ANSM - Mis à jour le : 27/12/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NICORANDIL BIOGARAN 10 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nicorandil..... 10 mg

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Comprimé rond, blanc avec une barre de cassure sur une face et la mention « 10 » sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

NICORANDIL BIOGARAN est indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angor stable insuffisamment contrôlés ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux traitements anti-angineux de première intention (tels que bêtabloquants et/ou antagonistes calciques).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie usuelle est de 10 à 20 mg deux fois par jour. La dose initiale habituelle est de 10 mg deux fois par jour, de préférence le matin et le soir. Il est recommandé d'augmenter progressivement la posologie en fonction des besoins, de la réponse et de la tolérance du patient, jusqu'à 40 mg deux fois par jour si nécessaire. Une dose initiale plus faible de 5 mg deux fois par jour peut être envisagée chez les patients particulièrement sujets aux céphalées.

Patients âgés

Il n'y a pas de posologie spécifique pour les patients âgés ; toutefois, comme pour tous les médicaments, il est recommandé d'utiliser la dose efficace la plus faible.

Patients insuffisants hépatiques et/ou insuffisants rénaux

Il n’y a pas de posologie spécifique pour les patients avec une insuffisance hépatique et/ou insuffisance rénale.

Population pédiatrique

NICORANDIL BIOGARAN n’est pas recommandé chez les enfants car la sécurité et l’efficacité de ce médicament n’ont pas été établies chez ce groupe de patients.

Mode d’administration

NICORANDIL BIOGARAN est administré par voie orale.

Les comprimés doivent être avalés matin et soir, en entier, avec un peu de liquide.

Ce médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- choc (notamment choc cardiogénique), hypotension sévère, ou dysfonction ventriculaire gauche associée à une faible pression de remplissage ou à une décompensation cardiaque ;
- utilisation d’inhibiteurs de la phosphodiestérase 5, car ceux-ci sont susceptibles d’entraîner une baisse importante de la pression artérielle (voir rubrique 4.5) ;
- utilisation de stimulateur(s) de la guanylate cyclase soluble (tels que le riociguat), car ceux-ci sont susceptibles d’entraîner une baisse importante de la pression artérielle (voir rubrique 4.5) ;
- hypovolémie ;
- œdème aigu du poumon.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ulcérations

Des ulcérations gastro-intestinales, de la peau et des muqueuses ont été rapportées avec le nicorandil (voir rubrique 4.8).

Ulcérations gastro-intestinales

Des ulcérations à différents endroits du corps induites par le nicorandil peuvent survenir chez le même patient. Elles sont réfractaires au traitement et, dans la plupart des cas, répondent uniquement à l’arrêt du traitement par nicorandil. Si une ou plusieurs ulcération(s) apparaisse(nt), il convient d’arrêter définitivement le nicorandil (voir rubrique 4.8). Les professionnels de santé doivent être avertis de l’importance du diagnostic rapide des ulcérations induites par le nicorandil et de l’arrêt rapide du traitement par nicorandil en cas d’ulcérations. Sur la base des données disponibles, l’apparition des ulcérations peut intervenir peu après l’instauration du traitement par nicorandil mais également jusqu’à plusieurs années après le début du traitement par nicorandil.

Des hémorragies gastro-intestinales secondaires à une ulcération gastro-intestinale ont été rapportées avec le nicorandil. Les patients traités de façon concomitante par de l'acide acétylsalicylique ou AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) présentent un risque accru de complications sévères telles que des hémorragies gastro-intestinales. La prudence est donc de rigueur lorsque l'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique ou d'AINS avec du nicorandil est envisagée (voir rubrique 4.5).

A un stade avancé, les ulcérations gastro-intestinales peuvent évoluer en perforation, formation de fistule ou d'abcès. Les patients souffrant de maladie diverticulaire présentent un risque particulier de formation de fistule ou de perforation intestinale durant le traitement par nicorandil.

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées lors de l'utilisation concomitante du nicorandil avec des corticoïdes. La prudence est donc de rigueur lorsqu'une utilisation concomitante avec des corticoïdes est envisagée.

Ulcérations oculaires

Conjonctivite, ulcère de la conjonctive et ulcère de la cornée ont été rapportés avec le nicorandil. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes d'ulcérations de la cornée et doivent être surveillés attentivement. Si une ou plusieurs ulcération(s) se développe(nt), le nicorandil doit être arrêté (voir rubrique 4.8).

