

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tiapridal 100 mg comprimés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de tiapride 111,10 mg (= tiapride base 100 mg), par comprimé

Pour les excipients, voir section 6.1.

3. FORMES PHARMACEUTIQUES

- comprimés

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Tiapridal est indiqué pour :

- le traitement à court terme des états d'agitation et d'agressivité chez le patient éthylique ;
- le traitement de la chorée sévère dans la maladie de Huntington.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les posologies ne sont données qu'à titre indicatif.

Les doses doivent être adaptées à chaque cas en se basant sur la réponse clinique et l'apparition éventuelle des effets indésirables.

La forme comprimé est soluble également.

Adultes :

- Traitement à court terme d'états d'agitation et d'agressivité chez le patient éthylique :

Dose d'attaque : 400 à 800 mg (I.V. ou I.M.) par 24 heures divisée en injection toutes les 4 à 6 heures. Après la période confusionnelle ou d'agitation aiguë, on administrera 300 mg à 600 mg (3 x 1 à 3 x 2 comprimés de Tiapridal) par jour, jusqu'à disparition des symptômes de sevrage d'alcool.

- Maladie de Huntington : 300 à 600 mg par 24 heures.

Chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale, l'excrétion est en corrélation avec la clairance de

la créatinine.

La dose doit être diminuée à 75% de la dose normale chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min, à 50% de la dose normale chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 10 et 30 ml/min et à 25% de la dose normale chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.

Personnes âgées

La dose d'attaque est de 100 mg par jour. La dose peut être progressivement augmentée jusqu'à 300 mg par jour maximum si nécessaire.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Maladie de Parkinson.
- Phéochromocytome connu ou suspecté (risques d'accidents hypertensifs graves).
- Présence de tumeurs prolactine-dépendantes par exemple prolactinomes de l'hypophyse et cancer du sein.
- Association avec la lévodopa ou autres agonistes dopaminergiques (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Les doses de Tiapridal doivent être adaptées à chaque patient en se basant sur la réponse clinique et l'apparition d'effets indésirables ;

*Syndrome malin des neuroleptiques

Comme avec tous les autres neuroleptiques, un syndrome malin des neuroleptiques (SMN), une complication potentiellement fatale, qui se caractérise par une hyperthermie, une rigidité musculaire et une dysfonction autonome peut survenir (voir rubrique 4.8).

Des cas présentant des caractéristiques atypiques telles qu'une hyperthermie ont été observés, même sans raideur musculaire ou hypertonie et avec une fièvre moins élevée. Lorsqu'un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est suspecté ou en cas d'hyperthermie d'origine non diagnostiquée pouvant être considérée comme un signe/symptôme précoce du SMN ou comme un SMN atypique, le tiapride doit être immédiatement arrêté sous surveillance médicale.

En raison du risque de SMN observé avec tout neuroleptique, le tiapride doit être utilisé avec prudence chez les patients qui sont traités en concomitance avec d'autres neuroleptiques ou des médicaments connus pour induire un SMN (voir rubrique 4.5).

Prudence:

*** Chez les épileptiques**

Les neuroleptiques peuvent abaisser le seuil épileptogène. Pour cette raison, les patients avec des antécédents d'épilepsie doivent être surveillés étroitement au cours d'un traitement par tiapride.

* Chez les personnes âgées: comme les autres neuroleptiques, le tiapride doit être administré avec extrême prudence en raison des risques d'hypotension, de sédation, de baisse du niveau de vigilance et de coma.

* Dans les affections cardiovasculaires graves, en raison des modifications hémodynamiques, en particulier l'hypotension.

* Chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale, la dose devra être diminuée (voir rubrique 4.2 et rubrique 4.9).

* Tiapride ne pourra être utilisé chez les personnes souffrant de la maladie de Parkinson, sauf dans certaines circonstances particulières.

* Allongement de l'intervalle QT.

