Personnes âgées

Il n'y a pas d'exigences particulières concernant la posologie chez les patients âgés.

Patients avec une insuffisance hépatique ou rénale

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation d'Oxis Turbohaler chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale (voir aussi la rubrique 5.2.).

Population pédiatrique

L'utilisation d'Oxis Turbohaler n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans en raison du manque de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

Remarque ! Une présentation plus fortement dosée (9 microgrammes/dose) est disponible pour les patients qui ont besoin de 2 inhalations ou davantage.

Oxis Turbohaler 9 microgrammes/dose

Asthme

Oxis Turbohaler peut être utilisé dans le traitement de l'asthme une ou deux fois par jour comme traitement d'entretien (posologie standard), et comme médicament de crise pour atténuer les symptômes de broncho-obstruction aiguë.

Adultes > 18 ans :

Soulagement des symptômes : 1 inhalation pour atténuer les symptômes broncho-obstructifs aigus.

Posologie standard : 1 inhalation 1 ou 2 fois par jour. Certains patients requièrent 2 inhalations 1 ou 2 fois par jour.

Prévention de la bronchoconstriction induite par l'effort : 1 inhalation avant l'effort.

En utilisation normale, la dose journalière ne peut dépasser 4 inhalations ; cependant, occasionnellement une dose allant jusqu'à 6 inhalations maximum en 24 heures est permise. La dose maximale à chaque prise est de 3 inhalations.

Enfants et adolescents de 6 ans et plus :

Soulagement des symptômes : 1 inhalation pour soulager les symptômes broncho-obstructifs aigus.

Posologie standard : 1 inhalation 1 ou 2 fois par jour.

Prévention de la bronchoconstriction induite par l'effort : 1 inhalation avant l'effort.

En utilisation normale, la dose journalière ne peut dépasser 2 inhalations ; cependant occasionnellement une dose allant jusqu'à 4 inhalations maximum en 24 heures est permise. La dose maximale à chaque prise est de 1 inhalation.

BPCO

Adultes âgés de plus de 18 ans :

Posologie standard : 1 inhalation 1 ou 2 fois par jour.

En utilisation normale, la dose journalière ne peut dépasser 2 inhalations.

Si nécessaire, on pourra avoir recours à des doses supplémentaires, supérieures à celles qui sont prescrites en utilisation normale, pour le soulagement des symptômes, jusqu'à une dose journalière maximale de 4 inhalations (posologie standard + utilisation à la demande). La dose maximale à chaque prise est de 2 inhalations.

Populations particulières :

Personnes âgées

Il n'y a pas d'exigences particulières concernant la posologie chez les patients âgés.

Patients avec une insuffisance hépatique ou rénale

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation d'Oxis Turbohaler chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale (voir aussi la section 5.2.).

Population pédiatrique

L'utilisation d'Oxis Turbohaler n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans en raison du manque de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

Remarque ! Une présentation moins dosée (4,5 microgrammes) est également disponible.

Mode d'administration

Instructions pour un usage correct d'Oxis Turbohaler

Oxis Turbohaler fonctionne par inspiration, ce qui signifie que, lorsque le patient inspire à travers l'embout buccal, la poudre suit l'air inspiré dans les voies respiratoires.

Remarque : il est important de dire au patient d'inspirer fortement et profondément par l'embout buccal pour garantir l'obtention d'une dose optimale.

Il est important de dire au patient qu'il ne doit jamais mordre l'embout ou le mâcher et qu'il ne doit jamais utiliser l'inhalateur lorsque celui-ci est endommagé ou lorsque l'embout est détaché.

Lors de l'utilisation d'Oxis Turbohaler, il est possible que le patient n'en sente pas le goût ou ne sente pas tactilement le médicament en raison de la faible quantité de médicament délivrée.

Un mode d'emploi détaillé est joint dans le conditionnement de chaque inhalateur.

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

Généralités

Oxis Turbohaler ne peut être utilisé (et n'est pas efficace) comme traitement initial de l'asthme.

Les patients asthmatiques qui doivent prendre des bêta-2-agonistes à longue durée d'action devraient aussi bénéficier d'un traitement d'entretien anti-inflammatoire optimal par corticostéroïdes. Il faut avertir le patient qu'il doit continuer son traitement anti-inflammatoire après adjonction d'Oxis Turbohaler même si les symptômes diminuent. En cas de persistance des symptômes ou de nécessité d'augmenter les doses de bêta-2-agonistes, cela indique une aggravation des conditions cliniques sous-jacentes et le traitement d'entretien doit être réévalué.

