

1. NOM DU PRODUIT MEDICAL**Dexpur**

Comprimés de dexrabéprazole sodique 10 mg

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé à enrobage entérique contient :

Dexrabéprazole sodique.....10 mg

Excipients.....q.s.

Couleur : Dioxyde de titane BP

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. Forme pharmaceutique

Comprimé entérosoluble rond de couleur blanche.

4. Données cliniques**4. 1. Indications thérapeutiques**

Reflux gastro-oesophagien.

Ulcère duodéal actif bénin et actif.

4. 2. Posologie et mode d'administrationPosologie*Adultes*

La posologie habituelle chez l'adulte est de 10 mg une fois par jour le matin pendant 4 à 8 semaines selon la réponse du patient.

Le maintien de la cicatrisation du RGO peut suffire avec une dose plus faible de 5 mg une fois par jour.

Utilisation dans une population spéciale*Insuffisance rénale*

La prudence peut être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, en fonction de l'état clinique.

Insuffisance hépatique

La prudence peut être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, en fonction de l'état clinique

Personne âgée

Compte tenu de la diminution des fonctions hépatique, rénale et cardiaque chez les patients âgés, la prudence s'impose avant d'administrer Dexpure.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du dexrabéprazole chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Les comprimés de dexrabéprazole sodique ne doivent pas être mâchés ni écrasés, mais doivent être avalés entiers.

4. 3. Contre-indications

- Dexpure est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au dexrabéprazole sodique, au benzimidazole substitué ou à tout composant de la formulation.
- Le dexrabéprazole est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

4. 4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les mises en garde et précautions spéciales avec le rabéprazole s'appliquent également au dexrabéprazole et la même chose a été discutée ci-dessous :

La réponse symptomatique au traitement par le rabéprazole n'exclut pas la présence d'une tumeur maligne gastrique ou œsophagienne, par conséquent, la possibilité d'une tumeur maligne doit être exclue avant de commencer le traitement par le rabéprazole sodique.

Les patients sous traitement au long cours (en particulier ceux traités depuis plus d'un an) doivent faire l'objet d'une surveillance régulière.

Un risque de réactions d'hypersensibilité croisée avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou des benzimidazoles substitués ne peut être exclu.

Des rapports post-commercialisation ont fait état de dyscrasies sanguines (thrombocytopénie et neutropénie). Dans la majorité des cas où une étiologie alternative ne peut être identifiée, les événements étaient simples et résolus à l'arrêt du rabéprazole.

Des anomalies des enzymes hépatiques ont été observées lors d'essais cliniques et ont également été rapportées. Dans la majorité des cas où une étiologie alternative ne peut être identifiée, les événements n'ont pas été compliqués et ont disparu à l'arrêt du rabéprazole.

Aucune preuve de problèmes d'innocuité importants liés au médicament n'a été observée dans une étude portant sur des patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée par rapport à des témoins normaux d'âge et de sexe appariés. Cependant, en l'absence de données cliniques sur l'utilisation du rabéprazole dans le traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il est conseillé au prescripteur d'être prudent lors de l'initiation du traitement par rabéprazole chez ces patients.

La co-administration d'atazanavir avec le rabéprazole n'est pas recommandée.

Le traitement par les IPP, y compris le rabéprazole sodique, peut éventuellement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales telles que Salmonella, Campylobacter et Clostridium difficile.

Les IPP, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur de longues durées (> 1 an), peuvent légèrement augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet et de la colonne vertébrale, principalement chez les personnes âgées ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Des études observationnelles suggèrent que les IPP peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Une partie de cette augmentation peut être due à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins conformément aux directives cliniques en vigueur et ils doivent avoir un apport adéquat en vitamine D et en calcium.

Une hypomagnésémie sévère a été rapportée chez des patients traités par des IPP comme le rabéprazole sodique pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. Des manifestations graves d'hypomagnésémie telles que fatigue, tétanie, délire, convulsions, étourdissements et arythmie ventriculaire peuvent survenir mais elles peuvent commencer insidieusement et passer inaperçues. Chez la plupart des patients atteints, l'hypomagnésémie

s'est améliorée après le remplacement du magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Pour les patients devant suivre un traitement prolongé ou prenant des IPP avec de la digoxine ou des médicaments pouvant provoquer une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), les professionnels de la santé doivent envisager de mesurer les niveaux de magnésium avant le début du traitement par IPP et périodiquement pendant le traitement.

