

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIPIPERON 40 mg comprimés
DIPIPERON 40 mg/mL solution buvable en gouttes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés:

Chlorhydrate de pipampérone 48 mg (= 40 mg de pipampérone)

Gouttes:

Chlorhydrate de pipampérone 48 mg (= 40 mg de pipampérone) / mL

Dipiperon comprimés contiennent du lactose et du saccharose.

Dipiperon solution buvable en gouttes contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pour usage oral. Le comprimé peut être divisé en doses égales.
Solution buvable en gouttes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dipiperon est proposé :

- dans les troubles du caractère et du comportement, en particulier chez l'enfant, la personne âgée, le sujet alcoolique, le sujet épileptique et le sujet handicapé mental, surtout lorsque l'agressivité et le négativisme sont dominants;
- en tant que neuroleptique sédatif dans les psychoses schizophréniformes, associé ou non à des neuroleptiques plus incisifs;
- dans les troubles du rythme sommeil-veille chez les psychotiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

La délivrance se fait sur prescription médicale.

Posologie

En traitement d'entretien, on veillera toujours à atteindre la dose minimale efficace (par adaptations régulières de la dose).

Adultes :

Psychotiques:

40 mg	matin = 1 comprimé = 20 gouttes	80 mg	soir = 2 comprimés = 40 gouttes
-------	---------------------------------------	-------	---------------------------------------

Non psychotiques:

20 mg	matin = 1/2 comprimé = 10 gouttes	40 mg	soir = 1 comprimé = 20 gouttes
-------	---	-------	--------------------------------------

Alcooliques, épileptiques, oligophrènes:

	matin		soir
40 mg	= 1 comprimé	80 mg	= 2 comprimés
	= 20 gouttes		= 40 gouttes

La posologie recommandée est de 40 à 120 mg par jour. Dans des cas tout à fait exceptionnels, la posologie peut être augmentée jusqu'à 360 mg par jour au maximum.

Patients pédiatriques

Chez les enfants jusqu'à 14 ans, la dose initiale est de 1 mg par kg de poids corporel par jour. Cette dose peut être augmentée quotidiennement de 1 mg/kg jusqu'à l'obtention de la dose journalière optimale. La dose recommandée est de 2 mg/kg. Dans des circonstances très exceptionnelles, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 5 mg/kg répartis en 3 prises.

Patients âgés

Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets des neuroleptiques. Il est conseillé dès lors de réduire chez elles la dose initiale (p.ex. une demi-dose) (voir aussi rubrique 4.4).

Mode d'administration

Si des effets secondaires apparaissent (p.ex. somnolence), la dose quotidienne sera administrée de préférence le soir et sera répartie en deux prises, par exemple l'une au repas du soir et l'autre au coucher. Les gouttes de Dipiperon seront prises de préférence avec une boisson sucrée non alcoolisée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

La maladie de Parkinson. Etant donné que la maladie de Parkinson est la conséquence d'une sécrétion ou d'une activité insuffisante de la dopamine, un neuroleptique aggravera encore cette situation.

Etats comateux et inhibition du système nerveux central.

Dipiperon en monothérapie est également contre-indiqué chez les patients dépressifs.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Décès inattendu chez les patients sous antipsychotiques

Dans des cas rares, on a observé un décès soudain et inexplicable chez des patients psychiatriques qui avaient été traités par des médicaments antipsychotiques, parmi lesquels Dipiperon. La nature des données ne permet cependant pas de déterminer si Dipiperon a joué un rôle dans ces cas.

Augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de psychose liée à la démence

Les patients âgés atteints de psychose liée à la démence et traités par antipsychotiques présentent un risque accru de décès. L'analyse de dix-sept essais contrôlés par placebo (d'une durée modale de 10 semaines), menés principalement chez des patients prenant des antipsychotiques atypiques, a montré que le risque de décès chez les patients traités par des médicaments est environ 1,6 à 1,7 fois plus élevé que chez les patients traités par placebo. Au cours de l'étude contrôlée d'une durée de 10 semaines, la mortalité chez les patients traités par des médicaments était d'environ 4,5 %, contre environ 2,6 % dans le groupe placebo. Bien que les causes de décès aient été diverses, la plupart des décès se sont avérés de nature cardiovasculaire (par exemple, insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (par exemple, pneumonie). Des études observationnelles suggèrent qu'un traitement par antipsychotiques conventionnels, tout comme par antipsychotiques atypiques, peut entraîner une augmentation de la mortalité. Il n'est pas clair dans quelle mesure l'augmentation de la mortalité observée dans les études observationnelles doit être attribuée à l'antipsychotique ou à certains facteurs liés au patient.

Effets cardiovasculaires

De très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire grave (y compris la torsade de pointes) ont été rapportés lors d'un traitement par Dipiperon. La pipamperone est métabolisée par différentes enzymes du CYP-450. L'administration concomitante de médicaments inhibant ces enzymes peut, en théorie, entraîner une augmentation de la concentration de pipamperone dans le sang. Cela peut provoquer un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5). Les précautions nécessaires doivent être prises en présence d'autres facteurs prédisposant à un allongement de l'intervalle QT, tels que : allongement congénital de l'intervalle QT, l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie, la bradycardie, les troubles du rythme cardiaque et l'utilisation concomitante de médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT, tels que les antiarythmiques de classe Ia (par exemple, la quinidine) et III (par exemple, l'amiodarone).

Dipiperon doit être administré avec la prudence nécessaire chez les patients atteints d'une affection cardiovasculaire en raison du risque d'hypotension.

Syndrome malin des neuroleptiques

Tout comme d'autres antipsychotiques, le dipipéron a été associé à des cas de syndrome malin des neuroleptiques (SMN), une réaction idiosyncrasique rare caractérisée par une hyperthermie, une rigidité musculaire généralisée, une instabilité autonome et une altération de l'état de conscience. L'hyperthermie est souvent un signe précoce de ce syndrome. Le traitement antipsychotique doit être immédiatement interrompu et un traitement de soutien approprié, accompagné d'une surveillance étroite, doit être instauré.

Dyskinésie tardive

Comme avec tous les antipsychotiques, une dyskinésie tardive peut survenir chez certains patients suivant un traitement à long terme, ou après l'arrêt du traitement médicamenteux. Le syndrome se caractérise principalement par des mouvements rythmiques involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou de la mâchoire. Les symptômes peuvent persister et s'avérer irréversibles chez certains patients. Le syndrome peut être masqué lors de la reprise du traitement, d'une augmentation de la posologie ou du passage à un autre antipsychotique. Le traitement doit être arrêté dès que possible.

Symptômes extrapyramidaux

Comme avec tous les neuroleptiques, des symptômes extrapyramidaux peuvent apparaître, notamment des tremblements, une rigidité, une salivation excessive, une bradykinésie, une acathisie ou une dystonie aiguë. L'incidence des effets extrapyramidaux est proportionnelle à la dose, mais varie considérablement d'un patient à l'autre. Les patients âgés, en particulier, peuvent y être sensibles. Une réduction de la posologie, si possible, ou l'utilisation de médicaments anticholinergiques peuvent être utiles pour contrôler ces symptômes.

Crises/convulsions

Chez les patients épileptiques ou ayant une anamnèse comportant des crises épileptiques antérieures, il se peut qu'une adaptation ou un ajustement de la médication antiépileptique préventive doive être envisagé, et ce en raison de l'éventuel abaissement du seuil des décharges épileptiques.

Réactions cutanées immunologiques graves

Des cas très rares de nécrolyse épidermique toxique (NET) et/ou de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ont été rapportés.

Effets endocriniens

Les effets hormonaux de tous les neuroleptiques antipsychotiques comprennent notamment l'hyperprolactinémie, qui peut entraîner une galactorrhée, une gynécomastie et une oligo- ou aménorrhée.

Bien qu'il n'y ait pas de preuves irréfutables concernant le rôle de la prolactine dans les tumeurs mammaires chez la femme, une hyperprolactinémie telle que celle provoquée par la prise de Dipiperon pourrait influencer négativement le pronostic d'un cancer du sein préexistant. Le médicament devra par conséquent être administré avec prudence dans ces circonstances.

