ANSM - Mis à jour le : 23/11/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLUDEX 1,5 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Indapamide ..... 1,50 mg

Pour un comprimé pelliculé à libération prolongée

Excipient à effet notoire : 124,5 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé rond, blanc, pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Fludex 1,5 mg est indiqué dans l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Un comprimé par 24 heures de préférence le matin.

Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit pas être croqué.

Des doses plus élevées n'améliorent pas l'action antihypertensive de l'indapamide mais augmentent en revanche son effet salidiurétique.

Populations particulières

Insuffisance rénale (voir rubriques 4.3 et 4.4)

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué. Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée.

Insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4)

En cas d'insuffisance hépatique sévère, le traitement est contre-indiqué.

Sujet âgé (voir rubrique 4.4)

Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient. Ces patients âgés pourront être traités par Fludex 1,5 mg uniquement lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Fludex 1,5 mg chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux autres sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance rénale sévère.
- Encéphalopathie hépatique ou insuffisance hépatique sévère.
- Hypokaliémie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques apparentés aux thiazidiques peuvent induire, particulièrement en cas de déséquilibre électrolytique, une encéphalopathie hépatique pouvant évoluer vers un coma hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.

Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques et apparentés (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité apparaît durant le traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si une nouvelle administration du diurétique s'avère nécessaire, il est recommandé de proteger les parties du corps exposées au soleil ou à la lumière UV.

Excipients

Ce médicament contient du 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.

Précautions d'emploi

Equilibre hydroélectrolytique :

Natrémie

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent chez les sujets âgés et les cirrhotiques (voir rubriques 4.8 et 4.9). Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois très graves. L'hyponatrémie associée à une hypovolémie peut entrainer une déshydratation et une hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions chlorures peut conduire à une alcalose métabolique secondaire compensatoire : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles.

Kaliémie

La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. L'hypokaliémie peut induire des troubles musculaires. Des cas de

rhabdomyolyse ont été rapportés, principalement dans le contexte d'une hypokaliémie sévère. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (3,4 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec oedèmes et ascites, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie, de même que la bradycardie, agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales.

Dans les cas sus-mentionnés, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la 1ère semaine qui suit la mise en route du traitement.

La constatation d'une hypokaliémie nécessite sa correction. Une hypokaliémie associée à un faible taux sérique de magnésium peut être réfractaire au traitement à moins que le taux de magnésium sérique ne soit corrigé.

Magnésium plasmatique :

Il a été démontré que les thiazidiques et les diurétiques apparentés, incluant l'indapamide, augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entrainer une hypomagnésémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Calcémie

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie

Il importe chez les diabétiques, de contrôler la glycémie, notamment en présence d'hypokaliémie.

Acide urique

Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée.

Fonction rénale et diurétiques

Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 µmol/l pour un adulte). Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient.

L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Epanchement Choroïdien, Myopie Aiguë et Glaucome Aigu Secondaire à Angle Fermé

Les médicaments à base de sulfamides ou dérivés de sulfamide, peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique donnant lieu à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition aigu d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire, et

surviennent généralement dans les heures ou les semaines qui suivent l'initiation du médicament. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à une perte permanente de la vision. Le traitement initial consiste à arrêter le médicament le plus rapidement possible. Un recours rapide à un traitement médicamenteux ou à la chirurgie peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste non contrôlée. Des antécédents d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé.

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

Associations déconseillées

- Lithium

Augmentation de la lithiémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Cependant, si l'usage des diurétiques est nécessaire, une surveillance stricte de la lithiémie et une adaptation de la posologie sont requises.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Médicaments pouvant induire des torsades de pointes tels que, mais sans s'y limiter :

- Antiarythmiques de la classe Ia (ex : quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- Antiarythmiques de la classe III (ex : amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide, brétylium)
- Quelques antipsychotiques :

Phénothiazines (ex : chlorpromazine, cyamemazine, lévomepromazine, thioridazine, trifluoperazine),

Benzamides (ex : amisulpiride, sulpiride, sultopride, tiapride),

Butyrophénones (ex : dropéridol, halopéridol)

Autres antipsychotiques (ex. : pimozide),

Autres substances : (ex : bépridil, cisapride, diphemanil, érythromicine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, moxifloxacine, vincamine IV, méthadone, astémizole, terfénadine).

Augmentation du risque d'arythmie ventriculaire, en particulier de torsades de pointe (l'hypokaliémie est un facteur de risque).

L'hypokaliémie doit être surveillée et corrigée si nécessaire, avant d'introduire une association. La clinique, les électrolytes plasmatiques et l'ECG sont à surveiller.

Utiliser des substances ne présentant pas de risques de torsades de pointe en présence d'une hypokaliémie.

- A.I.N.S. (voie générale), incluant les inhibiteurs sélectifs des COX-2, l'acide acétylsalicylique à forte dose (? 3 g/jour)

Diminution possible de l'effet antihypertenseur de Indapamide.

Risque d'une insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire). Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (I.E.C.)

Risque d'hypotension artérielle soudaine et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion sodée pré-existante (en particulier chez les sujets porteurs de sténose de l'artère rénale).