Baisse de la tension artérielle

La prudence est recommandée en cas d'utilisation de nicorandil avec d'autres médicaments hypotenseurs (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Insuffisance cardiaque

En raison du manque de données, la prudence est recommandée en cas d'utilisation de nicorandil chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV.

Hyperkaliémie

Des cas d'hyperkaliémie sévère ont été très rarement rapportés avec le nicorandil. Le nicorandil doit être utilisé avec prudence en cas d'association avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium, particulièrement en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Agent déshydratant

Les comprimés sont sensibles à l'humidité ; les patients doivent être informés que les comprimés doivent être conservés dans leur plaquette jusqu'au moment de la prise. Outre les comprimés de nicorandil, chaque plaquette contient des comprimés de gel de silice sans principe actif dans une zone séparée identifiée utilisés comme agent déshydratant. Les patients doivent être informés qu'il ne faut pas ingérer ces comprimés. L'ingestion accidentelle de cet agent déshydratant est généralement sans conséquence ; toutefois, elle pourrait perturber le calendrier de prise des comprimés actifs.

Population pédiatrique

NICORANDIL BIOGARAN n'est pas recommandé chez les enfants car la sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez ce groupe de patients.

Déficit en G6PD

NICORANDIL BIOGARAN doit être utilisé avec prudence chez les patients avec un déficit en glucose?6?phosphate déshydrogénase. Le nicorandil agit notamment grâce à son groupement nitrate organique. Le métabolisme des nitrates organiques peut entraîner la formation de nitrites susceptibles de déclencher une méthémoglobinémie chez les patients présentant un déficit en glucose?6?phosphate déshydrogénase.

Lié aux excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'utilisation concomitante de nicorandil avec un inhibiteur de la phosphodiestérase 5, tels que le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil, est contre-indiquée car elle peut entraîner une baisse importante de la pression artérielle (effet synergique).

L'utilisation concomitante d'un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (tel que le riociguat) est contre-indiquée car elle peut entraîner une baisse importante de la pression artérielle.

Aux doses thérapeutiques, le nicorandil peut avoir un effet hypotenseur.

Si le nicorandil est utilisé de façon concomitante avec des antihypertenseurs ou d'autres médicaments ayant un effet hypotenseur (par ex. les vasodilatateurs, les antidépresseurs tricycliques ou l'alcool), l'effet hypotenseur pourrait être majoré.

La dapoxétine doit être prescrite avec prudence chez les patients sous nicorandil en raison d'une diminution possible de la tolérance orthostatique.

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées lors de l'utilisation concomitante de nicorandil avec des corticoïdes. La prudence est de rigueur lorsqu'une utilisation concomitante est envisagée.

En cas de prise concomitante avec un AINS, notamment l'acide acétylsalicylique, que ce soit en prévention cardiovasculaire ou à des doses anti-inflammatoires, le risque de complications sévères telles que des ulcérations gastro-intestinales, des perforations et des hémorragies est majoré (voir rubrique 4.4).

La prudence est recommandée lorsque le nicorandil est associé avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Le métabolisme du nicorandil n'est pas significativement affecté par la cimétidine (un inhibiteur du CYP) ou la rifampicine (un inducteur du CYP3A4). Le nicorandil n'affecte pas la pharmacodynamique de l'acénocoumarol.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données concernant l'utilisation de nicorandil chez la femme enceinte.

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

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

Allaitement

Des études effectuées chez l'animal ont montré que le nicorandil est excrété en petites quantités dans le lait maternel. Ne sachant pas si le nicorandil passe dans le lait maternel, l'administration de NICORANDIL BIOGARAN n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Fertilité

Les données sur la fertilité sont insuffisantes pour estimer le risque chez l'homme (voir rubrique 5.3).