Tiapride peut induire un allongement de l'intervalle QT. Cet effet est connu pour potentialiser le risque d'arythmies ventriculaires graves telles que des torsades de pointes (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

Avant le début du traitement et si l'état clinique du patient le permet, il est recommandé de contrôler les facteurs qui peuvent favoriser la survenue de ce trouble du rythme comme par exemple :

- bradycardie inférieure à 55bpm (battements par minute)
- déséquilibre de la balance électrolytique en particulier, hypokaliémie
- allongement congénital de l'intervalle QT
- traitement en cours avec une médication susceptible d'entraîner une bradycardie (< 55 bpm), un déséquilibre électrolytique, une diminution de la conduction intracardiaque ou un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5. Interactions),
- l'alcool peut provoquer des troubles électrolytiques et peut donc allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

Tiapride sera prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque pouvant prédisposer à un allongement de l'intervalle QT.

Pendant l'administration, le patient doit, dans la mesure du possible, être placé sous surveillance cardiaque continue. Un électrocardiogramme doit être réalisé soit avant l'injection du tiapride, soit le plus vite possible pendant l'administration de celui-ci ou lorsque la situation clinique le permet (voir rubrique 4.2).

* Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV), ont été rapportés avec des médicaments antipsychotiques. Etant donné que les patients traités à base d'antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risques possibles de TEV doivent être identifiés avant et durant un traitement à base de Tiapride et des mesures préventives doivent être prises.

* Mortalité accrue chez les personnes âgées atteintes de démence

Des données provenant de deux études observationnelles à grande échelle ont montré que les personnes âgées atteintes de démence qui sont traitées avec des antipsychotiques présentent un risque

légèrement accru de décès par rapport à celles qui ne sont pas traitées. Il n'existe pas suffisamment de données pour donner une estimation définitive de l'ampleur précise du risque et la cause de l'augmentation du risque n'est pas connue.

Tiapridal n'est pas autorisé pour le traitement de troubles du comportement liés à la démence.

*** Accident vasculaire cérébral**

Au cours des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités par certains antipsychotiques atypiques, on a observé une augmentation de 3 fois le risque d'accident vasculaire cérébral. Le mécanisme de l'augmentation d'un tel risque n'est pas connu. Une augmentation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut pas être exclue.

Tiapride doit être utilisé avec précaution chez les patients à risque d'accident vasculaire cérébral.

Population pédiatrique

* Chez les enfants, tiapride n'a pas fait l'objet d'investigations approfondies. Pour cette raison, la prudence est de rigueur lors de la prescription aux enfants (voir rubrique 4.2).

* Lors de l'utilisation d'antipsychotiques, dont Tiapridal, des cas de leucopénie, de neutropénie et d'agranulocytose ont été rapportés. Des infections inexplicables ou de la fièvre peuvent être un signe de dyscrasie sanguine et requièrent un examen hématologique immédiat.

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

Association contre-indiquée :

- Lévodopa :

Les neuroleptiques peuvent inhiber l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques tels que la bromocriptine. En outre, la lévodopa et les agonistes dopaminergiques peuvent inhiber l'effet des neuroleptiques.

Chez les parkinsoniens traités par la lévodopa, en cas de nécessité de neuroleptiques, utiliser de préférence ceux donnant peu d'effets extrapyramidaux, comme la chlorpromazine ou la lévomépromazine.

Il existe un antagonisme réciproque des effets de la lévodopa et des neuroleptiques.

Utiliser des doses efficaces minimales de chacun des deux médicaments chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Agonistes dopaminergiques, excepté chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (cabergoline, quinagolide), en raison d'un antagonisme réciproque entre les agonistes dopaminergiques et les neuroleptiques.

Associations déconseillées :

- Médicaments pouvant induire des torsades de pointes

- anti-arythmiques de la classe Ia tels que quinidine, hydroquinidine, disopyramide
- anti-arythmiques de la classe III tels qu'amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide
- certains neuroleptiques tels que pipothiazine, sertindole, véralipride, chlorpromazine,

- lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, pimozide, halopéridol, dopéridol, fluphénazine, pipampérone, flupenthixol, zuclopenthixol, antidépresseurs imipraminiques, lithium
- certains médicaments antiparasitaires (halofantrine, luméfrantine, pentamidine)
 - autres médicaments : érythromycine par voie IV, spiramycine par voie IV, moxifloxacine, bépéridil, cisapride, diphémanil, mizolastine, vincamine par voie IV, sparfloxacine, thioridazine, sultopride.

