ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

RYTHMODAN 100 mg, gélule
DISOPYRAMIDE

1. DÉNOMINATION

RYTHMODAN 100 mg, gélule.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Disopyramide .....100 mg
Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement et prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.
- Prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
- Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.

4.2 Posologie et mode d'administration

Toujours répartir en au moins 3 prises régulièrement espacées.

I. Chez l'adulte à fonctions rénale et hépatique normales :

- Traitement d'attaque : 4 à 6 gélules par jour (400 à 600 mg).
- Traitement d'entretien : la posologie d'entretien sera recherchée en abaissant progressivement la dose : ne pas descendre au-dessous d'une gélule toutes les 8 heures, de préférence toutes les 6 heures, soit 3 à 4 gélules par 24 heures (300 à 400 mg).

II. En cas d'insuffisance rénale :

La posologie doit être réduite.

- Traitement d'attaque (1re prise) : jamais supérieur à 200 mg.

- Traitement d'entretien (prises ultérieures), selon la sévérité de l'atteinte rénale :
  - clairance de la créatinine > 50 ml/min : 400 mg/jour en 4 prises (1 gélule toutes les 6 heures) ;
  - clairance de la créatinine entre 50 et 30 ml/min : 300 mg par jour en 3 prises (1 gélule toutes les 8 heures) ;
  - clairance de la créatinine entre 30 et 10 ml/min : 200 mg par jour en 2 prises (1 gélule toutes les 12 heures) ;
  - clairance de la créatinine < 10 ml/min : 100 mg par jour en une seule prise (1 gélule).

III. En cas d'insuffisance hépatique (cirrhose) :
La posologie doit être réduite de 25 % (à titre indicatif) et adaptée en fonction de la surveillance électrocardiographique et, si possible, des concentrations plasmatiques du disopyramide.

IV. Chez l'enfant :
Le disopyramide doit être utilisé en milieu spécialisé et sous stricte surveillance. La posologie est, en général, plus élevée que chez l'adulte, soit :
- 1 an ou moins : 10 à 30 mg/kg/j ;
- 1 à 4 ans : 10 à 20 mg/kg/j ;
- 4 à 12 ans : 10 à 15 mg/kg/j ;
- 12 à 18 ans : 6 à 15 mg/kg/j (posologie adulte).

4.3 Contre-indications
Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE UTILISÉ dans les cas suivants :
- hypersensibilité au disopyramide,
- infarctus du myocarde (aigu ou ancien) sauf en cas de tachycardie ventriculaire menaçant le pronostic vital,
- insuffisance cardiaque, quel que soit le trouble rythmique,
- bloc de branche gauche complet, bloc bifasciculaire, bloc auriculoventriculaire du 2e et du 3e degré, dysfonctionnement sinusal et maladie de l'oreillette, en l'absence d'appareillage,
- allongement de QT préexistant,
- glaucome, myasthénie, troubles urétroprostatiques, notamment hypertrophie prostatique (liés à l'activité anticholinergique du disopyramide),
- association avec :
  - les bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (carvédilol, bisoprolol, métoprolol, névibolol),
  - les médicaments donnant des torsades de pointes :
    - les antiarythmiques de classe Ia (hydroquinidine, quinidine),
    - les antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide),
    - et autres médicaments tels que : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, vincamine IV, spiramycine IV, moxifloxacine

(voir rubrique 4.5).

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

D'autres antiarythmiques de classe I ont été testés dans un essai randomisé multicentrique en double-aveugle (essai CAST) dans des troubles du rythme ventriculaire asymptomatiques et ne menaçant pas le pronostic vital chez des sujets ayant présenté un infarctus du myocarde de plus de 6 jours et de moins de 2 ans. L'incidence de la mortalité et des arrêts cardiaques récupérés sous ces médicaments a été supérieure à celle observée dans le groupe contrôle sous placebo.

Comme pour les autres antiarythmiques de classe I, il n'existe pas d'essai contrôlé mettant en évidence un effet bénéfique de ce médicament en termes de survie ou de mort subite.