Utilisation concomitante du rabéprazole avec le méthotrexate :

La littérature suggère que l'utilisation concomitante d'IPP avec le méthotrexate (principalement à forte dose) peut élever et prolonger les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, cela peut conduire à des toxicités du méthotrexate. En cas d'administration de méthotrexate à forte dose, un arrêt temporaire de l'IPP peut être envisagé chez certains patients.

Influence sur l'absorption de la vitamine B12:

Le rabéprazole sodique, comme tous les antiacides, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'une hypo ou d'une achlorhydrie. Cela doit être pris en compte chez les patients présentant des réserves corporelles réduites ou des facteurs de risque d'absorption réduite de la vitamine B12 lors d'un traitement à long terme ou si des symptômes cliniques respectifs sont observés.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS):

Les IPP sont associés à des cas très rares de LECS. Si des lésions apparaissent, en particulier sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgies, le patient doit consulter rapidement un médecin et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter le rabéprazole sodique. Le LECS après un traitement antérieur avec un IPP peut augmenter le risque de LECS avec d'autres IPP.

Interférence avec les tests de laboratoire:

L'augmentation du taux de chromogranine A (CgA) peut interférer avec les investigations pour les tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par le rabéprazole sodique doit être arrêté pendant au moins 5 jours avant les mesures de CgA. Si les niveaux de CgA et de gastrine ne sont pas revenus à la plage de référence après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par IPP.

4. 5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le dexrabéprazole n'a pas d'interactions cliniquement significatives avec des médicaments métabolisés par le CYP450 comme la warfarine, la théophylline, le diazépam et la phénytoïne.

Les interactions médicamenteuses avec le rabéprazole s'appliquent également au dexrabéprazole et la même chose a été discutée ci-dessous :

Le rabéprazole sodique produit une inhibition profonde et durable de la sécrétion d'acide gastrique. Une interaction avec des composés dont l'absorption dépend du pH peut se produire. La co-administration de rabéprazole sodique avec du kétoconazole ou de l'itraconazole peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques antifongiques. Par conséquent, il peut être nécessaire de surveiller chaque patient afin de déterminer si un ajustement posologique est nécessaire lorsque le kétoconazole ou l'itraconazole sont pris en concomitance avec le rabéprazole.

Dans les essais cliniques, des antiacides ont été utilisés en concomitance avec l'administration de rabéprazole et, dans une étude spécifique sur les interactions médicamenteuses, aucune interaction avec les antiacides liquides n'a été observée.

La co-administration d'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg avec l'oméprazole (40 mg une fois par jour) ou d'atazanavir 400 mg avec le lansoprazole (60 mg une fois par jour) à des volontaires sains a entraîné une réduction substantielle de l'exposition à l'atazanavir. L'absorption de l'atazanavir dépend du pH. Bien que non étudiés, des

Résumé des Caractéristiques du Produit

résultats similaires sont attendus avec d'autres IPP. Par conséquent, les IPP, y compris le rabéprazole, ne doivent pas être co-administrés avec l'atazanavir.

Des études chez des sujets sains ont montré que le rabéprazole sodique n'a pas d'interactions cliniquement significatives avec l'amoxicilline. Le rabéprazole n'a pas d'effet indésirable sur les concentrations plasmatiques d'amoxicilline ou de clarithromycine lorsqu'il est co-administré dans le but d'éradiquer l'infection gastro-intestinale supérieure à *H. pylori*.

Aucune interaction n'est attendue entre le rabéprazole et la cyclosporine.

Méthotrexate

Des rapports de cas, des études pharmacocinétiques de population publiées et des analyses rétrospectives suggèrent que l'administration concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à forte dose) peut augmenter et prolonger les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate. Cependant, aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses du méthotrexate avec les IPP n'a été menée.

4. 6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse:

Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes.

Le dexrabéprazole est contre-indiqué pendant la grossesse.

Allaitement maternel

Il n'y a pas d'études chez les femmes allaitantes et on ne sait pas si le dexrabéprazole sodique est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, le dexrabéprazole ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

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

Sur la base des propriétés pharmacodynamiques et du profil des événements indésirables, il est peu probable que le rabéprazole entraîne une altération des performances de conduite ou compromette la capacité à utiliser des machines. Si, toutefois, la vigilance est altérée en raison de la somnolence, il est recommandé d'éviter de conduire et d'utiliser des machines complexes.