Thromboembolie veineuse

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

Considérations supplémentaires

Comme tous les autres antipsychotiques, Dipiperon ne doit pas être utilisé seul lorsque la dépression est le trouble principal. Ce médicament peut être associé à des antidépresseurs pour traiter les troubles dans lesquels la dépression et la psychose coexistent.

Grossesse, période périnatale et post-partum :

Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6) : fréquence inconnue.

Dipiperon comprimés contiennent du lactose et du saccharose

Les patients présentant une intolérance au galactose ou fructose, un déficit total en lactase, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Dipiperon solution buvable en gouttes contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E 216)

Peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

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

De très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire grave (y compris la torsade de pointes) ont été rapportés pendant le traitement par Dipiperon. L'utilisation concomitante de médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT, tels que les antiarythmiques de classe Ia (par exemple la quinidine) et III (par exemple l'amiodarone), doit donc être évitée.

L'association avec une médication antidépressive a souvent des effets favorables, tant sur certaines formes de dépression que sur le sommeil (voir aussi rubrique 5.1).

Dipiperon peut potentialiser l'activité sédatrice d'autres médicaments (comme les barbituriques, les benzodiazépines, les antihistaminiques et les morphinomimétiques) et de l'alcool, et renforcer l'effet hypotenseur des antihypertenseurs. Dipiperon inhibe l'action des agonistes de la dopamine, comme la bromocriptine, le lisuride et le L-dopa.

Certains médicaments (p.ex. le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne), le tabagisme et l'alcool, qui stimulent des enzymes métabolisants dans le foie, peuvent renforcer le processus de métabolisation des neuroleptiques. Cela peut nécessiter une adaptation de la médication.

Des études in vitro ont montré que la pipamperone est métabolisée par le système CYP-450 dans le foie, principalement par les enzymes CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 2C8 (voir rubrique 5.2). Il n'existe pas de données cliniques. La prudence est de mise en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de ces enzymes hépatiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse:

Bien que les études chez les animaux de laboratoire n'aient pas entraîné d'effets tératogènes ou embryotoxiques observables, les données existantes sont insuffisantes pour qu'on puisse apprécier la nocivité éventuelle du produit chez l'être humain. Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Dipiperon) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées: agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés. Il convient donc

de mettre en balance les risques éventuels et les avantages potentiels de la médication avant d'administrer celle-ci pendant la grossesse.

Allaitement:

Dipiperon peut passer dans le lait maternel. Si l'utilisation de Dipiperon est jugée indispensable, la mère ne peut pas allaiter.

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

En raison du risque de somnolence et de diminution de la vigilance, le Dipiperon peut avoir une incidence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Il convient donc de recommander au patient de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines tant que sa sensibilité individuelle n'est pas connue.

4.8 Effets indésirables

La sécurité d'emploi du Dipiperon (40 à 800 mg/jour) a été évaluée chez 71 sujets ayant participé à deux études cliniques ouvertes. Dans la première étude, les indications étaient la démence ou un trouble psychiatrique (schizophrénie, maniaco-dépression, syndrome de Korsakov, mélancolie). Dans la deuxième étude, les indications étaient des troubles psychiques (schizophrénie, excitation, dépression). Sur la base des données de sécurité combinées issues de ces essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (avec leur taux d'incidence en %) étaient les suivants : troubles du système nerveux : somnolence (22,5) et phénomène de roue dentée (11,3).

