

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Acyclovir Denk 200

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : aciclovir

Chaque comprimé contient 200 mg d'aciclovir.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimés ronds, blancs, biconvexes

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Acyclovir Denk 200 est indiqué :

- pour le traitement de l'herpès simplex, en particulier les infections de la peau et des muqueuses par l'herpès génital (primo-infection et récurrences très fréquentes d'herpès génital), à l'exclusion des infections par le virus de l'herpès simplex chez les nouveau-nés et des infections sévères par le VHS chez les enfants immunodéprimés.
- pour le traitement préventif chez les patients adultes atteints de formes très sévères et avec des récurrences très fréquentes des infections herpétiques génitales.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Infections herpétiques

Une dose unique de 200 mg d'aciclovir (1 comprimé) cinq fois par jour, toutes les 4 heures.

Prévention des formes sévères avec des récurrences très fréquentes des infections herpétiques génitales

Patients immunocompétents

Les patients immunocompétents reçoivent une dose unique de 200 mg d'aciclovir (1 comprimé) quatre fois par jour, toutes les 6 heures.

Il est également possible de prendre 400 mg d'aciclovir (2 comprimés) deux fois par jour, toutes les 12 heures. Dans certains cas, on peut également obtenir une prévention efficace avec une dose de 200 mg d'aciclovir (1 comprimé) trois fois par jour, toutes les 8 heures, ou de 200 mg d'aciclovir (1 comprimé) deux fois par jour, toutes les 12 heures.

Si une récurrence survient en dépit du traitement préventif (infection sous traitement), il convient alors d'administrer la posologie indiquée pour les infections herpétiques, à savoir 200 mg d'aciclovir (1 comprimé) cinq fois par jour, toutes les 4 heures, pendant 5 jours. Par la suite, on administrera à nouveau la posologie mentionnée ci-dessus.

Patients immunocompromis

Pour le traitement préventif, les patients immunocompromis reçoivent une dose unique de 200 mg d'aciclovir (1 comprimé) quatre fois par jour, toutes les 6 heures.

Patients fortement immunocompromis

Chez les patients fortement immunocompromis, p. ex. après une transplantation d'organe, on peut administrer une dose unique de 400 mg d'aciclovir (2 comprimés) quatre fois par jour, toutes les 6 heures.

Population pédiatrique

Infections herpétiques

Pour le traitement des infections herpétiques, les enfants de plus de 2 ans reçoivent la même dose que les adultes, et les enfants de moins de 2 ans reçoivent la moitié de la dose prescrite aux adultes.

Posologie chez les personnes âgées

Chez les personnes âgées, il convient d'envisager la possibilité d'une atteinte rénale et d'adapter la posologie en fonction (voir la rubrique « Posologie en cas d'atteinte rénale » ci-dessous).

Un apport liquidien adéquat doit être maintenu en tout temps chez les personnes âgées prenant des doses élevées d'aciclovir.

Posologie en cas d'atteinte rénale

La prudence est requise lors de l'administration de l'aciclovir à des patients présentant une fonction rénale altérée.

Il faut veiller à un apport liquidien adéquat en tout temps.

Dans le traitement des infections herpétiques chez les patients présentant une atteinte rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min), une adaptation de la posologie à 200 mg d'aciclovir deux fois par jour, toutes les douze heures environ, est recommandée.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être pris après les repas si possible, avec une quantité adéquate de liquide.

Pour obtenir un succès thérapeutique optimal, l'utilisation du médicament doit commencer aussi tôt que possible, c.-à-d. après l'apparition des premiers symptômes cutanés, le cas échéant. En particulier, dans les cas de récurrence de l'infection herpétique, l'utilisation de l'aciclovir doit commencer dès l'apparition des premiers signes d'une nouvelle infection (p. ex. démangeaisons, tiraillements, lésions initiales).

En particulier, chez les patients présentant une fonction rénale altérée, qui apparaît plus fréquemment chez les personnes âgées, il convient de veiller à un apport liquidien adéquat pendant le traitement.

Durée de l'administration

En cas d'infections herpétiques, la durée du traitement est de 5 jours, mais elle peut être prolongée en fonction de l'état clinique du patient.

Dans le cadre de la prévention des infections herpétiques chez des patients immunocompétents, la durée du traitement est fonction de la sévérité et de la fréquence des récives. Elle ne devrait toutefois pas dépasser 12 mois.

