ANSM - Mis à jour le : 16/08/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GYNERGÈNE CAFÉINÉ, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tartrate d'ergotamine..... 1 mg
Caféine anhydre..... 100 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement en dernière intention de la crise de migraine en cas d'échec caractérisé des traitements recommandés (anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou triptans).

4.2. Posologie et mode d'administration

Le comprimé d'ergotamine ne doit pas être utilisé en prophylaxie. Il est recommandé d'utiliser l'ergotamine en monothérapie dans le traitement de la crise de migraine et de ne pas l'associer avec les triptans.

Posologie

Adultes :

La dose usuelle recommandée est de 1 à 2 mg de tartrate d'ergotamine (soit 1 à 2 comprimés), dès les prodromes de la crise.

Si les symptômes réapparaissent après la prise du médicament, une deuxième prise est possible dans les 24 heures suivantes à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 à 3 heures entre les 2 prises.

La dose maximale par jour ne doit en aucun cas dépasser 4 mg de tartrate d'ergotamine (soit 4 comprimés).

Il est recommandé de comptabiliser le nombre de jours avec prise de traitement par mois. Le traitement devra être reconsidéré si le patient a besoin de plus de 2 jours de traitement par semaine depuis plus de trois mois en vue de la prescription d'un traitement de fond.

Personnes âgées (de plus de 65 ans)

La sécurité et l'efficacité de GYNERGÈNE CAFÉINÉ n'ont pas été évaluées chez le patient âgé de plus de 65 ans. De ce fait, son utilisation dans cette classe d'âge n'est pas recommandée.

Population pédiatrique (de moins de 12 ans)

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de l'ergotamine chez les enfants. De ce fait, l'utilisation de GYNERGÈNE CAFÉINÉ dans cette classe d'âge n'est pas recommandée.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Affections prédisposant à des réactions angiospastiques : insuffisance coronarienne (en particulier angor instable ou spastique), états infectieux sévères, choc, maladie vasculaire oblitérante, maladies vasculaires périphériques telles que syndrome de Raynaud, hyperthyroïdie, antécédents d'accident ischémique transitoire ou de souffrance cérébrale ou d'hypertension artérielle mal contrôlée.

- Artérite temporale.

- Migraine hémiplégique ou basilaire.

- Insuffisances rénales ou hépatiques sévères.

- Grossesse et allaitement.

- En association avec les triptans, les antibiotiques de la famille des macrolides (sauf la spiramycine), les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir, l'éfavirenz, les antifongiques azolés, le triclabendazole, l'association quinupristine/dalfopristine, le stiripentol, le diltiazem, le bocéprévir, le télaprévir, le cobicistat, l'association ombistavir/parataprévir (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

GYNERGÈNE CAFÉINÉ n'est pas recommandé chez les patients de moins de 12 ans ou de plus de 65 ans.

GYNERGÈNE CAFÉINÉ est destiné uniquement au traitement des crises de migraine aiguë et non à leur prévention.

GYNERGÈNE CAFÉINÉ ne doit en aucun cas être administré en traitement de fond, continu et prolongé.

L'administration répétée à court intervalle (voir rubrique 4.2) nécessite une surveillance particulière : l'apparition éventuelle de signes cliniques faisant suspecter une mauvaise tolérance vasculaire impose l'arrêt immédiat du traitement.

Les patients traités doivent être informés des doses maximales à ne pas dépasser et des premiers symptômes de surdosage :

- accidents ischémiques et trophiques des extrémités : survenue de paresthésies (engourdissements, fourmillements), de phénomènes douloureux ou de vasoconstriction, même à doses usuelles doit attirer l'attention,

- nausées et vomissements sans rapport avec la migraine,

- symptômes d'ischémie myocardique (précordialgies).

Dès l'apparition de symptômes de surdosage, le traitement doit être interrompu et le patient doit aussitôt consulter son médecin.