4. 8. Effets indésirables

Le dexrabéprazole a été bien toléré au cours des essais cliniques. Les effets indésirables rapportés au cours de l'étude post-commercialisation ont été : maux de tête, diarrhée, nausées, malaise, éruptions cutanées, étourdissements, démangeaisons, sécheresse de la bouche, sécheresse de la peau, somnolence, fatigue, constipation, plénitude abdominale, arthralgies, vomissements, perte d'appétit, essoufflement.

Les événements indésirables avec le rabéprazole doivent également s'appliquer au dexrabéprazole et la même chose a été discutée ci-dessous :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques contrôlés avec le rabéprazole ont été les céphalées, la diarrhée, les douleurs abdominales, l'asthénie, les flatulences, les éruptions cutanées et la bouche sèche. La majorité des événements indésirables survenus au cours des études cliniques étaient d'intensité légère ou modérée et de nature transitoire.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés lors d'essais cliniques et après commercialisation.

Les fréquences sont définies comme suit : 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 ($< 1/10\,000$) ; indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Classe d'organes système	La fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infection
Troubles du système sanguin et lymphatique	Rare	Neutropénie Leucopénie Thrombopénie Leucocytose
Troubles du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité ^{1,2}
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Anorexie
	Indéterminé	Hyponatrémie Hypomagnésémie ⁴
Troubles psychiatriques	Fréquent	Insomnie
	Peu fréquent	Nervosité
	Rare	Dépression
	Indéterminé	Confusion
Troubles du système nerveux	Fréquent	Céphalées Etourdissements
	Peu fréquent	Somnolence
Troubles oculaires	Rare	Troubles de la vision
Affections vasculaires	Indéterminé	Œdème périphérique
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Fréquent	Toux Pharyngite Rhinite

	Peu fréquent	Bronchite Sinusite
Problèmes gastro-intestinaux	Fréquent	Diarrhée Vomissements Nausées Douleur abdominale Constipation Flatulence Polypes des glandes fundiques (bénins)
	Peu fréquent	Dyspepsie Sécheresse de la bouche Eructation
	Rare	Gastrites Stomatite Dysgueusie
	Indéterminé	Colite microscopique
Affections hépato-biliaires	Rare	Hépatite Ictère Encéphalopathie hépatique ³
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash Erythème ²
	Rare	Prurit Sueur Réactions bulleuses ²
	Très rare	Érythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de Stevens-Johnson (SJS)
	Indéterminé	Lupus érythémateux cutané subaigu ⁴
Troubles musculo-squelettiques du tissu conjonctif et des os	Fréquent	Douleurs non spécifiques Douleurs dorsales

	Peu fréquent	Myalgie Crampes dans les jambes Arthralgie Fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale ⁴
Troubles rénaux et urinaires	Peu fréquent	Infection urinaire
	Rare	Néphrite interstitielle
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Indéterminé	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie Syndrome pseudo-grippal
	Peu fréquent	Douleur thoracique Frissons Pyrexie
Enquêtes	Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques ³
	Rare	Prise de poids

1: y compris œdème de la face, hypotension et dyspnée

2: L'érythème, les réactions bulleuses et les réactions d'hypersensibilité ont généralement disparu après l'arrêt du traitement..

3: De rares cas d'encéphalopathie hépatique ont été signalés chez des patients atteints de cirrhose sous-jacente. Lors du traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère, il est conseillé au prescripteur de faire preuve de prudence lors de l'initiation du traitement par le rabéprazole chez ces patients.

4: Voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

4. 9. Surdosage

Il n'y a eu aucune expérience de surdosage important avec les comprimés de dexrabéprazole sodique. L'expérience à ce jour en matière de surdosage délibéré ou accidentel est limitée. L'exposition maximale établie n'a pas dépassé 60 mg deux fois par jour ou 160 mg une fois par jour. Les effets sont généralement minimes, représentatifs du profil d'effets indésirables connus et réversibles sans autre intervention médicale. Aucun antidote spécifique n'est connu. Le rabéprazole sodique est fortement lié aux protéines et n'est donc pas dialysable. Comme dans tous les cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures générales de soutien doivent être utilisées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : Voies digestives et métabolisme, Médicaments de l'ulcère peptique et du reflux gastro-oesophagien (RGO), IPP, code ATC : A02BC07