La durée d'utilisation lors de la prophylaxie des infections herpétiques chez les patients fortement immunocompromis est fonction de la sévérité de l'immunosuppression et de la durée du risque d'infection. Elle est déterminée par le médecin au cas par cas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'aciclovir, au valaciclovir ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il faut veiller à un apport liquidien adéquat en tout temps chez les patients recevant l'aciclovir par voie intraveineuse ou des doses élevées d'aciclovir.

Le risque d'atteinte rénale est accru en cas d'utilisation avec d'autres médicaments néphrotoxiques.

Patients présentant une atteinte rénale et patients âgés

L'aciclovir étant éliminé par voie rénale, il faut réduire la dose chez les patients présentant une atteinte rénale (voir rubrique 4.2). Étant donné que les patients âgés risquent d'avoir une fonction rénale altérée, il faut envisager de réduire la dose chez ces patients. Les patients âgés comme les patients présentant une atteinte rénale ont un risque accru d'avoir des effets indésirables d'ordre neurologique et doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter des signes éventuels de ces effets. Dans les cas signalés, ces réactions étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

En l'absence actuelle de données relatives à l'utilisation prophylactique de l'aciclovir chez les patients présentant une fonction rénale altérée ou une anurie, il convient de ne pas administrer ce médicament dans ces conditions.

Développement d'une résistance

Un traitement prolongé ou répété par aciclovir chez des patients fortement immunocompromis peut entraîner la sélection de souches virales ayant une sensibilité réduite. Il se peut que les souches virales ne répondent pas à un traitement continu par aciclovir.

Ce médicament contient du sodium

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

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

L'aciclovir est éliminé principalement sous forme inchangée dans l'urine par sécrétion tubulaire rénale active. Tout médicament administré en concomitance et également éliminé via ce mécanisme peut augmenter les concentrations plasmatiques d'aciclovir. La cimétidine et le probénécide augmentent ainsi l'aire sous la courbe (ASC) de l'aciclovir par ce mécanisme et réduisent la clairance rénale de l'aciclovir. De même, une augmentation de l'ASC plasmatique de l'aciclovir et des métabolites inactifs du mofétil mycophénolate a été observée lors de l'administration concomitante des médicaments.

Toutefois, il n'y a pas lieu de modifier la dose en raison du large indice thérapeutique de l'aciclovir.

Une étude expérimentale réalisée chez cinq sujets masculins laisse supposer qu'un traitement concomitant par aciclovir augmente d'environ 50 % l'ASC de la théophylline totale administrée. Il est

recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques pendant le traitement concomitant par aciclovir.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Voir rubrique 5.3.

Grossesse

L'aciclovir doit être uniquement utilisé pendant la grossesse lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques possibles.

Depuis l'autorisation de mise sur le marché, les issues de grossesse chez les femmes exposées, quelle que soit la formule pharmaceutique d'aciclovir, sont documentées dans un registre de grossesse. Celui-ci n'indique pas d'augmentation du nombre de malformations congénitales par rapport à la population générale. Les malformations congénitales documentées n'ont présenté aucun caractère unique ou schéma cohérent laissant supposer une cause commune (voir également rubrique 5.3). L'administration systémique de l'aciclovir dans le cadre de tests standardisés acceptés à l'échelle internationale n'a pas provoqué d'effets embryotoxiques ou tératogènes chez le lapin, le rat ou la souris. Dans un test non standardisé, des anomalies fœtales ont été observées, mais uniquement suite à l'administration de doses sous-cutanées si élevées qu'elles ont provoqué une toxicité maternelle. La pertinence clinique de ces résultats est incertaine.

Allaitement

Suite à une administration orale de 200 mg d'aciclovir cinq fois par jour, l'aciclovir a été détecté dans le lait maternel à des concentrations allant de 0,6 à 4,1 fois les concentrations plasmatiques correspondantes de l'aciclovir. Ces concentrations exposeraient les nourrissons allaités à des concentrations d'aciclovir de 0,3 mg/kg/jour maximum. Par conséquent, les mères ne doivent pas allaiter pendant un traitement par aciclovir.

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

On doit se fonder sur l'état clinique d'un patient et sur les effets indésirables de l'aciclovir lorsqu'on évalue la capacité d'un patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les effets de l'aciclovir sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Les catégories de fréquence associées aux événements indésirables ci-dessous sont des estimations. Pour la plupart des événements, on ne dispose pas de données adéquates pour calculer les fréquences. Par ailleurs, la fréquence des événements indésirables peut varier selon l'indication.