La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec certains antiparasitaires et neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes, avec l'érythromycine (voie orale), la josamycine, la clarithromycine et la méthadone (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Précautions particulières d'emploi

Effets proarythmiques :
Le disopyramide, comme d'autres agents antiarythmiques, peut provoquer la survenue d'une forme plus sévère d'arythmie, augmenter la fréquence d'une arythmie préexistante ou aggraver la sévérité des symptômes. Une variation spontanée du trouble du rythme propre au patient peut se révéler difficile à distinguer d'une aggravation secondaire à l'administration du médicament.
L'apparition d'extrasystoles ventriculaires plus nombreuses ou polymorphes doit faire interrompre le traitement.

Antécédents d'insuffisance cardiaque :
En raison de son action inotrope négative, le disopyramide sera prescrit sous stricte surveillance de la fonction cardiaque chez les malades ayant des antécédents ou des symptômes faisant craindre le développement d'une insuffisance cardiaque.

Modifications électrocardiographiques :
- Le disopyramide doit être administré avec précaution chez les patients ayant des anomalies préexistantes de la conduction.
- La survenue sous traitement d'un bloc auriculo-ventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire doit faire arrêter l'usage du disopyramide.
- Un élargissement de QRS et/ou un allongement de QT supérieur à 25 % des valeurs de base amènera à réduire la posologie.

En cas de modification de la posologie du disopyramide ou des traitements associés pouvant affecter la conduction cardiaque, les patients, notamment ceux présentant des anomalies de la conduction, seront étroitement surveillés par électrocardiogramme.

Perturbations électrolytiques :
L'hypokaliémie, l'hyperkaliémie ou encore l'hypomagnésémie peuvent favoriser les effets proarythmiques des antiarythmiques de classe I et doivent donc être corrigées avant l'administration du disopyramide.

Hypoglycémie :
Etant donné le risque d'hypoglycémie pouvant aller jusqu'au coma, en particulier chez les sujets âgés ou malnutris, les diabétiques traités et en cas d'insuffisance rénale, la surveillance de la glycémie s'impose chez ces patients.

Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale, la posologie du disopyramide doit être réduite et le rythme d'administration modifié (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique :

La posologie du disopyramide doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Porteurs de stimulateurs cardiaques :
Prendre en compte la possibilité d'une élévation du seuil.

Sujet âgé :
Une surveillance des fonctions rénales et hépatiques s'impose du fait du risque de surdosage.

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

Médicaments atropiniques
Il faut prendre en compte le fait que les susbstances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche…
Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments bradycardisants
De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques…

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes
Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf. médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf. médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.
Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques.
Pour l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.
L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.
Toutefois, la méthadone, ainsi que certaines sous-classes, font exception à cette règle :

- des antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes ;
- les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués, avec les autres torsadogènes.

Antiarythmiques
De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.
L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG.
L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol…) est contre-indiquée.
L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnels, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (métoprolol, bisoprolol, carvédilol, névibolol)

Effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque.

+ Certains médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : les antiarythmiques de classe Ia (hydroquinidine, quinidine), les antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), le bépridil, le cisapride, le diphémanil, l'érythromycine IV, la mizolastine, la vincamine IV, la moxifloxacine, la spiramycine IV

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfantrine, pentamidine)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Érythromycine (voie orale), clarithromycine, josamycine

Risque de majoration des effets indésirables du disopyramide : hypoglycémies sévères, allongement de l'intervalle QT et troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes. Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique régulière.

+ Méthadone

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques

(phénytoïne, primidone, carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital)

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique, ECG et contrôle des concentrations plasmatiques ; si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêta-bloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Esmolol
Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

+ Rifampicine
Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique (augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et éventuellement de la concentration plasmatique de l'antiarythmique. Si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt (risque de surdosage en antiarythmique).

Associations à prendre en compte
+ Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H1 sédatifs, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, neuroleptiques phénothiaziniques)
Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

+ Patient porteur de défibrillateur implantable
La prévention des chocs cardiaques électriques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables reste un cas particulier pour lequel l'utilisation des bêta-bloquants en association avec le disopyramide peut être envisagée, dans la mesure où cette indication n'est envisagée que dans des cas exceptionnels en milieu hospitalier spécialisé.

4.6 Grossesse et allaitement
Grossesse
Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser le disopyramide au cours de la grossesse. En effet bien que les études réalisées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique, les données cliniques sont insuffisantes. Cependant, en cas d'administration en fin de grossesse tenir compte du fait qu'un effet ocytocique a été rapporté.