Bien qu'Oxis Turbohaler puisse être instauré comme traitement additif lorsqu'un traitement par corticostéroïdes inhalés ne donne pas un contrôle suffisant des symptômes de l'asthme, un traitement par Oxis Turbohaler ne peut être instauré chez les patients pendant une exacerbation d'asthme aigu et sévère, ni lors d'une aggravation significative ou aiguë de l'asthme.

Pendant un traitement par Oxis Turbohaler, des effets indésirables sévères et des exacerbations liés à l'asthme peuvent se produire. On demandera aux patients de continuer leur traitement, mais de demander l'avis du médecin si les symptômes d'asthme restent incontrôlés ou s'aggravent après l'instauration du traitement par Oxis Turbohaler. Dès que les symptômes d'asthme sont contrôlés, on peut envisager de diminuer progressivement la dose d'Oxis Turbohaler. Il est important de réévaluer régulièrement les patients dont le traitement est réduit. On doit utiliser la plus faible dose d'Oxis Turbohaler qui soit efficace.

La dose journalière maximale ne sera pas dépassée. On n'a pas démontré la sécurité à long terme d'un traitement standard à des doses dépassant 36 microgrammes par jour chez l'adulte asthmatique, 18 microgrammes par jour chez l'enfant asthmatique et 18 microgrammes par jour chez les patients atteints de BPCO.

Un recours fréquent à des médicaments (c'est-à-dire un traitement prophylactique : par exemple des corticostéroïdes et des bêta-2-agonistes à longue durée d'action) pour prévenir les bronchoconstrictions liées à l'effort, plusieurs fois par semaine malgré un traitement d'entretien adéquat, peut être un signe de contrôle insuffisant de l'asthme et nécessite une réévaluation du traitement et une évaluation de la compliance du patient à son traitement.

Troubles cardiovasculaires et endocriniens

La prudence s'impose en cas de thyrotoxicose, de phéochromocytome, de cardiomyopathie obstructive hypertrophique, de sténose aortique idiopathique subvalvulaire, d'hypertension sévère, d'anévrisme ou d'autres troubles cardio-vasculaires sévères tels que maladie cardiaque ischémique, tachyarythmie ou insuffisance cardiaque sévère.

Prolongation de l'intervalle QTc

Le formotérol peut induire un allongement de l'intervalle QTc. La prudence s'impose lorsque l'on traite des patients présentant un allongement de l'intervalle QTc et des patients qui sont traités par des médicaments influençant cet intervalle QTc (voir rubrique 4.5).

Patients diabétiques

En raison des effets hyperglycémiques des bêta-2-agonistes, on recommandera un contrôle préalable du glucose sanguin chez les patients diabétiques.

Hypokaliémie

Un risque d'hypokaliémie sévère peut résulter d'une thérapie bêta-2-agoniste. Des précautions particulières s'imposent en cas de crise d'asthme sévère car le risque associé peut être augmenté par l'hypoxie. L'effet hypokaliémique peut être potentialisé par des traitements concomitants avec des dérivés xanthiques, des stéroïdes et des diurétiques. Dans un tel contexte, on recommandera de surveiller les taux de potassium sérique.

Bronchospasme

Comme pour toute autre thérapie inhalatoire, on tiendra compte du risque d'apparition d'un bronchospasme paradoxal. Si cela se produit, le traitement doit être arrêté immédiatement et un traitement alternatif sera commencé (voir rubrique 4.8).

Intolérance au lactose

Oxis Turbohaler 4,5 microgrammes/dose contient 895,5 microgrammes de lactose monohydraté par dose délivrée. Cette quantité ne devrait normalement pas poser de problème chez les patients intolérants au 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.

Oxis Turbohaler 9 microgrammes/dose contient 891 microgrammes de lactose monohydraté par dose délivrée. Cette quantité ne devrait normalement pas poser de problème chez les patients intolérants au 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.

Population pédiatrique

Les enfants, jusqu'à l'âge de 6 ans, ne doivent pas être traités par Oxis Turbohaler car on ne dispose pas de données suffisantes pour ce groupe de patients.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

On ne dispose pas d'étude spécifique relative aux interactions avec Oxis Turbohaler.