Dans l'hypertension, lorsqu'un traitement diurétique préalable peut avoir entraîné une déplétion sodée, il faut :

- soit arrêter le diurétique 3 jours avant le début du traitement par l'I.E.C. et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ;

- soit administrer des doses initiales faibles de l'I.E.C. et augmenter progressivement.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive, commencer par une dose très faible d'I.E.C. éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (dosage de la créatininémie) au cours des premières semaines du traitement par l'I.E.C.

- Autres hypokaliémiants

amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants

Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif).

Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants.

- Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- Digitaliques

L’hypokaliémie et/ou l’hypomagnésémie favorisent les effets toxiques des digitaliques.

Surveillance du potassium, du magnésium plasmatiques et un ECG est recommandé et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

- Allopurinol

L'association à l'indapamide peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Associations à prendre en compte

- Diurétiques hyperkaliémiants (amiloride, spironolactone, triamtérène)

Dans le cas d’une association rationnelle, utile pour certains patients, la survenue d’une hypokaliémie ou d’une hyperkaliémie (en particulier chez les patients présentant une

insuffisance rénale ou diabétiques) n'est pas à exclure. La kaliémie et l'ECG doivent être surveillés et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

- Metformine

Risque majoré de survenue d'une acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale liée à l'association avec les diurétiques et plus spécialement avec les diurétiques de l'anse.

Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 µmoles/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 µmoles/l) chez la femme.

- Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés.

Réhydratation avant administration du produit iodé.

- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques

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

- Calcium (sels de)

Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

- Ciclosporine, Tacrolimus

Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.

- Corticoïdes, tétracosactide (voie générale)

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'indapamide chez la femme enceinte. Une exposition prolongée aux diurétiques thiazidiques au cours du troisième trimestre de la grossesse peut réduire la volémie maternelle ainsi que le débit sanguin utéroplacentaire, pouvant être à l'origine d'une ischémie foeto-placentaire et d'un retard de croissance.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3)

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'indapamide pendant la grossesse.

Allaitement

Il n’existe pas de données suffisantes sur l’excrétion de l’indapamide/métabolites dans le lait maternel. Une hypersensibilité aux médicaments dérivés des sulfamides et une hypokaliémie pourraient survenir. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L’indapamide est structurellement très proche des diurétiques thiazidiques auxquels ont été associés une diminution ou même une abolition de la lactation pendant la période d’allaitement.

L’indapamide n’est pas recommandé pendant l’allaitement.

Fertilité

Les études de toxicité sur la reproduction chez les rats, mâles et femelles, n’ont montré aucun effet sur la fécondité (voir rubrique 5.3). Aucun effet sur la fertilité n’est attendu chez l’Homme.

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

L’indapamide ne modifie pas la vigilance mais des réactions individuelles en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, spécialement en début de traitement ou lors de l'association à un autre médicament antihypertenseur.

Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l’hypokaliémie, des réactions d’hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les patients présentant une prédisposition aux réactions allergiques et asthmatiques et aux éruptions maculopapuleuses.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours du traitement, classés selon les fréquences : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (? 1/100 000, 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Classes de systèmes d’organes	Effets indésirables	Fréquences
Affections hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose	Très rare
	Anémie aplasique	Très rare
	Anémie hémolytique	Très rare
	Leucopénie	Très rare
	Thrombocytopénie	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypercalcémie	Très rare
	Hypokaliémie (voir rubrique 4.4)	Fréquent
	Hyponatrémie (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent
	Hypochlorémie	Rare

MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquences
Hypomagnésémie	Rare	
Affections du système nerveux	Vertige	Rare
	Fatigue	Rare
	Céphalée	Rare
	Paresthésie	Rare
	Syncope	Indéterminée
Affections oculaires	Myopie	Indéterminée
	Vision trouble	Indéterminée
	Troubles de la vision	Indéterminée
	Glaucome aigu à angle fermé	Indéterminée
	Épanchement choroïdien	Indéterminée
Affections cardiaques	Arythmie	Très rare
	Torsade de pointes (potentiellement fatale) (voir rubriques 4.4 et 4.5)	Indéterminée
Affections vasculaires	Hypotension	Très rare
Affections gastro-intestinales	Vomissement	Peu fréquent
	Nausée	Rare
	Constipation	Rare
	Bouche sèche	Rare
	Pancréatite	Très rare
Affections hépatobiliaires	Fonction hépatique altérée	Très rare
	Possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4)	Indéterminée
	Hépatite	Indéterminée
Affections de la peau et du tissue sous-cutané	Réaction d'hypersensibilité	Fréquent
	Eruption maculopapuleuse	Fréquent
	Purpura	Peu fréquent
	Angioedème	Très rare
	Urticaire	Très rare
	Syndrome de Lyell	Très rare
	Syndrome de Stevens-Johnson	Très rare
	Possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux aigu disséminé préexistant.	Indéterminée
	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4)	Indéterminée

MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquences
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Contractures musculaires	Indéterminée
	Faiblesse musculaire	Indéterminée
	Myalgie	Indéterminée
	Rhabdomyolyse	Indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysérection	Peu fréquent
Investigations	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (voir rubriques 4.4 et 4.5)	Indéterminée
	Elévation de la glycémie (voir rubrique 4.4)	Indéterminée
	Elévation de l'uricémie (voir rubrique 4.4)	Indéterminée
	Elévation des taux d'enzymes hépatiques	Indéterminée

Description de certains effets indésirables

Au cours des études de phase II et III comparant l'indapamide 1,5 mg et 2,5 mg, l'analyse de la kaliémie a montré un effet dose-dépendant de l'indapamide :

- Indapamide 1,5 mg : Une kaliémie 3,4 mmol/l a été observée chez 10% des patients et 3,2 mmol/l chez 4 % des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la baisse moyenne de la kaliémie était de 0,23 mmol/l.
- Indapamide 2,5 mg : Une kaliémie 3,4 mmol/l a été observée chez 25% des patients et 3,2 mmol/l chez 10 % des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la baisse moyenne de la kaliémie était de 0,41 mmol/l.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Indapamide n'a pas montré de toxicité jusqu'à 40 mg soit 27 fois la dose thérapeutique.

Les signes de l'intoxication aiguë se manifestent surtout par des désordres hydro-électrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie). Cliniquement, possibilité de nausées, vomissements, hypotension

artérielle, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, polyurie ou oligurie allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie).

Prise en charge

Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le/ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé puis à restaurer l'équilibre hydro-électrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

DIURETIQUE DU SEGMENT CORTICAL DE DILUTION, Code ATC : C03 BA 11 (C : système cardiovasculaire)

Mécanisme d'action

L'indapamide est un dérivé sulfamidé à noyau indol, apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.

Effets pharmacodynamiques

Les études de phases II et III ont montré, en monothérapie, un effet antihypertenseur se prolongeant pendant 24 heures. Il apparaît à des doses où n'apparaissent que faiblement ses propriétés diurétiques.

Son activité antihypertensive est en rapport avec une amélioration de la compliance artérielle et une diminution des résistances périphériques totales et artériolaires.

Indapamide réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Il existe un plateau de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques et apparentés au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, ne pas chercher à augmenter les doses.

En outre, il a été démontré, à court, moyen et long terme chez l'hypertendu, que Indapamide :

- respecte le métabolisme lipidique : triglycérides, LDL-cholestérol et HDL-cholestérol,
- respecte le métabolisme glucidique, même chez l'hypertendu diabétique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

FLUDEX 1,5 mg est présenté sous une forme galénique à libération prolongée, grâce à un système matriciel avec dispersion du principe actif au sein d'un support qui permet une libération ralentie de l'indapamide.

Absorption

La fraction libérée de l'indapamide est rapidement et totalement absorbée par le tractus digestif.

La prise de nourriture augmente légèrement la vitesse d'absorption mais n'a pas d'influence sur la quantité de produit absorbée.

Le pic plasmatique après administration unique est atteint 12 heures environ après la prise, la répétition des prises permet de limiter les variations des concentrations plasmatiques entre deux prises.

Il existe une variabilité intra-individuelle.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 79 %.
La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 24 heures (en moyenne 18 heures).
L'état d'équilibre est atteint après 7 jours.
Les administrations répétées ne provoquent pas d'accumulation.

Métabolisme

L'élimination est essentiellement urinaire (70 % de la dose) et fécale (22 %) sous forme de métabolites inactifs.

Populations à haut risque

Les paramètres pharmacocinétiques sont inchangés chez l'insuffisant rénal.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les tests réalisés sur l'indapamide n'ont pas montré de propriétés mutagènes ou cancerogènes.
Les plus fortes doses administrées par voie orale chez différentes espèces animales (40 à 8000 fois la dose thérapeutique) ont montré une exacerbation des propriétés diurétiques de Indapamide. Les principaux symptômes des études de toxicité aiguë avec l'indapamide administré par voie intraveineuse ou intrapéritonéale sont en relation avec l'activité pharmacologique de l'indapamide, c'est-à-dire bradypnée et vasodilatation périphérique.
Les études de toxicité sur la reproduction ne montrent pas d'embryotoxicité ou de tératogénicité.
La fertilité n'est pas altérée chez les rats, mâles ou femelles

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé nu : silice colloïdale anhydre, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone
Pelliculage : glycérol, hypromellose, macrogol 6000, stéarate de magnésium, dioxyde de titane

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

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

10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90 et 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

LES LABORATOIRES SERVIER
50 RUE CARNOT
92284 SURESNES CEDEX

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

- 34009 338 270 0 7 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC - Aluminium).
- 34009 357 813 6 9 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC - Aluminium).
- 34009 338 271 7 5 : 15 comprimés sous plaquettes (PVC - Aluminium).
- 34009 338 272 3 6 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC - Aluminium).
- 34009 338 274 6 5 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC - Aluminium).
- 34009 338 275 2 6 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC - Aluminium).
- 34009 362 024 6 7 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC - Aluminium).
- 34009 357 814 2 0 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC - Aluminium).
- 34009 338 276 9 4 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC - Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II