La convention suivante a été utilisée pour classer les effets indésirables en termes de fréquence :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

Très rare ($< 1/10\ 000$)

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : anémie, leucopénie, thrombopénie

Affections du système immunitaire

Rare : réactions anaphylactiques

Affections psychiatriques et du système nerveux

Fréquent : vertiges, céphalées

Très rare : agitation physique générale, confusion, tremblements, ataxie, dysarthrie, hallucinations, symptômes psychotiques, convulsions, somnolence, encéphalopathie, altération de la conscience pouvant aller jusqu'au coma

Les effets mentionnés ci-dessus sont généralement réversibles et sont signalés principalement chez des patients présentant une atteinte rénale ou d'autres facteurs de prédisposition (voir rubrique 4.4).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : dyspnée

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales

Affections hépatobiliaires

Rare : élévations transitoires de la bilirubine et des enzymes hépatiques

Très rare : hépatite, ictère

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : prurit, éruption cutanée (y compris réactions de photosensibilité)

Peu fréquent : urticaire, chute de cheveux diffuse accélérée

La chute de cheveux diffuse accélérée ayant été associée à une large variété de processus pathologiques et de médicaments, le lien avec la prise de médicaments contenant de l'aciclovir est incertain.

Rare : œdème de Quincke

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine

Très rare : insuffisance rénale aiguë, douleurs rénales

La douleur rénale pourrait être associée à l'insuffisance rénale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : fatigue, fièvre

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

Symptômes

L'aciclovir n'est que partiellement absorbé dans le tractus gastro-intestinal.

Aucun effet toxique n'a généralement été observé suite à l'ingestion de doses uniques pouvant atteindre 20 g d'aciclovir. Un surdosage accidentel d'aciclovir oral, répété sur plusieurs journées, a été associé à des symptômes gastro-intestinaux (tels que nausées et vomissements) et neurologiques (céphalées et confusion).

Le surdosage d'aciclovir intraveineux a entraîné une élévation des taux de créatinine sérique et d'azote uréique sanguin, ainsi qu'une insuffisance rénale consécutive.

Des effets de nature neurologique, dont une confusion, des hallucinations, une agitation, des convulsions et un coma, ont été décrits en lien avec de tels cas de surdosage par voie intraveineuse.

Mesures

Les signes de toxicité doivent être surveillés chez les patients. L'hémodialyse permet d'accélérer significativement l'élimination de l'aciclovir du sang. Elle peut donc être envisagée comme option thérapeutique en cas de surdosage symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Propriétés générales

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, nucléosides et nucléotides, à l'exclusion des inhibiteurs de la transcriptase inverse, code ATC : J05AB01

Mécanisme d'action

L'aciclovir est une substance pharmacologiquement inactive qui ne se transforme en agent virostatique qu'après pénétration dans une cellule infectée par le virus de l'herpès simplex (VHS) ou le virus varicelle-zona (VZV). Cette activation de l'aciclovir est catalysée par la thymidine kinase du VHS ou du VZV, une enzyme essentielle à la réplication des virus.

En d'autres termes, on peut dire que le virus synthétise son propre virostatique. Les différentes étapes sont les suivantes :

1. La pénétration de l'aciclovir est accrue dans les cellules infectées par l'herpès.
2. La thymidine kinase virale présente dans ces cellules phosphoryle l'aciclovir en aciclovir monophosphate.
3. Les enzymes cellulaires convertissent l'aciclovir monophosphate en un virostatique, l'aciclovir triphosphate.
4. L'affinité de l'aciclovir pour l'ADN polymérase virale est de 10 à 30 fois supérieure à son affinité pour l'ADN polymérase cellulaire. Il inhibe ainsi de manière sélective l'activité de l'enzyme virale.
5. L'ADN polymérase virale incorpore également l'aciclovir dans l'ADN viral, interrompant la chaîne dans la synthèse de l'ADN. Ces différentes étapes entraînent globalement une réduction très efficace de la production du virus.

Au cours du test de séroneutralisation par réduction des plages de lyse, on a mesuré une valeur inhibitrice CI_{50} de 0,1 μmol d'aciclovir/L pour les lignées cellulaires Véro infectées par le VHS (cultures cellulaires issues du parenchyme rénal du singe vert d'Afrique), tandis qu'une valeur CI_{50} de 300 μmol d'aciclovir/L était nécessaire pour empêcher la croissance dans les cultures cellulaires Véro non infectées.