Mécanisme d'action

Le rabéprazole sodique appartient à la classe des composés anti-sécrétoires, les benzimidazoles substitués, qui ne présentent pas de propriétés anticholinergiques ou antagonistes de l'histamine H₂, mais suppriment la sécrétion d'acide gastrique par l'inhibition spécifique de l'enzyme H⁺/K⁺-ATPase (l'acide ou pompe à protons). L'effet est lié à la dose et conduit à l'inhibition de la sécrétion d'acide basale et stimulée, quel que soit le stimulus. En tant que base faible, le rabéprazole est rapidement absorbé après toutes les doses et se concentre dans le milieu acide des cellules pariétales. Le rabéprazole est converti en la forme sulfénamide active par protonation et il réagit ensuite avec les cystéines disponibles sur la pompe à protons.

Étude clinique

Dans un essai clinique multicentrique, randomisé, en double aveugle et comparatif mené par Emcure, l'efficacité et l'innocuité du dexrabéprazole 10 mg, pris par voie orale pendant 28 jours, pour le traitement du reflux gastro-oesophagien (RGO) ont été évaluées chez un total d'un cent soixante malades. Les principales variables d'efficacité étaient

- les patients ont été invités à marquer la sévérité de leurs symptômes de RGO (brûlures d'estomac, régurgitations, ballonnements, nausées et dysphagie) sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 mm à 100 mm à chaque visite.
- enregistrer quotidiennement la présence ou l'absence de symptômes de RGO dans le journal pendant toute la durée de l'étude.
- évaluation des effets indésirables des médicaments à chaque visite.

Il a été constaté qu'après 14 jours de traitement, le dexrabéprazole 10 mg et les comprimés pelliculés racémates de rabéprazole 20 mg présentaient une amélioration statistiquement significative ($p < 0,01$) des scores moyens de l'EVA pour tous les symptômes. Cette amélioration s'est maintenue même à 28 jours. Les valeurs au jour 28 étaient supérieures et statistiquement significatives ($p < 0,01$) aux valeurs au jour 14 en ce qui concerne tous les paramètres dans les deux groupes. La différence comparative entre le produit de référence et le produit testé au jour 14 ou au jour 28 n'était pas statistiquement significative selon cette étude ($p > 0,05$) sauf possibilité de dysphagie en faveur de la référence bien que la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la différence était très proche de zéro et peut donc être ignoré. L'analyse de sous-groupe de l'efficacité chez les patients souffrant de gastrite induite par les AINS et de RGO était similaire aux résultats de l'ensemble du groupe d'étude. Ceci a confirmé l'efficacité du produit testé même dans ce sous-groupe difficile à traiter. Les résultats de l'endoscopie ont montré que l'incidence de l'œsophagite résiduelle après 28 jours de traitement était plus élevée dans le groupe de référence (65 %) que dans le groupe test (38 %), ce qui représentait une réduction absolue de 27 % et une réduction relative du risque de 42 %. L'investigateur a rapporté une amélioration des résultats endoscopiques montrant une satisfaction de 95,2 % dans le groupe Dexrabéprazole par rapport à la réduction de 65,2 % dans le groupe racémate Rabéprazole ($P = 0,036$, Chi-carré). Ainsi, les résultats d'endoscopie favorisent le produit à tester par rapport au produit de référence. Aucun patient dans aucun des groupes n'a signalé d'effet indésirable. En ce qui concerne l'amélioration des résultats endoscopiques et la cicatrisation des lésions, le dexrabéprazole était meilleur que le racémate même s'il était utilisé à la moitié de la dose. Le dexrabéprazole s'est avéré sûr et efficace dans la prise en charge du reflux gastro-oesophagien. L'efficacité du Dexrabéprazole était comparable à celle du Rabéprazole 20 mg. Il n'y a eu aucun changement dans les indices de sécurité rénaux, hépatiques et hématologiques. Les deux groupes étaient également efficaces même dans le

sous-groupe de la gastrite induite par les AINS et du RGO. Il serait donc approprié de recommander le dexrabéprazole à la moitié de la dose du racémate pour la prise en charge du RGO.