Un traitement concomitant avec d'autres sympathicomimétiques tels que d'autres bêta-2-agonistes ou l'éphédrine, peut potentialiser les effets indésirables d'Oxis Turbohaler et nécessiter un ajustement de la dose.

Un traitement concomitant avec des dérivés xanthiques, des stéroïdes ou des diurétiques, tels que thiazides et diurétiques de l'anse, peut accroître une hypokaliémie rare attribuable aux bêta-2-agonistes. L'hypokaliémie peut augmenter la prédisposition aux arythmies chez les patients traités par des glycosides digitaliques.

Lors d'un traitement concomitant par d'autres médicaments connus pour leur potentiel d'allonger l'intervalle QTc, il y a un risque théorique d'interaction pharmacodynamique avec le formotérol et un risque potentiel d'augmentation d'arythmie ventriculaire. Certains antihistaminiques (p. ex. la terfénadine, l'astémizole, la mizolastine), certains anti-arythmiques (p. ex. la quinidine, le disopyramide, la procainamide), l'érythromycine et les antidépresseurs tricycliques en sont des exemples.

Il existe un risque élevé d'arythmie chez les patients qui subissent en même temps une anesthésie avec des hydrocarbures halogénés.

Les effets bronchodilatateurs de formotérol peuvent être augmentés par des médicaments anticholinergiques.

Les bêta-bloquants peuvent diminuer ou inhiber les effets d'Oxis Turbohaler. On ne le prescrira donc pas en même temps que des bêta-bloquants (y compris les collyres) sauf cas de force majeure.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a de données adéquates concernant l'utilisation du formotérol chez la femme enceinte. Chez l'animal, le formotérol a provoqué des fausses couches, une diminution de la survie postnatale et du poids à la naissance. Ceci s'est produit avec des doses systémiques beaucoup plus élevées que les doses cliniques utilisées d'Oxis Turbohaler. On pourra envisager un traitement par Oxis Turbohaler à

tout moment de la grossesse lorsqu'un contrôle de l'asthme s'avère nécessaire et si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur le risque éventuel pour le fœtus. Le risque potentiel pour les humains n'est pas connu.

Allaitement

On ne sait pas si le formotérol passe dans le lait maternel. Chez le rat, on a décelé de faibles quantités de formotérol dans le lait maternel. L'utilisation d'Oxis Turbohaler par une femme qui allaite ne sera envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur le risque éventuel pour le nourrisson.

Fertilité

Les études de reproduction chez l'animal avec le formotérol ont montré une fertilité quelque peu réduite chez les rats mâles à des niveaux d'expositions systémiques considérablement plus élevés que ceux atteints durant la pratique clinique. Ces résultats expérimentaux chez l'animal ne semblent donc pas être pertinents chez les humains.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous traitement par bêta-2-agonistes, tels que des tremblements et des palpitations, sont légers et disparaissent après quelques jours de traitement.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables associés au formotérol sont repris ci-dessous, classés par classe de système d'organes et selon leur fréquence. Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections cardiaques	Peu fréquent	Palpitations
	Peu fréquent	Tachycardie
	Peu fréquent	Arythmies cardiaques, p. ex. fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles
	Peu fréquent	Angine de poitrine
	Très rare	Allongement de l'intervalle QTc
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité, p. ex. bronchospasmes, exanthème, urticaire, prurit.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Hypokaliémie
	Peu fréquent	Hyperglycémie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Crampes musculaires
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées*, tremblements, vertiges
	Peu fréquent	Troubles de goût
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Troubles du sommeil
	Rare	Agitation, nervosité
Affections vasculaires	Peu fréquent	Variations de la pression sanguine

* Des céphalées se sont manifestées chez 6,5% des patients sous OXIS et chez 6,2% de patients sous placebo.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Comme toutes les thérapies par inhalation, des bronchospasmes paradoxaux peuvent très rarement se produire (voir rubrique 4.4).

Un traitement par bêta-2-agonistes peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de corps cétoniques.

L'excipient, le lactose, contient de petites quantités de protéines lactiques. Celles-ci peuvent causer des réactions allergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

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

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

On dispose d'une expérience clinique limitée relative au traitement du surdosage.

Symptômes

On devrait dans ce cas observer les effets caractéristiques des bêta-2-agonistes : tremblements, maux de tête et palpitations. On a rapporté dans des cas isolés les symptômes suivants : tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, prolongation de l'intervalle QTc, arythmies, nausées et vomissements. Un traitement de soutien et un traitement symptomatique sont indiqués.

Prise en charge

L'emploi de bêtabloquants cardio-sélectifs peut être envisagé mais seulement avec d'extrêmes précautions puisque l'usage de bêtabloquants adrénergiques peut provoquer un bronchospasme. On contrôlera le potassium sérique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bêta-2-agoniste sélectif, formotérol, code ATC : R03AC13.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le formotérol est un agoniste sélectif des récepteurs bêta-2-adrénergiques produisant une relaxation de la musculature lisse des bronches. Le formotérol a donc un effet bronchodilatateur chez les patients souffrant d'une obstruction réversible des voies respiratoires. L'effet bronchodilatateur s'installe rapidement dans les 1-3 minutes qui suivent l'inhalation et dure en moyenne 12 h après administration d'une dose unique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le formotérol inhalé est rapidement absorbé et le pic de concentration plasmatique est atteint 10 minutes après l'inhalation.

Dans une étude pharmacocinétique, la déposition pulmonaire moyenne du formotérol après inhalation par le Turbohaler était de 43% de la dose délivrée. La disponibilité totale systémique était de l'ordre de 60% de la dose délivrée.

Distribution et biotransformation

La liaison aux protéines plasmatiques est de 50% environ.

Le formotérol est métabolisé par glucuronisation directe et o-déméthylation. L'enzyme responsable de l'o-déméthylation n'a pas été identifiée.

Élimination

La majeure partie de la dose de formotérol est éliminée par métabolisation. La clairance plasmatique totale et le volume de distribution n'ont pas été déterminés.

Après inhalation, 8-13% de la dose délivrée de formotérol est excrété tel quel dans l'urine. Environ 20% d'une dose administrée par voie IV sont éliminés dans l'urine sous forme inchangée. La demi-vie terminale après inhalation est estimée à 17 h.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition systémique pour le formotérol est corrélée de manière linéaire à la dose administrée.

Populations particulières

On ne connaît pas l'effet d'une diminution de la fonction rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique du formotérol et sur la pharmacocinétique chez les personnes âgées. Comme le formotérol est essentiellement éliminé par métabolisation hépatique, on peut s'attendre à une augmentation de l'exposition chez les patients avec une cirrhose hépatique sévère.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les effets du formotérol observés dans les études de toxicité chez le rat et le chien se sont manifestés principalement au niveau du système cardio-vasculaire et consistaient en hyperémie, tachycardie, arythmies et lésions myocardiques. Ces manifestations pharmacologiques sont connues et observées après administration de fortes doses de bêta-2-agonistes.

On n'a pas relevé d'effet génotoxique du formotérol dans les tests *in vivo* et *in vitro*. Chez le rat et la souris, on a noté une faible augmentation de l'incidence du leiomyome utérin bénin. Il s'agit d'un effet de classe observé chez les rongeurs après exposition prolongée à de fortes doses de bêta-2-agonistes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté (qui contient des protéines lactiques).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne requiert pas de condition particulière de conservation.
Conserver le récipient/couvercle bien fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Oxis Turbohaler est un inhalateur multidose à poudre sèche, fonctionnant par inspiration.

L'inhalateur se compose d'éléments en plastique (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT).

Chaque inhalateur contient 60 doses.

Chaque emballage contient soit 60 doses (1 inhalateur), 3x60 doses (3 inhalateurs), 10x60 doses (10 inhalateurs), 18x60 doses (18 inhalateurs) ou 20x60 doses (20 inhalateurs).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigence particulière.

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

AstraZeneca nv/sa
Alfons Gossetlaan 40 boîte 201
1702 Groot-Bijgaarden
Belgique
Tel. +32 (0)2/370 48 11

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

Oxis Turbohaler 4,5 microgrammes/dose : BE185963
Oxis Turbohaler 9 microgrammes/dose : BE185954

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

Date de première autorisation : 08/09/1997
Date de renouvellement de l'autorisation : 10/12/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08-2025

Date d'approbation du texte : 08/2025