En tant que telles, les concentrations d'aciclovir dans les cultures cellulaires non infectées doivent être 3 000 fois supérieures pour obtenir une inhibition équivalente.

Spectre d'activité *in vitro* :

Très sensible : virus de l'herpès simplex de type I et II et virus varicelle-zona

Sensible : virus d'Epstein-Barr

Partiellement sensible à résistant : cytomégalovirus

Résistant : virus à ARN, adénovirus, poxvirus

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption, concentrations plasmatiques

L'aciclovir n'est que partiellement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre après administration orale répétée de 200 mg, 400 mg et 800 mg d'aciclovir, cinq fois par jour toutes les quatre heures, sont en moyenne de $3,02 \pm 0,5 \mu\text{mol/L}$ (200 mg), $5,21 \pm 1,32 \mu\text{mol/L}$ (400 mg) et $8,16 \pm 1,98 \mu\text{mol/L}$ (800 mg). Ces valeurs sont atteintes après environ $1,5 \pm 0,6$ heure. Les concentrations plasmatiques minimales correspondantes environ 4 heures après l'administration orale de l'aciclovir sont de $1,61 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$ (200 mg), $2,59 \pm 0,53 \mu\text{mol/l}$ (400 mg) et $4,0 \pm 0,72 \mu\text{mol/l}$ (800 mg). L'aciclovir n'est plus détectable dans l'organisme 24 heures après l'arrêt des comprimés d'aciclovir.

Chez des enfants immunocompromis âgés de 3 à 11 ans ayant reçu des doses d'aciclovir oral de 400 mg 5 fois par jour, correspondant à 300-650 mg d'aciclovir/m² SC, on a mesuré des concentrations plasmatiques maximales moyennes de 5,7-15,1 $\mu\text{mol/L}$.

Chez des nourrissons âgés de 1 à 6 semaines, on a mesuré des concentrations plasmatiques maximales de 17,3 ou 8,6 $\mu\text{mol/l}$ suite à l'administration orale de 600 mg d'aciclovir/m² SC toutes les 6 heures.

Chez des nouveau-nés et nourrissons jusqu'à 3 mois ayant reçu 10 mg/kg d'aciclovir en perfusion sur une heure toutes les 8 heures, une C_{max} de 61,2 $\mu\text{mol/L}$ (13,8 $\mu\text{g/mL}$) et une C_{min} de 10,1 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 $\mu\text{g/mL}$) ont été mesurées. Un autre groupe de nouveau-nés et de nourrissons (jusqu'à 3 mois) ayant reçu 15 mg/kg d'aciclovir toutes les 8 heures a présenté des augmentations à peu près proportionnelles à la dose, avec une C_{max} de 83,5 $\mu\text{mol/L}$ (18,8 $\mu\text{g/mL}$) et une C_{min} de 14,1 $\mu\text{mol/L}$ (3,2 $\mu\text{g/mL}$).

Étant donné l'évolution bi-exponentielle de la cinétique de l'aciclovir, il est possible de conclure que des concentrations élevées d'aciclovir pénètrent dans les tissus et les organes et qu'elles diminuent ensuite lentement.

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de $50 \pm 8,7 \text{ L/1,73 m}^2$ chez l'adulte et de $28 \pm 9,3 \text{ L/1,73 m}^2$ chez les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à 3 mois.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 9 à 33 %.

Distribution dans les organes

Les études effectuées chez l'animal ont montré que les concentrations d'aciclovir dans le tractus intestinal, les reins, le foie et les poumons sont plus élevées que les concentrations sériques, tandis que des concentrations plus basses ont été détectées dans le tissu musculaire, le cœur, le cerveau, les ovaires et les testicules des animaux.

Des examens post-mortem menés chez l'homme ont montré que l'aciclovir s'accumulait dans la salive, les sécrétions vaginales et le liquide vésiculaire herpétique, ainsi que dans certains organes. Les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien représentent environ 50 % des concentrations sériques correspondantes.