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

NICORANDIL BIOGARAN a une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En effet, comme avec d'autres vasodilatateurs, les effets hypotenseurs ainsi que les vertiges et la sensation de faiblesse induits par le nicorandil peuvent réduire l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cet effet peut être majoré en cas d'association avec l'alcool ou d'autres médicaments ayant un effet hypotenseur (par ex. des vasodilatateurs ou des antidépresseurs tricycliques) (voir rubrique 4.5). Les patients doivent donc être informés du fait qu'ils ne doivent pas conduire ni utiliser de machines si ces symptômes se produisent.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans les essais cliniques a été les céphalées, survenant chez plus de 30 % des patients, particulièrement pendant les premiers jours de traitement, et qui est responsable de la majeure partie des arrêts de traitement dans les essais cliniques. Une augmentation progressive de la posologie pourrait réduire la fréquence de ces céphalées (voir rubrique 4.2).

De plus, des effets indésirables graves, y compris des ulcérations et leurs complications (voir rubrique 4.4), ont été rapportés durant la surveillance après la mise sur le marché du nicorandil.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec le nicorandil sont présentées dans le tableau suivant par classe de systèmes d'organes (MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent (?1/10), Fréquent (?1/100, 1/10), Peu fréquent (? 1/1000, 1/100), Rare (?1/10 000, 1/1000), Très rare (1/10 000), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et Infestations		Abcès (abcès cutané)* (voir rubrique 4.4)	Abcès (génital, anal ou autres localisations gastro-intestinales)* (voir rubrique 4.4)			
Troubles du métabolisme et de la nutrition					Hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)	

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensation vertigineuse				Paralysie du 3e nerf crânien, paralysie du 6e nerf crânien souvent associée à une céphalée
Affections oculaires			Ulcère de la cornée*, ulcère de la conjonctive, conjonctivite* (voir rubrique 4.4)			Diplopie, ophtalmoplégie souvent associée à une céphalée
Affections cardiaques		Augmentation de la fréquence cardiaque				
Affections vasculaires		Vasodilatation cutanée avec flush	Baisse de la pression artérielle (voir rubrique 4.4)			
Affections gastro-intestinales		Diverticulite*, hémorragie gastro-intestinale*, ulcérations gastro-intestinales (stomatite, aphtose, ulcère buccal, ulcère de la langue, ulcère de l'intestin grêle, ulcère du gros intestin, ulcère anal)* (voir rubrique 4.4), v omissements, nausées	Perforation gastro-intestinale*, fistule (anale, génitale, fistule gastro-intestinale et cutanée)* (voir rubrique 4.4)			
Affections hépatobiliaires					Atteintes hépatiques telles qu'hépatite, cholestase ou jaunisse	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Ulcérations de la peau et des muqueuses (principalement ulcérations périanales, ulcérations génitales et ulcérations péristomiales)* (voir rubrique 4.4)		Éruption cutanée, prurit	Angio-œ dème	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Myalgie		

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Sensation de faiblesse				

* Les fréquences ont été calculées sur la base des résultats de l'étude de sécurité après autorisation (PASS), qui est une étude de cohorte rétrospective menée en utilisant la Base de données « Clinical Practice Research Datalink » (CPRD) du Royaume Uni. Par conséquent, les fréquences représentent celles de la population britannique.

Description de certains effets indésirables

Ulcérations gastro-intestinales

Des complications de type ulcération gastro-intestinale ont été rapportées, telles que perforation, formation de fistule ou d'abcès, entraînant parfois une hémorragie gastro-intestinale et une perte de poids (voir rubrique 4.4).

Informations complémentaires

De plus, les effets indésirables suivants ont été rapportés à des fréquences différentes dans l'étude IONA (Impact of Nicorandil in Angina [effet du nicorandil dans l'angor]), dans le cadre de laquelle le nicorandil a été utilisé en plus du traitement de référence chez des patients souffrant d'angor stable et présentant un risque élevé d'évènements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1).

	Fréquent	Peu fréquent	Très rare
Affections gastro?intestinales	Saignements rectaux	Ulcère buccal	Douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous?cutané		Angio-œdème	
Affections musculo?squelettiques et systémiques		Myalgie	

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

En cas de surdosage, la symptomatologie attendue est une vasodilatation périphérique avec chute de la pression artérielle et tachycardie réflexe.

Prise en charge

Il est recommandé de mettre en place une surveillance de la fonction cardiaque et des mesures d'assistance. Si ces mesures ne sont pas suffisantes, il est recommandé d'augmenter le volume de plasma en circulation par l'administration de soluté de remplissage. En cas de mise en jeu du pronostic vital, l'administration de vasopresseurs doit être envisagée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres vasodilatateurs en cardiologie, code ATC : C01DX16.

Mécanisme d'action

Le nicorandil, un ester du nicotinamide, est un vasodilatateur doté d'un double mécanisme d'action, qui entraîne une relaxation des muscles vasculaires toniques lisses à la fois au niveau veineux et artériel des vaisseaux.

Il possède un effet d'ouverture des canaux potassiques. Cette activation des canaux potassiques induit une hyperpolarisation des membranes cellulaires vasculaires s'accompagnant d'un effet myorelaxant artériel, et donc d'une vasodilatation artérielle et d'une réduction de la post?charge. De plus, l'activation des canaux potassiques entraîne une cardioprotection par reproduction du préconditionnement ischémique.

Grâce à son radical nitré, le nicorandil a également un effet relaxant sur la musculature vasculaire lisse, en particulier dans le système veineux, par une augmentation de la guanosine monophosphate cyclique intracellulaire (GMPc). Ceci entraîne une augmentation de la capacité vasculaire associée à une diminution de la précharge.

Effets pharmacodynamiques

Il a été démontré que le nicorandil exerce un effet direct sur les artères coronaires, à la fois sur les segments normaux et sténosés, sans entraîner de phénomène de vol coronaire.

De plus, la réduction de la pression télédiastolique et de la tension pariétale induit une baisse de la composante extravasculaire de la résistance vasculaire. Il s'ensuit une amélioration de l'oxygénation du myocarde et une augmentation du débit sanguin dans les zones myocardiques poststénotiques.

De plus, le nicorandil a démontré une activité spasmolytique dans des études à la fois *in vitro* et *in vivo* et lève le spasme coronaire induit par la méthacholine ou la noradrénaline.

Le nicorandil n'a pas d'effet direct sur la contractilité myocardique.

Efficacité et sécurité clinique

L'étude IONA était une étude randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo, menée chez 5 126 patients âgés de plus de 45 ans souffrant d'angor stable chronique, traités par des traitements anti?angineux standards et présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires défini par l'un des éléments suivants : 1) antécédents d'infarctus du myocarde, ou 2) pontage coronaire, ou 3) coronaropathie confirmée par une angiographie ou une épreuve d'effort positive au cours des deux années précédentes, associé à l'un des critères suivants : hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG, dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche ? 45 %, ou un diamètre télédiastolique de > 55 mm), âge ? 65 ans, diabète, hypertension, artériopathie périphérique ou maladie cérébrovasculaire. N'ont pas été inclus dans

l'étude les patients recevant un traitement par sulfonylurées car il a été estimé que ces patients pourraient ne pas tirer de bénéfice du traitement ; (les sulfonylurées peuvent potentiellement fermer les canaux potassiques et donc avoir des effets s'opposant à certains de ceux du nicorandil). Le suivi de l'étude pour analyse du critère d'évaluation a duré entre 12 et 36 mois, avec une moyenne de 1,6 an.

Le critère d'évaluation principal composite (décès suite à une coronaropathie, infarctus du myocarde non fatal ou hospitalisation non programmée pour douleur thoracique d'origine cardiaque) a été atteint chez 337 (13,1 %) des patients traités par nicorandil à 20 mg deux fois par jour par rapport à 389 (15,5 %) des patients recevant un placebo (risque relatif 0,83 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % 0,72 à 0,97 ; p = 0,014).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique est linéaire aux doses de 5 mg à 40 mg.

Absorption

Après administration orale, le nicorandil est rapidement et complètement absorbé au niveau du tube digestif, indépendamment de la prise d'aliments. La biodisponibilité absolue est d'environ 75 %. Il n'y a pas d'effet significatif de premier passage hépatique.

Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes en 30 à 60 minutes environ. La concentration plasmatique (et l'aire sous la courbe [ASC]) est en relation linéaire avec la dose ingérée.

L'état d'équilibre est atteint rapidement (en 4 à 5 jours) lors d'une administration orale répétée (selon un schéma de 2 prises par jour).

A l'état d'équilibre, le rapport d'accumulation (sur la base de l'ASC) se situe autour de 2 pour les comprimés à 20 mg 2 fois par jour et de 1,7 pour les comprimés à 10 mg 2 fois par jour.

Distribution

Dans la marge thérapeutique, les paramètres de distribution du produit dans l'organisme restent stables quelle que soit la dose.

Le volume de distribution du nicorandil après injection intraveineuse (IV) est de 1,04 l/kg de poids corporel. Le nicorandil n'est que faiblement lié aux protéines plasmatiques (fraction liée estimée autour de 25 %).

Biotransformation

Le nicorandil est principalement métabolisé au niveau hépatique par dénitration en une série de composés dénués d'activité cardiovasculaire. Dans le plasma, le nicorandil sous forme inchangée représentait 45,5 % de l'ASC radioactive, et le N-(2-hydroxyéthyl)-nicotinamide, métabolite hydroxylé représentait 40,5 %. Les autres métabolites représentaient les 20 % restants de l'ASC radioactive.

Le nicorandil est principalement éliminé par voie urinaire sous forme de métabolites, le produit parent constituant moins de 1 % de la dose administrée dans les urines humaines (0 à 48 heures). Le N?(2?hydroxyéthyl)?nicotinamide est le métabolite le plus abondant (environ 8,9 % de la dose administrée en 48 heures), suivi de l'acide nicotinurique (5,7 %), du nicotinamide (1,34 %), du N?méthyl?nicotinamide (0,61 %) et de l'acide nicotinique (0,40 %). Ces métabolites représentent la principale voie de transformation du nicorandil.

Elimination

La diminution des concentrations plasmatiques s'effectue en deux phases :

- une phase rapide, avec une demi?vie d'environ 1 heure, représentant 96 % de l'exposition plasmatique ;

- une phase d'élimination lente survenant environ 12 heures après l'administration de la dose orale de 20 mg 2 fois par jour.

Après administration intraveineuse de 4 à 5 mg (perfusion de 5 min), la clairance corporelle totale était d'environ 40 – 55 l/heure.

Le nicorandil et ses métabolites sont principalement éliminés par voie urinaire, l'élimination par voie fécale étant très faible.

Groupes de patients particuliers

Aucune modification cliniquement pertinente du profil pharmacocinétique du nicorandil n'a été établie dans les populations à risque telles que les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance hépatique ou les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

Interactions pharmacocinétiques

Le métabolisme du nicorandil ne semble pas être modifié significativement par la cimétidine ou la rifampicine, qui sont respectivement un inhibiteur et un inducteur des oxydases microsomales hépatiques à fonction mixte.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas présenté de risque particulier pour l'homme.

Altération de la fertilité

Les études de fertilité n'ont pas mis en évidence d'effet sur la capacité d'accouplement des rats mâles ou femelles, mais une diminution du nombre de fœtus vivants et de sites d'implantation a été observée à doses élevées. Des modifications histopathologiques des testicules (diminution des cellules spermatogènes) ont été observées dans des études de toxicologie en administration répétée. D'autres études approfondies sur la toxicité testiculaire ont mis en évidence une diminution du débit sanguin dans les testicules et une réduction des taux sanguins de testostérone. Ces résultats suggèrent que la toxicité testiculaire due au nicorandil est associée à une diminution durable du débit sanguin provoquée par la réduction du débit cardiaque. À l'arrêt du traitement, une disparition de la toxicité testiculaire induite par le nicorandil a été observée après 4 semaines, ce qui indique que les changements observés sont réversibles.

Embryotoxicité et toxicité péri- et postnatale

Après administration de nicorandil marqué par un élément radioactif, de la radioactivité a été observée dans le placenta chez les rates gravides.

Suite à l'exposition de nicorandil à des doses maternelles toxiques, un effet embryotoxique a été observé chez le rat et le lapin. Aucun effet tératogène (chez le rat et le lapin), ni développement physique ou comportemental pré- ou postnatal anormal (chez le rat) n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol, amidon de maïs prégélatinisé, acide stéarique, croscarmellose sodique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture : 21 mois.

Après ouverture : 30 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Avant ouverture : A conserver à une température ne dépassant pas 25° C, dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Après ouverture : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 et 90 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) avec un dessiccant (zéolite).

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

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 417 151 4 3 : 30 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) avec un dessiccant (zéolite).

- 34009 417 152 0 4 : 90 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) avec un dessiccant (zéolite).

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 I.