Risque accru d'arythmies ventriculaires, en particulier de torsades de pointes.

Si possible, interrompre le traitement par le médicament pouvant induire les torsades de pointes, excepté pour les agents anti-infectieux. S'il est impossible d'éviter la thérapie combinée, vérifier l'intervalle QT avant d'instaurer le traitement et surveiller l'ECG.

- Alcool

Renforcement de l'effet sédatif des neuroleptiques par l'alcool. La diminution de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool sera évitée.

L'alcool peut provoquer des troubles électrolytiques et peut donc allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

- Agonistes dopaminergiques excepté la lévodopa (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, ropinirole, sélégiline) chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Antagonisme réciproque des effets de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

L'agoniste dopaminergique peut accentuer des troubles psychotiques ou en provoquer l'apparition.

Lorsqu'il est impossible d'éviter une thérapie neuroleptique chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et traités par des agonistes dopaminergiques, réduire progressivement puis interrompre le traitement par ces agents (un arrêt brutal du traitement par agonistes dopaminergiques peut induire un syndrome malin des neuroleptiques).

- Méthadone

Risque accru d'arythmies ventriculaires, en particulier de torsades de pointes.

- En raison du risque de SMN, le tiapride doit être utilisé avec prudence chez les patients qui sont traités en concomitance avec d'autres neuroleptiques ou des médicaments connus pour induire un SMN (voir rubrique 4.4).

Association nécessitant la prise de précautions lors de l'utilisation :

- Agents induisant une bradycardie (en particulier, antiarythmiques de classe Ia, bêtabloquants, certains antiarythmiques de classe II, certains antagonistes du calcium, glycosides cardiaques, pilocarpine, inhibiteurs de la cholinestérase) (comme diltiazem, vérapamil, clonidine, guanfacine, digitaliques)

Risque accru d'arythmies ventriculaires, en particulier de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

- Bêtabloquants utilisés en cas d'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol)

Risque accru d'arythmies ventriculaires, en particulier de torsades de pointes. Une surveillance clinique et une surveillance de l'ECG sont nécessaires.

- **Agents abaissant les taux de potassium** (diurétiques abaissant les taux de potassium, laxatifs stimulants, amphotéricine B par voie IV, glucocorticoïdes, cosyntropine, tétracosactides)

Risque accru d'arythmies ventriculaires, en particulier de torsades de pointes.

Corriger toute hypokaliémie avant de débiter le traitement par amisulpride et assurer une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

Associations dont il faut tenir compte :

- Antihypertenseurs (tous) :

Effet antihypertenseur et risque accru d'hypotension orthostatique (effet additif).

- Autres médicaments déprimant le système nerveux central :

Narcotiques (analgésiques, antitussifs et thérapie de substitution aux opiacés); barbituriques; benzodiazépines; autres anxiolytiques non benzodiazépines; clonidine; hypnotiques; neuroleptiques; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine); antihistaminiques H1 sédatifs; antihypertenseurs à action centrale; autres médicaments: baclofène, thalidomide, pizotifène.

Augmentation de la dépression du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

- Bêtabloquants (excepté l'esmolol, le sotalol et les bêtabloquants utilisés en cas d'insuffisance cardiaque)

Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, en particulier d'hypotension orthostatique (effet additif).

- **Lithium** : la prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de lithium en raison de la possibilité d'effets neurotoxiques.

- **Médicaments pouvant provoquer des convulsions** : les neuroleptiques peuvent abaisser le seuil des manifestations épileptogènes chez certaines personnes plus sensibles : la prudence est donc de rigueur lors de l'usage concomitant de médicaments pouvant provoquer des convulsions.