Une utilisation prolongée ou excessive est contre-indiquée car pouvant entraîner :

- une fibrose (notamment pleurale ou rétropéritonéale). Des rares cas de fibroses de valves cardiaques ont été rapportés ; de l'ergotisme incluant des symptômes sévères de vasoconstriction des vaisseaux sanguins périphériques avec potentiellement une issue fatale ;

- une dépendance ;

- des céphalées chroniques quotidiennes nécessitant une interruption transitoire du traitement ;

- une intensification des céphalées à l'arrêt du traitement, survenant dans les 24 à 48 heures et pouvant se poursuivre durant 72 heures ou plus, et pouvant être accompagnée de troubles autonomes tels que nausées et vomissements.

Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, en particulier les patients atteints de cholestase hépatique, doivent bénéficier d'un suivi adapté.

L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de l'ergotamine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

La prise concomitante de ce médicament avec des alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques, des sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale), des sympathomimétiques indirects, crizotinib, idélalisib ou enoxacine est déconseillée (voir rubrique 4.5).

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

Interactions attendues entraînant une contre-indication

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) tels que les antibiotiques de type macrolides (par ex. troléandomycine, érythromycine, clarithromycine), les inhibiteurs de la protéase ou de la transcriptase inverse du VIH (par ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdine) ou les antifongiques azolés (par ex. kétoconazole, itraconazole, voriconazole) et de GYNERGÈNE CAFÉINÉ doit être évitée (voir rubrique 4.3), car cela peut entraîner une exposition élevée à l'ergotamine et à l'ergotisme (vasospasme et ischémie des extrémités et d'autres tissus).

Vasoconstricteurs

L'utilisation concomitante d'agents vasoconstricteurs, y compris des médicaments contenant des alcaloïdes de l'ergot, le sumatriptan et d'autres agonistes des récepteurs 5HT1 ou encore la nicotine (par ex. tabagisme sévère), et de sympathomimétiques doit être évitée car cela peut entraîner une vasoconstriction accrue (voir rubrique 4.3).

Interactions observées entraînant la non-recommandation d'une utilisation concomitante

Toute augmentation éventuelle des concentrations plasmatiques de caféine en raison d'une interaction avec un(d') autre(s) médicament(s) peut se traduire par une augmentation de l'absorption de l'ergotamine. La caféine subit une métabolisation importante par le CYP1A2 et les médicaments augmentant ou réduisant l'activité enzymatique peuvent moduler la clairance métabolique de la caféine. Les fluoroquinolones, la mexilétine, la fluvoxamine et les contraceptifs oraux peuvent augmenter l'exposition plasmatique à la caféine. Des interactions entre la caféine et des sympathomimétiques peuvent entraîner une augmentation de la tension artérielle.

Interactions observées à prendre en compte

Bêta-bloquants

Quelques cas de réactions vasospastiques ont été rapportés chez des patients traités en concomitance avec des médicaments contenant de l'ergotamine et avec le propranolol.

Interactions attendues à prendre en compte

Inhibiteurs modérés/faibles du CYP3A4

Les inhibiteurs modérés à faibles du CYP3A4 tels que la cimétidine, le clotrimazole, le fluconazole, le jus de pamplemousse, la quinupristine/dalfopristine et le zileuton peuvent également accroître l'exposition à l'ergotamine et la prudence est requise en cas d'utilisation concomitante.

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

L'utilisation concurrente d'ergotamine et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (par ex. amitriptyline), y compris des agents sélectifs (par ex. sertraline), peut entraîner un syndrome sérotoninergique et doit être effectuée avec prudence.

Inducteurs du CYP3A4

Les médicaments (par ex. névirapine, rifampicine) inducteurs du CYP3A4 peuvent entraîner une diminution de l'action pharmacologique de l'ergotamine.

Absence d'interaction

Aucune interaction pharmacocinétique impliquant d'autres isoenzymes du cytochrome P450 n'est connue.

INTERACTIONS LIEES A L'ERGOTAMINE

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Triptans (almotriptan, fovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan, élétriptan) : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire. Respecter un délai de 24 heures entre l'arrêt du triptan et de la prise de l'alcaloïde.

+ Macrolides (sauf spiramycine) : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

+ Antiprotéases (ex. amprénavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle).

+ Inhibiteurs de la reverse transcriptase (delavirdine, éfavirenz) : ergotisme avec la possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle).

+ Voriconazole : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle).

+ Quinupristine-dalfopristine (associés) : ergotisme avec la possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle).

+ Stiripentol : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

+ Diltiazem : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle).