En plus des effets indésirables mentionnés ci-dessus, le tableau suivant présente les effets indésirables qui ont été rapportés lors de l'utilisation de Dipiperon dans le cadre d'études cliniques ou après la mise sur le marché. Pour les catégories de fréquence indiquées, la convention suivante a été utilisée : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de système d'organe	Effets indésirables		
	Fréquences d'apparition		
	Très fréquents (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Affections endocriniennes			Hyperprolactinémie
Affections psychiatriques		Dépression	
Affections du système nerveux	Somnolence, phénomène de la roue dentée	Hypertension, acathisie, crise oculogyre, opisthotonos, dyskinésie	Convulsions (y compris convulsions et crises tonico- cloniques), syndrome malin des neuroleptiques, parkinsonisme, syncope, dyskinésie tardive, tremblements
Affections cardiaques		Tachycardie	Fibrillation ventriculaire
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Épistaxis
Affections gastro-intestinales		Vomissements	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire	Éruption cutanée Nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo- squelettique et du tissu conjonctif		Spasticité musculaire	
Affections des organes de reproduction et du sein		Aménorrhée	Galactorrhée, gynécomastie (y compris : gynécomastie et gonflement des seins), oligoménorrhée, priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Troubles de la marche, asthénie	Fatigue, hypothermie, œdème (y compris : œdème, œdème facial et œdème périphérique), pyrexie
Investigations			Augmentation des enzymes hépatiques

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolie veineuse, y compris des cas d'embolie pulmonaire et des cas de thrombose veineuse profonde ont été rapportés avec des médicaments antipsychotiques – Fréquence indéterminée.

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:

Pour la 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.

Pour le 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

Après un surdosage, des effets indésirables observés à des doses normales ont été signalés, tels que des symptômes extrapyramidaux, des convulsions, une hypotension, une tachycardie, une somnolence, une asthénie, des vomissements et une fatigue. En cas de surdosage, d'autres réactions ont également

été rapportées, telles qu'un arrêt cardiorespiratoire, une torsade de pointes, une insuffisance respiratoire, un coma, un œdème cérébral, une anoxie, une ischémie cérébrale, une acidose, un iléus paralytique, des nausées, une diarrhée, une agressivité, une désorientation, une pâleur, un malaise, une mydriase et des bruits gastro-intestinaux anormaux. Des décès ont été signalés en cas de surdosage.

Traitement de surdosage

En cas de surdosage, un lavage d'estomac et l'administration de charbon activé peuvent être indiqués. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le patient doit être placé sous surveillance continue et son ECG doit être surveillé en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT. Des mesures de soutien, telles que le maintien d'une voie respiratoire dégagée et, si nécessaire, une ventilation assistée, peuvent être indiquées. En cas d'hypotension et de chute de tension artérielle associées, des mesures adéquates doivent être prises, telles que la réhydratation intraveineuse avec des liquides, du plasma, de l'albumine concentrée et des agents vasoactifs tels que la dopamine ou la dobutamine. En cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux, un anticholinergique peut être administré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antipsychotique, dérivés de la butyrophénone, code ATC : N05AD05

Dipiperon est un neuroleptique appartenant au groupe des butyrophénones. Son profil d'activité est surtout caractérisé par l'antagonisme de la sérotonine (5-HT₂) (liaison aux récepteurs à la sérotonine-2), associé à des effets adrénolytiques (α_1 -) et antidopaminergiques (D₂-) relativement moins puissants. Seul ou en association avec des neuroleptiques plus incisifs, Dipiperon exerce une activité favorable sur les troubles du comportement, le comportement autiste et le caractère rigide. Les recherches de laboratoire relatives à l'influence de la sérotonine sur le sommeil et sur le comportement, entre autres, confirment les constatations cliniques.

- *Le caractère et le comportement:* Tant les troubles de la pensée (schizophrénie) que de la personnalité (agression, hostilité) sont favorablement influencés par Dipiperon. L'activité exercée sur le comportement impulsif, l'agressivité, l'hostilité et le négativisme semble liée à l'important antagonisme de la sérotonine (S₂), lequel est probablement renforcé ou complété par des effets α_1 -adrénolytiques et antidopamine modérés. Les propriétés antiagressives ne sont pas seulement utiles chez le patient psychotique agressif, mais aussi chez d'autres catégories de sujets au comportement perturbé (personnes âgées, épileptiques, alcooliques, etc.).
- *Le sommeil:* Sans être un hypnotique, Dipiperon améliore un rythme sommeil-veille perturbé. Il s'ensuit un meilleur endormissement et une diminution du nombre de réveils nocturnes. De même, le réveil précoce présente une nette amélioration.
- *La dépression:* Certaines formes de dépression (entre autres dépression réactionnelle) sont influencées positivement par Dipiperon. Il est possible que l'action favorable bien connue des antagonistes de la sérotonine (S₂) sur les différentes phases du sommeil troublé soit en rapport avec cette influence.
- Dipiperon ne manifeste pas d'activité anticholinergique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pipamperone est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Après l'ingestion d'un comprimé de 40 mg, la concentration plasmatique maximale de 47,4 ng/ml est atteinte au bout de 1,8 heure.