- Dérivés nitrés et composés associés

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du tiapride chez la femme enceinte. Le tiapride traverse le placenta. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de tiapride n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques, dont le tiapride, au cours du troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après l'accouchement (voir rubrique 4.8). Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation,

hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire ou troubles de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

Allaitement

Les études effectuées sur l'animal ont montré une excrétion du tiapride dans le lait maternel. On ne sait pas si le tiapride est excrété dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être écarté. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement/de s'abstenir du traitement avec Tiapridal en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Une baisse de la fertilité associée aux effets pharmacologiques du médicament (effet médié par la prolactine) a été observée chez les animaux (voir rubrique 5.3). Le tiapride pourrait de la même manière affecter la fertilité humaine (voir rubrique 4.8).

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

Le Tiapridal doit être utilisé avec prudence lors d'activités qui exigent une certaine concentration. Il ne doit pas être administré simultanément avec de l'alcool, des hypnotiques ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (potentialisation de l'effet sédatif).

Même lorsqu'on l'utilise aux doses recommandées, le tiapride peut causer une sédation pouvant altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont indiqués selon les fréquences suivantes : 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).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Remarque : Les effets indésirables observés lors des études cliniques contrôlées et signalés par déclaration spontanée ont été regroupés en une seule section. Il faut noter que dans certains cas il peut s'avérer difficile de distinguer les effets indésirables des symptômes de la maladie sous-jacente

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose (voir rubrique 4.4)

Affections endocriniennes

Fréquent

Hyperprolactinémie*

Tiapridal provoque une augmentation du taux de prolactine plasmatique réversible à l'arrêt du traitement.

** L'hyperprolactinémie peut dans certains cas entraîner galactorrhée, aménorrhée, gynécomastie, troubles menstruels ou dysfonction érectile.*

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée

Hyponatrémie, syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH*)

Affections psychiatriques

Fréquent

Agitation.

Indifférence, abrutissement

Fréquence indéterminée

Confusion, hallucination

Affections du système nerveux

Fréquent

Sensation de vertiges

Somnolence

Insomnie

Céphalée

Parkinsonisme et symptômes apparentés tels que tremblements, hypertonie, hypokinésie et augmentation de la sécrétion salivaire

Ces symptômes sont généralement réversibles après l'administration d'un traitement antiparkinsonien

Peu fréquent

Acathisie, dystonie (spasmes, torticolis, crises d'oligurie, trismus).

Ces symptômes sont généralement réversibles après l'administration d'un traitement antiparkinsonien.

Rare

Dyskinésie aiguë, généralement réversible après l'administration d'un traitement antiparkinsonien.

Fréquence indéterminée

Perte de connaissance/syncope, convulsion

Une dyskinésie tardive (caractérisée par des mouvements rythmiques involontaires, surtout de la langue et/ou du visage) a été rapportée, comme avec tous les neuroleptiques, après une administration de plus de 3 mois.

Les traitements antiparkinsoniens sont inefficaces ou peuvent aggraver les symptômes.

Comme avec tous les neuroleptiques, la dyskinésie tardive (caractérisée par des mouvements rythmiques involontaires

Comme avec tous les antipsychotiques, le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) peut se produire (voir rubrique 4.4) ; il s'agit d'une complication avec une issue potentiellement fatale.

Affections cardiaques

Fréquence indéterminée

Prolongation de l'intervalle QT, arythmies ventriculaires telles que torsades de pointes, tachycardie ventriculaire pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque et une mort subite (voir rubrique 4.4 « Avertissements »).

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée

Quelques cas de thromboembolie veineuse, y compris des cas d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde, ont été rapportés après la prise d'antipsychotiques.

Hypotension, généralement orthostatique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée

Pneumopathie d'inhalation, dépression respiratoire généralement combinée à un autre dépresseur du SNC.

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée

Constipation, occlusion intestinale, iléus.

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée

Élévation des enzymes hépatiques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée

Éruption, notamment éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse et urticaire

Affections musculosquelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée

Élévation de la créatine phosphokinase dans le sang, rhabdomyolyse

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales

Fréquence indéterminée

Syndrome d'abstinence néonatale (voir rubrique 4.6)

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent

Galactorrhée, aménorrhée, accroissement mammaire, douleur mammaire et impuissance

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent

Asthénie, fatigue

Peu fréquent

Gain pondéral

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquence indéterminée :

Tendance aux chutes

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

Signes et symptômes :

L'expérience de tiapride en surdosage est limitée. De la somnolence et sédation, un coma, une hypotension et des symptômes extrapyramidaux peuvent être observés.

Des cas mortels ont été signalés, principalement en association avec d'autres substances psychotropes.

Traitement :

En cas de surdosage, ne pas utiliser l'hémodialyse pour éliminer la substance active car le tiapride s'élimine modérément par dialyse.

Il n'existe aucun antidote spécifique au tiapride. Des mesures de soutien adéquates (surveillance des fonctions vitales et cardiaques) doivent donc être instaurées.

En cas de symptômes extrapyramidaux sévères, administrer des médicaments anticholinergiques.

En cas de surdosage aigu, la possibilité de prise de plusieurs médicaments doit être envisagée.

Une surveillance étroite des fonctions vitales et un monitoring cardiaque sont recommandés jusqu'à la guérison du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Le tiapride appartient aux benzamides substitués et se distingue des autres neuroleptiques par son antagonisme dopaminergique préférentiel sur les récepteurs DA₂ (un sous-groupe des récepteurs DA), par son pouvoir cataleptigène réduit et son faible effet inhibiteur de la motricité. Code ATC: N05AL03.

Il antagonise l'effet émétisant de l'apomorphine et des alcaloïdes de l'ergot chez le chien.

Après injection intramusculaire d'une dose de 200 mg de tiapride, un pic plasmatique de 2,5 µg/ml est atteint en 30 minutes.

Le tiapride est pratiquement inactif sur le système nerveux autonome et sur l'appareil

cardiovasculaire. Il est dépourvu de propriétés antihistaminiques, parasympholytiques ou sympatholytiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

En administration per os, une dose de 200 mg de tiapride entraîne l'apparition d'un pic plasmatique de 1,3 µg/ml une heure après la prise.

La biodisponibilité absolue du comprimé TIAPRIDAL est de 75 %.

En cas de prise immédiatement avant le repas, la biodisponibilité est augmentée de 20 %, le pic plasmatique est augmenté de 40 %.

Chez le sujet âgé, l'absorption est plus lente.

La distribution corporelle du tiapride est rapide (moins de 1 heure).

Le tiapride passe la barrière hémato-encéphalique ainsi que la barrière placentaire sans accumulation.

Le tiapride n'est pas fixé sur les protéines plasmatiques, et très faiblement fixé sur les érythrocytes.

Le métabolisme du tiapride chez l'homme est très faible; 70 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 2,9 heures chez la femme et de 3,6 heures chez l'homme. L'excrétion est essentiellement urinaire, la clairance rénale est de 330 ml/min.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études du développement embryo-fœtal effectuées chez l'animal n'indiquaient pas d'effets nocifs directs ou indirects relatifs à la tératogénicité et à l'embryo-fœtotoxicité chez les rongeurs. Toutefois, les études sur le lapin ont montré un effet embryotoxique aux doses testées les plus élevées (80 et 160 mg/kg/jour).

Les études effectuées sur l'animal relatives aux troubles neurologiques du développement chez les jeunes animaux sont insuffisantes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol – Cellulose microcristalline – Povidone - Silice colloïdale hydratée – Stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

La date de péremption figure sur l'emballage après la mention EXP. (mois/année).

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 20 et 60 comprimés sous plaquette.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Neuraxpharm Belgium

Botanic Tower, Boulevard Saint-Lazare, 4-10

1210 Bruxelles

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

Belgique: BE096047

Luxembourg: 2005068783

- 0116720 : 1*20 comprimés
- 0116734 : 1*60 comprimés

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

Date de première autorisation : 08/1975

Date de dernier renouvellement : 23/11/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 02/2025