

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

RYTHMODAN 250 mg À LIBÉRATION PROLONGÉE, comprimé enrobé DISOPYRAMIDE

1. DÉNOMINATION

RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Disopyramide (phosphate) 322,5 mg
(Correspondant à disopyramide base 250 mg)
Pour un comprimé enrobé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement et prévention des récurrences 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 récurrences 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

Voie orale.

La forme à libération prolongée :

- ne doit jamais être administrée en plus de 2 prises quotidiennes,
- est réservée à l'adulte.

La posologie recommandée est de 2 comprimés de RYTHMODAN 250 mg À LIBÉRATION PROLONGÉE, comprimé enrobé/jour (500 mg/j en 2 prises) chez l'adulte aux fonctions hépatique et rénale normales.

Exceptionnellement, cette posologie peut être augmentée à 3 comprimés par jour en 2 prises, soit 750 mg (la présence d'un sillon de cassure facilite l'adaptation précise de la dose journalière).

Chez les sujets âgés de plus de 70 ans, la posologie doit être réduite de moitié (habituellement : ½ comprimé de RYTHMODAN 250 mg À LIBÉRATION PROLONGÉE, comprimé enrobé, matin et soir).

L'équivalence d'efficacité avec RYTHMODAN 100 mg gélule est réalisée par la prise d'un comprimé matin et soir de RYTHMODAN 250 mg À LIBÉRATION PROLONGÉE, comprimé enrobé, à la place de 2 gélules 3 fois par jour de RYTHMODAN 100 mg, gélule.

En cas d'insuffisance rénale, la forme RYTHMODAN 250 mg À LIBÉRATION PROLONGÉE, comprimé enrobé, est contre-indiquée.

En cas d'insuffisance hépatique, la forme RYTHMODAN 250 mg À LIBÉRATION PROLONGÉE, comprimé enrobé, est contre-indiquée.

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 2^e et du 3^e 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).

- insuffisance rénale,
- insuffisance hépatique,
- utilisation chez l'enfant.

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 glucose et du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

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 forme RYTHMODAN 250 mg À LIBÉRATION PROLONGÉE, comprimé enrobé, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique :

En cas d'insuffisance hépatique, la forme RYTHMODAN 250 mg À LIBÉRATION PROLONGÉE, comprimé enrobé, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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 substances 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 hypokaliémisants) 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, luméfántrine, 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'EKG.

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, carvedilol, 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, luméfántrine, 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.

+ **Hypokaliémisants (diurétiques hypokaliémisants 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 ocytotique 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.

6. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Antiarythmique de classe I a

Code ATC : C01BA03 (système cardiovasculaire).

Antiarythmique de la classe I a 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'automatisme, 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'automatisme 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

Après ingestion d'un comprimé de RYTHMODAN LP à 250 mg, la biodisponibilité du disopyramide est de 90 à 100 %, comparable à celle des gélules.

Le taux plasmatique maximal est de $2,3 \pm 0,3$ µg/ml chez le sujet sain ($2,8 \pm 0,9$ µg/ml chez les malades alités porteurs d'une cardiopathie).

Il est atteint en 4,5 heures après la prise (en 6,1 heures chez les malades cardiaques alités).

Des concentrations plasmatiques moyennes de 3-9 µg/ml ont été atteintes rapidement après une administration de 400 à 800 mg de disopyramide par voie orale sous forme retard : ces concentrations ont persisté 12 heures.

La demi-vie plasmatique est de 13,5 heures (28,3 heures chez les malades cardiaques alités).

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). Les pourcentages sont inversés pour l'élimination fécale.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Monostéarate de glycérol, povidone, saccharose, stéarate de magnésium.

Enrobage : glucose, hypromellose, propylèneglycol.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 ou 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

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

324 602.6 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

324 603.2 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

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

18 Mai 1981

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12 Mars 2010/V1 (EEN).

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.