+ Phénylpropanolamine : risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.

+ Triclabendazole : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle). Respecter un délai de 24 heures entre l'arrêt du traitement et l'ergotamine et inversement.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, pergolide, lisuride) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

+ **Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) (etilephrine, midodrine, naphazoline, oxymetazoline, phényléphrine, synephrine, tetryzoline, tuaminoheptane, tymazoline)** : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

+ Sympathomimétiques indirects (sauf phénylpropanolamine) (éphédrine, phényléphrine, pseudoéphédrine) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Bêta-bloquants (propanolol, oxprénolol) : ergotisme ; quelques cas de spasme artériel avec ischémie des extrémités ont été observés (addition d'effets vasculaires). Surveillance clinique renforcée en particulier pendant les premières semaines de l'association.

INTERACTIONS LIEES A LA CAFEINE

Associations déconseillées

+ Enoxacine : augmentation des concentrations plasmatiques de caféine pouvant entraîner excitations et hallucinations par diminution de son métabolisme hépatique.

Associations à prendre en compte

+ Ciprofloxacine, norfloxacine : augmentation des concentrations plasmatiques de caféine pouvant entraîner excitations et hallucinations par diminution de son métabolisme hépatique.

+ Méxilétine : augmentation des concentrations plasmatiques de caféine, par inhibition de son métabolisme hépatique par la méxilétine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène avec le tartrate d'ergotamine. Ces effets peuvent être attribués à une diminution de la circulation sanguine utéroplacentaire (voir rubrique 5.3).

Les données sur l'utilisation du tartrate d'ergotamine pendant la grossesse sont limitées.

De plus, ce produit a des propriétés vasoconstrictrices et ocytociques. En conséquence, GYNERGÈNE CAFÉINÉ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Les dérivés de l'ergot passant dans le lait maternel, l'allaitement est contre-indiqué pendant l'utilisation de ce médicament.

L'ergotamine et la caféine sont excrétées dans le lait maternel. L'ergotamine peut entraîner des symptômes de vomissements, de diarrhées, de pouls faible et de tension artérielle irrégulière chez les nouveau-nés. GYNERGÈNE CAFÉINÉ est par conséquent contre-indiqué chez les mères allaitantes.

Fertilité

Chez les rats mâles recevant de l'ergotamine par voie orale et de la caféine en association (1:100), la fertilité n'a pas été affectée (voir rubrique 5.3).

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

Des sensations vertigineuses ont été rapportées comme un effet indésirable du traitement. La prudence est recommandée chez les patients effectuant des tâches nécessitant une certaine habileté comme conduire des véhicules ou utiliser des machines. Les patients ayant des antécédents de vertiges ou d'autres troubles du système nerveux central ne doivent pas conduire ou utiliser des machines

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées et les vomissements.

Les effets indésirables suivants ont été établis à partir d'essais cliniques et de l'expérience depuis la mise sur le marché de GYNERGÈNE CAFÉINÉ.

Les fréquences dans le tableau ci-dessous sont données à titre indicatif, suivant les catégories suivantes : très fréquents (? 1/10) ; fréquents (? 1/100, 1/10) ; peu fréquents (? 1/1 000, 1/100) ; rares (?1/10 000, 1/1 000) ; très rares (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les réactions indésirables au médicament sont listées selon les classes de systèmes d'organes de MedDRA.

Classes de systèmes d'organes	**Effets indésirables**
Affections du système immunitaire	Rares : réactions d'hypersensibilité (telles que : éruptions cutanées, œdème facial, prurit, urticaire, dyspnée)
Affections du système nerveux	Fréquents : sensation vertigineuse Peu fréquents : paresthésie dans les doigts et les orteils, hypoesthésie, céphalées Fréquence indéterminée : dépendance, céphalées chroniques quotidiennes, intensification des céphalées à l'arrêt du traitement[a]
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Rare : vertiges

Affections cardiaques	Peu fréquents : cyanose Rares : bradycardie, tachycardie Très rares : ischémie myocardique, infarctus du myocarde Fréquence indéterminée : fibrose valvulaire[d]
Affections vasculaires	Peu fréquents : vasoconstriction périphérique[b] Rares : augmentation de la tension artérielle Très rares : gangrène
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée : fibrose pleurale[d]
Affections gastro-intestinales	Fréquents : nausée et vomissements (non liés à la migraine), douleurs abdominales Peu fréquent : diarrhée Fréquence indéterminée : fibrose rétropéritonéale[d]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquents : douleur dans les extrémités, faiblesse dans les extrémités Rares : myalgie
Investigations	Très rares : absence de pouls
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Rares : ergotisme

[a] La prise prolongée ou excessive de Gynergène caféiné peut entrainer une dépendance ainsi que l'apparition de céphalées chroniques quotidiennes. A l'arrêt du traitement, une intensification des céphalées peut survenir dans les 24 à 48 heures et peut se poursuivre durant 72 heures ou plus ; ces céphalées peuvent s'accompagner de troubles autonomes tels que nausées et vomissements (voir rubrique 4.4).

[b] Si des signes de vasospasmes sont observés, la prise de Gynergène caféiné doit être interrompue (voir rubriques 4.4 et 4.9).

[c] En fonction de la dose d'ergotamine, une vasoconstriction artérielle intense peut survenir (ergotisme). Celle-ci peut entraîner des signes et symptômes d'ischémie vasculaire des extrémités ou d'autres tissus (comme vasospasmes rénaux ou cérébraux) (voir rubriques 4.4 et 4.9).

[d] Une utilisation prolongée ou excessive peut entraîner une fibrose (notamment pleurale ou rétropéritonéale). De rares cas de fibroses de valves cardiaques ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

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

L'ergotisme est défini comme une vasoconstriction artérielle intense produisant des signes et symptômes d'ischémie des extrémités ou d'autres tissus (tels que vasospasmes rénaux ou cérébraux). En cas de non– traitement, une gangrène est possible. La plupart des cas d'ergotisme sont associés à une intoxication chronique et/ou un surdosage et/ou une interaction.

Symptômes

Douleurs abdominales, confusion, étourdissements, nausées, vomissements, céphalées, tachycardie ou bradycardie associées à une hypotension, troubles respiratoires, vertiges, paresthésies, ischémie, gangrène, convulsion, choc, coma, et aussi signes et symptômes d'ischémie vasculaire tels que engourdissement, picotements et douleurs des extrémités, cyanose et absence de pouls. Dans de rares cas, des patients peuvent présenter un infarctus du myocarde.

Gestion

En cas d'intoxication aiguë, une évacuation digestive par lavage gastrique et un traitement symptomatique doivent être envisagés en milieu hospitalier, sous surveillance cardiovasculaire étroite.

L'administration de charbon actif peut diminuer le passage digestif du tartrate d'ergotamine.

En cas de confirmation d'ergotisme vasculaire, un traitement d'urgence doit être administré en milieu hospitalier.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antimigraineux, code ATC : N02CA52.

Mécanisme d'action

L'ergotamine exerce une action tonique sur la musculature lisse vasculaire et présente une affinité particulière pour les récepteurs monoaminergiques (NA et HT) artériels, notamment au niveau du réseau carotidien externe.

L'ergotamine peut entraîner une vasoconstriction en stimulant les récepteurs alpha-adrénergiques et 5-HT. Elle présente une affinité modérée à élevée pour plusieurs sous-types de récepteurs sérotoninergiques, cependant son effet bénéfique sur la migraine est principalement lié à ses propriétés agonistes des récepteurs 5-HT1B et 5-HT1D.

La caféine augmente l'absorption intestinale de l'ergotamine (voir ci-dessous). Par ailleurs, la caféine à une dose supérieure à 100 mg, pourrait avoir un effet antalgique adjuvant.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Ergotamine

Absorption

En cas d'administration par voie orale, l'absorption de l'ergotamine est rapide. La concentration plasmatique maximale est atteinte 1,5 à 2 h après l'administration.

Des études avec de l'ergotamine marquée au tritium ont indiqué que 62 % environ de la dose orale est absorbée par voie gastro-intestinale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 2 heures après l'ingestion.

Toute augmentation éventuelle des concentrations plasmatiques de caféine en raison d'une interaction avec un (d') autre(s) médicament(s) peut se traduire par une augmentation de

l’absorption de l’ergotamine. La caféine subit une métabolisation importante par le CYP1A2 et les médicaments augmentant ou réduisant l’activité enzymatique peuvent moduler la clairance métabolique de la caféine.

Distribution

La biodisponibilité per os est de 62 ± 3 %.

Le produit présente une forte affinité tissulaire.

La liaison protéinique pour l’ergotamine atteint 98 %. En termes de médicament sous forme inchangée, sa biodisponibilité absolue est d’environ 2 % en cas d’administration orale et d’environ 5 % en cas d’administration par voie rectale.

Biotransformation

L’ergotamine est métabolisée de manière importante dans le foie et constitue un substrat pour le système enzymatique CYP3A4. Il a été suggéré que les effets thérapeutiques du médicament sont partiellement liés aux métabolites actifs.

Élimination

La substance mère et les métabolites sont principalement excrétés dans la bile. Leur élimination plasmatique a lieu en deux phases, avec des demi-vies alpha et bêta respectivement de 2,7 et 21 heures.

L’élimination urinaire est faible (4,3 ± 0,4 %). Le produit est éliminé essentiellement par voies biliaire et fécale.

L’addition de caféine accélère le passage dans le sang et augmente l’absorption digestive d’au moins 44 %.

Caféine

Absorption

Après administration orale, la caféine est rapidement et presque complètement absorbée par voie gastro-intestinale, et les concentrations maximales atteintes après une administration orale de 175 mg sont comprises entre 5 et 10 ?g/ml. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 15 et 120 minutes après l’administration.

Distribution

La liaison protéinique plasmatique de la caféine est de 35 %. La caféine est distribuée de manière relativement uniforme à travers les tissus corporels, y compris le liquide céphalorachidien, le lait maternel, la salive et le sperme. Le volume de distribution est d’environ 0,7 l/kg. La caféine traverse la barrière placentaire.

Biotransformation

La caféine est métabolisée dans une large mesure par le CYP1A2 en paraxanthine. La paraxanthine est métabolisée à son tour en uracile et en dérivés de l’acide urique par déméthylation et hydroxylation. La demi-vie d’élimination plasmatique est de 3,5 heures environ.

Élimination

Les métabolites sont principalement excrétés dans l'urine. La clairance de la caféine est accrue par le tabagisme.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité pour la reproduction

L'association de l'ergotamine par voie orale et de la caféine (1:100) n'a révélé aucun potentiel tératogène chez les rates et les lapines gestantes. À des doses orales maternotoxiques d'ergotamine, une toxicité développementale (par ex. diminution du poids du fœtus, retard d'ossification du squelette ou augmentation de la mortalité prénatale) a été observée chez les animaux testés.

Cette observation a été attribuée à une diminution de la circulation sanguine utéroplacentaire due à une vasoconstriction prolongée des vaisseaux utérins et/ou à une augmentation du tonus utérin induite par l'ergotamine.

Lors d'études chez les animaux, la caféine ne s'est avérée tératogène qu'à des doses très élevées.

Mutagénicité

Aucune étude de mutagénicité n'a été menée pour l'ergotamine et la caféine en association. Des modèles in vivo n'ont montré d'effets génotoxiques significatifs.

Les résultats globaux de nombreuses études de toxicité génétique indiquent que la caféine ne présente aucun potentiel génotoxique à des expositions pertinentes pour l'homme.

Cancérogénicité

Aucune étude évaluant le potentiel cancérogène de l'ergotamine ou des associations ergotamine/caféine n'est disponible.

Des études chez les rongeurs n'ont montré aucune activité cancérogène de la caféine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide tartrique, talc, stéarate de magnésium, amidon de maïs prégélatinisé (Starch 1500), cellulose microcristalline (Avicel PH 102), oxyde de fer jaune.

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 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

20 comprimés en flacon (verre brun).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

AMDIPHARM LIMITED
TEMPLE CHAMBERS
3 BURLINGTON ROAD
DUBLIN 4
IRLANDE

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

- 34009 304 678 7 9 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC /PVDC/Aluminium)

- 34009 332 218 7 4 : 20 comprimés en flacon (verre brun)

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

Date de première autorisation : 15 mai 1991
Date de dernier renouvellement : 15 mai 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

18 août 2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.