

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1.DENOMINATION DU MEDICAMENT

KLIPAL CODEINE 300 mg/25 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol..... 300,00 mg
Phosphate de codéine hémihydraté 25,00 mg
(ce qui équivaut à 18.4 mg de codéine base)

Pour un comprimé.

Excipients à effet notoire : laque aluminique de jaune orangé S (E110), métabisulfite de sodium (E223)
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.
Les comprimés sont de couleur orange clair

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

KLIPAL CODEINE 300 mg/25 mg, comprimé est indiqué chez les patients âgés de plus de 15 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).

4.2. Posologie et mode d'administration

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'adolescent à partir de 15 ans

Posologie

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur ; la plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. Cette dose peut être prise jusqu'à 4 fois par jour en respectant un intervalle de 6 heures entre chaque prise

La durée du traitement ne devra pas dépasser 3 jours et si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux patients / soignants de prendre l'avis d'un médecin.

Adultes

1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur intense.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, cette posologie peut être augmentée **jusqu'à 8 comprimés par jour (posologie maximale)**.

Population pédiatrique

Enfants âgés de moins de 12 ans

La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans à cause du risque de toxicité opioïde lié à la métabolisation variable et non prédictive de la codéine en morphine. (Voir rubriques 4.3 et 4.4).

Enfants âgés de 12 à 15 ans

KLIPAL CODEINE 300 mg/25 mg, comprimé ne doit pas être utilisé chez les enfants de 12 à 15 ans (Voir rubrique 4.3).

Adolescents âgés de 15 à 18 ans

La dose quotidienne recommandée est :

- d'environ 60 mg/kg/jour de paracétamol à répartir en 4 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures,
- d'environ 3 mg/kg/jour de codéine à répartir en 4 prises, soit environ 0,5 à 1 mg/kg toutes les 6 heures.

Il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'adolescent et donc de choisir une présentation adaptée :

- Entre 31 à 50 kg : 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, sans dépasser 4 comprimés par jour
- Plus de 50 kg : 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur sévère, sans dépasser 6 comprimés par jour.

Populations particulières

Sujet âgé

La posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol. En conséquence :

- l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures,
- une réduction de la dose doit être envisagée,
- chez l'adolescent à partir de 15 ans, une surveillance rapprochée doit être mise en place.

Autres

La dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes:

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

Doses maximales recommandées

Attention : prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription (voir rubrique 4.4).

La dose totale quotidienne maximale de **codéine** ne doit pas excéder 240 mg.

La dose totale quotidienne maximale de **paracétamol** ne doit pas excéder (voir rubrique 4.9) :

- 80 mg/kg/jour chez l'adolescent de **moins de 37 kg**,
- 3 g par jour chez l'adolescent de **38kg à 50 kg**,
- 4 g par jour chez l'adulte et l'adolescent **de plus de 50 kg**

Fréquence d'administration

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur : chez l'adulte et l'adolescent, elles doivent être espacées d'au moins 6 heures

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau

4.3. Contre-indications

• Enfant de moins de 15 ans

• Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

Liées au paracétamol :

- Hypersensibilité au paracétamol,
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Liées à la codéine :

- Hypersensibilité à la codéine;
- Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires;
- Au cours de l'allaitement ([voir rubrique 4.6](#)),
- Chez tous les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil en raison de l'augmentation du risque d'évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.4).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides ([voir rubrique 4.4](#)).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de codéine et de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription

- respecter les doses maximales recommandées (voir rubrique 4.2).

L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance.

Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine paracétamol.

Dans le cadre de la prise en charge de la douleur chez l'enfant, l'administration de codéine nécessite impérativement une prescription médicale.

La surveillance doit porter notamment sur la vigilance de l'enfant : avant la prise de ce médicament, assurez-vous que l'enfant ne présente pas de tendance excessive ou anormale à la somnolence.

Ce médicament contient du « sulfite » et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

Précautions d'emploi

Sujet âgé: diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée, et l'augmenter éventuellement secondairement en fonction de la tolérance et des besoins (voir rubrique 4.2).

Liées au paracétamol :

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :

- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2)),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- déshydratation (voir rubrique 4.2).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Liées à la codéine :

L'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée en raison de la présence de codéine.

En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.

En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.

Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.

Insuffisance rénale : chez le patient atteint d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux doses devra être d'au moins 8 heures.

Métabolisme CYP2D6:

La codéine est métabolisée en morphine par l'enzyme hépatique CYP2D6, son métabolite actif. En cas de déficit ou d'absence de cette enzyme, l'effet analgésique attendu ne sera pas obtenu.

Il est estimé que jusqu'à 7% de la population caucasienne peut présenter ce déficit.

Cependant, si le patient est un métaboliseur rapide ou ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Ces patients transforment la codéine en morphine rapidement, en conséquence leur taux de morphine dans le sérum est plus élevé qu'attendu.

Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals.

Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence %
Africains/Ethiopiens	29%
Afro-Américains	3.4% to 6.5%
Asiatiques	1.2% to 2%
Caucasiens	3.6% to 6.5%
Grecs	6.0%
Hongrois	1.9%
Européens du nord	1%-2%

Utilisation en post-opératoire chez les enfants

Des cas publiés dans la littérature ont montré que la codéine utilisée en post-opératoire chez les enfants après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, entraîne des effets indésirables rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital voire entraîner le décès (voir rubrique 4.3). Tous ces enfants avaient reçu de la codéine aux doses recommandées; cependant des éléments permettaient de mettre en évidence que ces enfants étaient des métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine en morphine.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée

La codéine n'est pas recommandée chez les enfants pouvant présenter une fonction respiratoire altérée du fait de désordres neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou de procédures chirurgicales longues. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes de la toxicité de la morphine.

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

LIEES AU PARACETAMOL

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antivitamines K

Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

LIEES A LA CODEINE

Associations déconseillées

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la codéine.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

+ Agonistes-antagonistes morphiniques : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

+ Morphiniques antagonistes partiels

Risque de diminution de l'effet antalgique.

Associations à prendre en compte

+ Barbituriques, benzodiazépines, autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution)

Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Autres dépresseurs du SNC : antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés, hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques

Majoration de la dépression centrale.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse, si besoin, quel que soit le terme, à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible. Son utilisation chronique doit être évitée.

En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphino-mimétiques de ce médicament (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse).

Lié au paracétamol :

En clinique, les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.

Lié à la codéine :

En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

Allaitement

Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3) :

Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel.

La conduite à tenir au cours de l'allaitement est conditionnée par la présence de codéine.

A des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le sang maternel ainsi que dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant (somnolence, difficulté de succion, pauses voire dépressions respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatals.

Fertilité

Il n'existe pas d'étude chez les animaux menée dans le but d'évaluer l'effet de l'association du paracétamol et de la codéine sur la fertilité masculine ou féminine.

Lié au paracétamol :

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénase et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

Lié à la codéine :

Il n'y a pas de données chez l'animal concernant la fertilité mâle et femelle

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

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur

les risques de somnolence dus à la présence de codéine

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par système-organe. Leurs fréquences sont définies de la façon suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$)

Très rare ($< 1/10\,000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

LIES AU PARACETAMOL

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie

Affections du système immunitaire

- Rares : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Très rares : réactions cutanées graves.

LIES A LA CODEINE

Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont de même type que ceux des autres opiacés mais ils sont plus rares et modérés.

Affections du système immunitaire

- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash).

Affections psychiatriques

- Fréquence indéterminée : euphorie, dysphorie, dépendance, syndrome de sevrage.

Affections du système nerveux

- Fréquence indéterminée : somnolence, états vertigineux, sédation.

Affections oculaires

- Fréquence indéterminée : myosis

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire (voir rubrique 4.3).

Affections gastro-intestinales

- Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements, pancréatite.

Affections hépatobiliaires

- Fréquence indéterminée : syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.

Affections du rein et des voies urinaires

- Fréquence indéterminée : Rétention urinaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Fréquence indéterminée : Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (voir rubrique 4.6).

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.

4.9. Surdosage

SURDOSAGE AU PARACETAMOL

Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence

- Arrêter le traitement.
- Transfert immédiat en milieu hospitalier
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique

- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.

- Traitement symptomatique.

SURDOSAGE EN CODEINE:

Signes chez l'adulte:

- Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare).

Signes chez l'enfant: (seuil toxique: 2 mg/kg en prise unique):

- Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération: "bouffissure du visage", éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire.

Conduite d'urgence:

- Arrêter le traitement.

- Assistance respiratoire.

- Administration de naloxone.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES, code ATC : N02BE51.

Association de deux principes actifs :

- paracétamol : antalgique, antipyrétique. Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

- codéine phosphate hémihydraté: antalgique opioïde.

L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique significativement supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps.

La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes μ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol a montré son efficacité dans le traitement des douleurs aiguës nociceptives

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le paracétamol, la codéine et ses sels ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés.

PARACETAMOL

Absorption

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

Insuffisance rénale: en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Sujet âgé: la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

CODEINE

Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40-70%. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est métabolisée pour donner la codéine-6-glucuronide, la morphine et la norcodéine.

L'élimination de la codéine et de ses métabolites se produit quasi-intégralement par voie rénale (85-90%), essentiellement sous forme de conjugués glucuroniques; l'élimination est considérée comme complète au bout de 48 heures. Les pourcentages de la dose administrée (produit libre+conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10% sous forme de morphine, 10% de norcodéine, 50-70% de codéine. Près de 25-30% de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude animale n'est disponible concernant l'association de paracétamol et de codéine.

Lié au paracétamol :

Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.

A forte dose, des effets sur le rein, la fertilité et des malformations ont été observés chez l'animal ; à des doses hépatotoxiques, un potentiel cancérogène a été mis en évidence.

Lié à la codéine :

Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.

A dose maternotoxique, une toxicité foetale a été observée chez l'animal.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Gélatine officinale, carmellose calcique, cellulose microcristalline, laque aluminique de jaune orangé S (E110), talc, stéarate de magnésium, métabisulfite de sodium (E223).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de conditions particulières de conservation

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :

16 comprimés sous Plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION TUNISIE

Adresse de l'usine :

Boulevard de l'environnement

Foundouk Choucha

2013 Ben Arous, Tunisie

Adresse du siège social : Immeuble Horizon, Rue du Lac Winnipeg

Les Berges du Lac de Tunis

Adresse postale : 1053 TUNIS

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

9323032

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

14/03/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2018

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A