5. 2. Propriétés pharmacocinétiques :

Le produit testé (comprimé de dexrabéprazole sodique à 10 mg d'Emcure Pharmaceuticals Limited, Inde) par rapport au produit de référence (comprimés Aciphex contenant 20 mg de rabéprazole sodique (formulation de référence) fabriqué par Eisai Inc., États-Unis.) répondait aux critères de bioéquivalence en termes de taux et d'étendue d'absorption. L'intervalle de confiance à 90 % de C_{max}, AUC (0-t) et AUC (0-∞) se situe dans les limites acceptables de 0,80-1,25 (80,00-125,00 %).

L'absorption du rabéprazole ne commence qu'après que le comprimé a quitté l'estomac. L'absorption est rapide, avec des concentrations plasmatiques maximales de rabéprazole survenant environ 3,5 heures après une dose de 20 mg. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) du rabéprazole et l'ASC sont linéaires sur l'intervalle de doses de 10 mg à 40 mg. La biodisponibilité absolue d'une dose orale de 20 mg (par rapport à l'administration intraveineuse) est d'environ 52 % en raison en grande partie du métabolisme pré-systémique. De plus, la biodisponibilité ne semble pas augmenter avec une administration répétée. Chez les sujets sains, la demi-vie plasmatique est d'environ une heure (intervalle de 0,7 à 1,5 heure) et la clairance corporelle totale est estimée à 283 ± 98 ml/min.

Le rabéprazole est lié à environ 97 % aux protéines plasmatiques humaines.

Le rabéprazole sodique, comme c'est le cas avec d'autres composés de la classe des IPP, est métabolisé par le système hépatique de métabolisation des médicaments du cytochrome P450 (CYP450). Des études in vitro sur des microsomes hépatiques humains ont indiqué que le rabéprazole sodique est métabolisé par les isoenzymes du CYP450 (CYP2C19 et CYP3A4). Dans ces études, aux concentrations plasmatiques humaines attendues, le rabéprazole n'induit ni n'inhibe le CYP3A4 ; et bien que les études in vitro ne soient pas toujours prédictives du statut in vivo, ces résultats indiquent qu'aucune interaction n'est attendue entre le rabéprazole et la cyclosporine. Chez l'homme, le thioéther (M1) et l'acide carboxylique (M6) sont les principaux métabolites plasmatiques, les métabolites mineurs sulfone (M2), déméthyl-thioéther (M4) et conjugué d'acide mercapturique (M5) étant observés à des niveaux inférieurs. Seul le métabolite déméthylé (M3) possède une faible activité anti-sécrétoire, mais il n'est pas présent dans le plasma.

Après une dose orale unique de 20 mg de rabéprazole sodique marqué au ¹⁴C, aucun médicament inchangé n'a été excrété dans les urines. Environ 90 % de la dose a été éliminée dans l'urine principalement sous forme de deux métabolites : un conjugué d'acide mercapturique (M5) et un acide carboxylique (M6), plus deux métabolites inconnus. Le reste de la dose a été récupéré dans les fèces.

5. 3. Données de sécurité précliniques

La dose orale létale aiguë de R (+)-rabéprazole sodique chez les rats Sprague Dawley s'est avérée supérieure à 200 mg/kg de poids corporel.

La dose sans effet indésirable observé (NOAEL) du dexrabéprazole sodique, chez le rat Sprague Dawley par voie orale, sur une période de 90 jours s'est avérée être de 7,5 mg/kg de poids corporel chez les animaux mâles et femelles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6. 1. Liste des excipient(s)

Oxyde de magnésium léger, Mannitol, L-hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Alcool isopropylique, Mannitol, Stéarate de magnésium, Éthylcellulose, Chlorure de méthylène & Couleur : Instacoat EN -HPMCP [Mélange prêt pour le dioxyde de titane]

Résumé des Caractéristiques du Produit

6. 2. Incompatibilités

N'est pas applicable

6. 3. Durée de conservation

24 mois

6. 4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans un endroit sec, en dessous de 25 °C.

6. 5. Nature et contenu du récipient

10 comprimés conditionnés sous blister Alu-Alu.

Chaque 3 blisters sont emballés dans un carton avec notice d'emballage.

6. 6. Instructions d'utilisation et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

Emcure Pharmaceuticals Limited

Lane No. 3, Phase-II, SIDSCO,

Bari-Brahmana, Jammu – 181 133, India

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

N'est pas applicable

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

N'est pas applicable

10. DATE DE REVISION DU TEXTE

MAR-2022