Allaitement
Le disopyramide et son métabolite actif passent dans le lait maternel. Compte tenu de la survenue possible d'effets indésirables pour le nouveau-né, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement chronique par ce médicament.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
Sur la base de ses propriétés pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et des données de pharmacovigilance, le disopyramide peut être responsable d'une aggravation d'un trouble du rythme cardiaque préexistant ou de la survenue de nouveaux troubles du rythme (voir rubrique 4.8).
Il est également susceptible d'entraîner des troubles de la vision (troubles de l'accommodation, diplopie), des sensations vertigineuses et des hypoglycémies (voir rubrique 4.8) exerçant une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.
Les patients doivent donc être informés de ces risques.
De plus, il est rappelé que les troubles du rythme pouvant entraîner une défaillance du système cardiovasculaire imposent de prendre un avis spécialisé sur l'aptitude à conduire des véhicules.

4.8 Effets indésirables
Cardiaques (voir rubrique 4.4) :

- Comme tous les antiarythmiques, le disopyramide peut entraîner l'aggravation ou l'apparition de troubles du rythme ventriculaire (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, torsades de pointes). Le disopyramide augmente l'intervalle QT et peut être responsable de torsades de pointes. Ces accidents sont favorisés par une hypokaliémie et/ou l'association à d'autres antiarythmiques et/ou une cardiopathie sévère et/ou un allongement de l'espace QT.
- Des troubles de la conduction cardiaque peuvent survenir : élargissement de QRS, bloc sino-auriculaire, blocs auriculo-ventriculaires et/ou intraventriculaires (voir rubrique 4.4).
- Des poussées d'insuffisance cardiaque, voire des états de choc cardiogénique, ont également été décrits, en particulier chez des malades atteints de cardiopathie sévère. Le bas débit qui en résulte peut provoquer une insuffisance rénale et/ou une insuffisance hépatique aiguë simulant une hépatite aiguë cytolytique.

Autres effets indésirables :
- De type atropinique :
  - urinaires : dysurie, rétention aiguë d'urine, notamment en cas d'hypertrophie prostatique (voir rubrique 4.3) ;
  - visuels : troubles de l'accommodation, diplopie ;
  - digestifs : sécheresse de la bouche, constipation ;
  - troubles psychiatriques.
- Epigastralgies, nausées, vomissements, anorexie, diarrhée.
- Impuissance.
- Rarement : hypoglycémie pouvant aller jusqu'au coma (voir rubrique 4.4), sensation vertigineuse.
- Exceptionnellement : ictère cholestatique, céphalée, rash, neutropénie, réaction de type anaphylactique avec urticaire, angio-œdème (essentiellement avec la forme orale) et parfois choc (essentiellement avec la forme IV).

4.9 Surdosage

Un surdosage thérapeutique se traduit par des troubles électrocardiographiques tels que : allongement de l'espace QT, annonciateur d'autres troubles du rythme, avec à l'extrême, des torsades de pointes entraînant des syncopes à répétition, élargissement du QRS, bloc auriculo-ventriculaire de degré variable.

Les signes cliniques d'une intoxication peuvent comporter :
- une mydriase bilatérale (évocatrice),
- une hypotension artérielle, voire choc,
- un arrêt cardiaque par bloc intraventriculaire ou asystolie,
- des troubles respiratoires,
- un coma profond avec mydriase bilatérale en cas d'intoxication massive.

A part les dérivés de la prostigmine qui peuvent être utilisés pour traiter les effets atropiniques, il n'existe pas d'antidote spécifique du disopyramide.

Le traitement d'une intoxication aiguë doit être mené en unité de soins intensifs sous surveillance cardiaque permanente. Le traitement symptomatique peut comporter :
- lavage gastrique précoce puis administration de charbon activé par voie orale ou sonde gastrique,
- administration IV d'isoprénaline et/ou d'autres vasopresseurs et/ou d'agents inotropes positifs,
- si nécessaire : perfusion de lactate et/ou de magnésium, assistance électro-systolique, cardioversion par choc électrique externe, mise en place d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique, assistance respiratoire,
- le disopyramide est peu dialysable, cependant une hémodialyse peut être réalisée pour diminuer les taux sériques de disopyramide.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Antiarythmique de classe Ia
Code ATC : C01BA03 (système cardiovasculaire)

Antiarythmique de la classe Ia de Vaughan-Williams. Le disopyramide est un inhibiteur des canaux sodiques à effet stabilisant de membrane.

Propriétés électrophysiologiques et antiarythmiques :
Le disopyramide est actif sur divers modèles expérimentaux d'arythmies auriculaires et ventriculaires, ischémiques ou non.

En électrophysiologie cellulaire, ses effets comportent :
- une diminution de la vitesse de dépolarisation et de l'amplitude du potentiel d'action (phase 0) ;
- un allongement de la durée du potentiel d'action ;
- une diminution de l'automaticité, de la vitesse de dépolarisation lente spontanée (phase 4) ;
- un allongement de la période réfractaire effective à l'étage auriculaire et ventriculaire.

En électrophysiologie clinique :
- l'automaticité du sinus est peu modifiée (sauf en cas d'atropinisation ou de maladie du sinus) ;
- l'effet sur la conduction dans le nœud auriculo-ventriculaire dépend du tonus vagal ; généralement la conduction est peu modifiée à ce niveau ;
- la conduction est ralentie dans le faisceau de HIS et le réseau de Purkinje ;
- la conduction est également ralentie dans les voies de conduction accessoires du syndrome de Wolff-Parkinson-White (si les conductions antérograde et rétrograde sont ralenties, l'effet prédomine sur la conduction rétrograde).

Propriétés hémodynamiques :
Le disopyramide :
- augmente les résistances périphériques,
- modifie peu la fréquence cardiaque et la pression artérielle,
- possède un effet inotrope négatif pouvant être marqué à fortes doses et/ou en cas d'insuffisance cardiaque préexistante.

Autres propriétés pharmacologiques :
Le disopyramide :
- est un anesthésique local,
- est un atropinique,
- n'a pas d'effet alpha ou bêta-bloquant,
- a une action anticholinergique (à l'origine d'effets indésirables),
- a un léger effet hypoglycémiant.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité du disopyramide est de 90 à 100 % de la dose administrée par voie orale. Après prise de 200 mg chez le sujet sain, la concentration plasmatique maximale, en moyenne de 3 µg/ml (2,5 à 3,5 µg/ml) est obtenue 1 à 2 heures après l'ingestion.
Chez l'insuffisant rénal, la concentration maximale, pour la même quantité ingérée, est de 3,6± 1,2 µg/ml obtenue 3,8± 2,2 heures après l'ingestion.
La demi-vie plasmatique est de 4,4 à 8,2 heures chez le sujet sain et de 17± 5 heures chez l'insuffisant rénal.
Le volume apparent de distribution est de 0,5 à 1 l/kg.

Dans le plasma, le disopyramide se lie principalement et de façon saturable à l'alpha-1-glycoprotéine acide (30 à 40 % chez l'adulte). Sa fraction libre peut varier en fonction des concentrations de disopyramide et de celles de sa protéine de liaison.
Le métabolite principal du disopyramide est le N-mono-déalkyl-disopyramide, issu d'une déalkylation hépatique de l'amine tertiaire de la chaîne latérale. Il possède une activité antiarythmique et des effets anticholinergiques.
Compte tenu des données actuellement disponibles, le disopyramide serait principalement métabolisé au niveau du foie par le cytochrome CYP3A.
L'élimination est à la fois urinaire et fécale (respectivement 80 à 90 % et 10 à 20 %). La quantité éliminée dans les urines en 24 heures est le 1/3 de la dose ingérée et est constituée pour 70 % par du disopyramide libre et pour 30 % par un métabolite (N-mono-déalkyl-disopyramide). Ces pourcentages sont inversés pour l'élimination fécale.
La demi-vie d'élimination du disopyramide est de 4,4 à 7,8 heures chez le volontaire sain mais elle peut se prolonger jusqu'à 15 heures chez les patients alités porteurs de cardiopathies.

5.3 Données de sécurité précliniques
Sans objet.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES
6.1 Liste des excipients
Amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium, talc.
Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), indigotine (E 132).

6.2 Incompatibilités
Sans objet.

6.3 Durée de conservation
3 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
40 gélules sous plaquettes thermoformées en chlorure de polyvinyle.
40 gélules en flacon (verre) fermé par une cape en polyéthylène.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation
Pas d'exigences particulières.

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

SANOFI-AVENTIS FRANCE

1-13, bd Romain Rolland
75014 PARIS

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

309 354.5 : 40 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
324 664.1 : 40 gélules en flacon (verre).

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

20 Juin 1986

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

26 Février 2014/V1

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.