Distribution

Chez l'être humain, la pipamperone se lie de manière limitée aux protéines plasmatiques : à environ 36 %.

Métabolisme

La pipamperone est principalement métabolisée par N-désalkylation oxydative, oxydation de la pipéridine et réduction des cétones. Aucun métabolite de la pipamperone n'a été détecté dans le plasma. Des données in vitro ont montré que la pipamperone est métabolisée par les enzymes du cytochrome P-450 CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 2C8.

Élimination

La demi-vie rapportée chez des volontaires sains et des sujets âgés variait de 17 à 22 heures. La pipamperone est principalement éliminée par les reins sous forme de métabolites.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne suggèrent pas de risque particulier pour l'homme. Ces données proviennent d'études conventionnelles portant sur la toxicité aiguë, la toxicité à doses répétées ou la génotoxicité. Dans les études de reproduction, une diminution générale de la fonction reproductive à une dose d'environ 75 mg/kg pourrait être directement liée à l'effet sédatif du médicament ; un retard de l'ossification et une augmentation du nombre de variations squelettiques ont été observés à des doses de 25 mg/kg et plus chez la souris.

In vitro, il a été démontré que la pipamperone bloque le canal cardiaque hERG et prolonge la durée du potentiel d'action dans des cœurs de lapins isolés et perfusés à des doses 2,5 et 11 fois supérieures aux concentrations plasmatiques libres observées à la dose unique maximale recommandée chez l'homme. Les effets simultanés de la pipamperone sur le canal sodique INa et sur les récepteurs alpha-1-adrénergiques atténuent les effets potentiellement négatifs de son blocage de l'IKr sur la repolarisation normale du ventricule. Dans une étude in vivo menée chez des cobayes sous anesthésie, la pipamperone n'a pas prolongé l'intervalle QTc et n'a pas eu d'effets significatifs sur la morphologie de l'ECG, même à des concentrations plasmatiques totales 4,5 fois supérieures à celles observées à la dose unique maximale recommandée chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés: lactose monohydraté, amidon de maïs, saccharose, talc, stéarate de magnésium
Gouttes: Arôme de cassis synthétique, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), eau purifiée q.s. ad 1 mL (1 mL = 20 gouttes).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Comprimés: 5 ans

Gouttes: 2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Dipiperon est à conserver à température ambiante (15-25°C). L'abréviation "EXP" sur l'emballage signifie que la validité du médicament expire à la date mentionnée après l'abréviation (mois et année).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés: emballage alvéolé de 20, 60, 240, 1000 (emballage clinique) comprimés sécables.

Gouttes: flacon compte-gouttes de 60 mL.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Mode d'emploi pour l'ouverture du flacon compte-gouttes avec bouchon à visser à l'épreuve des enfants:

Poussez le bouchon à visser vers le bas tout en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (voir figure). Après avoir enlevé le bouchon, vous pouvez extraire le nombre nécessaire de gouttes au moyen du compte-gouttes fixé sur le flacon.



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

Eumedica S.A.
Chemin de la Nauwelette 1
BE-7170 Manage

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Comprimés :
BE 000271
LU: 199/7105728

Gouttes :
BE 097307
LU: 190/1010001

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

Date de première autorisation :
Comprimés : 01 mars 1962
Gouttes : 21 novembre 1975

Date de dernier renouvellement :
Comprimés : 17 décembre 2010
Gouttes : 17 décembre 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2026
Date d'approbation : 04/2026