Métabolisme et élimination

Chez les patients présentant une fonction rénale normale, 62 à 91 % de l'aciclovir administré sont excrétés via les reins sous forme inchangée et 10 à 15 % sont éliminés sous forme de 9-carboxyméthoxyméthyle-guanine. On a mesuré des demi-vies plasmatiques ($t_{1/2\beta}$) de $2,87 \pm 0,76$ heures chez l'adulte et de $4,1 \pm 1,2$ heures chez les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à 3 mois. La sécrétion tubulaire et la filtration glomérulaire contribuent à l'élimination rénale de l'aciclovir. Lorsque l'aciclovir est administré une heure après l'administration de 1 g de probénécide, la demi-vie d'élimination plasmatique ($t_{1/2\beta}$) est prolongée de 18 % et l'aire sous la courbe des

concentrations plasmatiques en fonction du temps augmente de 40 %. L'aciclovir et ses métabolites ne sont pas éliminés via la bile ou les selles.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, la demi-vie plasmatique moyenne est d'environ 19,5 heures. Pendant l'hémodialyse, la demi-vie plasmatique moyenne est de 5,7 heures. Les concentrations plasmatiques d'aciclovir chutent d'environ 60 % pendant l'hémodialyse. En cas de fonction rénale altérée, il y a un risque d'accumulation à une posologie de 200 mg cinq fois par jour si les valeurs de clairance de la créatinine sont $<10 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Par conséquent, il est indiqué de réduire la dose en dessous de cette valeur (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

Il n'a pas été possible de déterminer la valeur DL_{50} pour l'administration orale d'aciclovir chez la souris et le rat. Des doses supérieures à 10 g/kg chez la souris et à 20 g/kg chez le rat n'ont pas pu être dépassées pour des raisons physiologiques, et les animaux ont survécu à ces doses.

Toxicité chronique

Jusqu'à 450 mg d'aciclovir/kg ont été administrés à des souris par voie orale pendant 4 semaines. Tous les animaux ont survécu et n'ont présenté aucune anomalie. Dans une étude de 12 mois, des chiens de race beagle ont reçu jusqu'à 60 mg d'aciclovir/kg/jour par voie orale. Des diarrhées avec mucus et des vomissements sont survenus fréquemment à cette dose. Des altérations au niveau des coussinets et une perte des griffes ont été observées chez certains chiens. Ces effets étaient toutefois réversibles. Aucune autre anomalie n'a été observée.

Les rats et les souris ont reçu jusqu'à 450 mg d'aciclovir/kg par jour sur une période de 775 jours, et aucune altération n'a été observée.

Potentiel mutagène et cancérogène

Les tests *in vitro* ont montré que des lésions chromosomiques peuvent survenir à des concentrations élevées. Dans une étude *in vivo* réalisée chez le hamster de Chine, des lésions chromosomiques ont été observées à des doses toxiques. Compte tenu des faibles concentrations apparaissant dans les cellules germinales, à usage thérapeutique, on ne s'attend pas à des dommages au niveau des cellules germinales.

Des études à long terme réalisées chez le rat et la souris ont montré que l'aciclovir n'était pas cancérogène.

Toxicité sur les fonctions de reproduction

L'exposition systémique à l'aciclovir, dans le cadre de tests standardisés acceptés à l'échelle internationale, n'a pas provoqué d'effets embryotoxiques ou tératogènes chez le rat, le lapin ou la souris. Dans un test non standardisé réalisé chez des rats, des malformations fœtales ont été observées, mais uniquement suite à l'administration de doses sous-cutanées si élevées qu'elles ont provoqué une toxicité maternelle. La pertinence clinique de ces résultats est incertaine.

Fertilité

Des effets indésirables en grande partie réversibles sur la spermatogenèse en association avec une toxicité globale chez le rat et le chien ont été signalés uniquement à des doses d'aciclovir très nettement supérieures à celles utilisées dans le cadre de l'usage thérapeutique.

Des études sur deux générations réalisées chez la souris n'ont pas révélé d'effets sur la fertilité dans le cadre d'une administration orale d'aciclovir (jusqu'à 450 mg/kg/jour).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Carboxyméthylamidon sodique
Povidone K25
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium [végétal]
Amidon de maïs

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température inférieure à 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PVDC/aluminium

Conditionnement : 25 comprimés

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

DENK PHARMA GmbH & Co. KG
Prinzregentenstr. 79
81675 München
Allemagne

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EN ALLEMAGNE

31346.00.00

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION EN ALLEMAGNE

29/05/1995

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2023

11. RESTRICTIONS DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale