

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clarinase Once Daily 10 mg/240 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 10 mg de loratadine et 240 mg de sulfate de pseudoéphédrine.

Excipients à effet notoire: la quantité de saccharose dans chaque comprimé à libération prolongée est 13,73 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée: comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe et enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Clarinase Once Daily comprimés à libération prolongée est indiqué dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière, lorsque celle-ci s'accompagne de congestion nasale chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et enfants de 12 ans et plus:

Un Clarinase Once Daily comprimés à libération prolongée, une fois par jour, à prendre avec un verre d'eau.

La durée du traitement doit être la plus courte possible. Le traitement ne doit pas être poursuivi après la disparition des symptômes. Il est recommandé de limiter la durée du traitement à environ 10 jours, car l'activité de la pseudoéphédrine peut diminuer en cas d'administration prolongée. Lorsque la congestion de la muqueuse des voies respiratoires supérieures est diminuée, le traitement peut être poursuivi, si nécessaire, avec la loratadine seule.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Clarinase Once Daily chez les enfants en dessous de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Il n'est pas recommandé d'utiliser Clarinase Once Daily chez l'enfant en dessous de 12 ans.

Patients âgés

L'association fixe ne doit pas être administrée aux sujets âgés de plus de 60 ans. Les patients âgés de 60 ans ou plus sont plus susceptibles de développer des réactions indésirables aux sympathomimétiques (voir rubrique 4.4).

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

L'association ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale, une acidose tubulaire rénale ou une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale. Le comprimé à libération prolongée doit être avalé en entier (sans le broyer, le casser ou le mâcher). Le comprimé à libération prolongée peut être pris au moment ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux médicaments à effets adrénergiques.

En raison de la présence de pseudoéphédrine dans Clarinase Once Daily, il est également contre-indiqué chez les patients recevant un traitement par inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase (IMAO) et dans les 2 semaines qui suivent l'arrêt d'un tel traitement, ainsi que chez les patients souffrant de:

- glaucome à angle fermé,
- rétention urinaire,
- maladies cardiovasculaires telles que cardiopathie ischémique, tachyarythmie ou hypertension artérielle sévère,
- hyperthyroïdie,
- antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou en cas de facteurs de risque pouvant accroître le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique. Cela est dû à l'activité alphasimétrique de la pseudoéphédrine, en association avec d'autres vasoconstricteurs tels que la bromocriptine, le pergolide, le lisuride, la cabergoline, l'ergotamine, la dihydroergotamine ou tout autre décongestionnant utilisé comme un décongestionnant nasal, par voie orale ou nasale (p. ex. phénylpropanolamine, phényléphrine, éphédrine, oxymétazoline, naphazoline).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ne pas dépasser la dose recommandée et la durée de traitement (voir rubrique 4.2.).

Chez les patients de 60 ans ou plus, les sympathomimétiques sont plus susceptibles de provoquer des effets indésirables. L'innocuité et l'efficacité de l'association dans cette population n'ont pas été établies et les données sont insuffisantes pour pouvoir recommander une dose adaptée. Par conséquent, l'association fixe ne doit pas être utilisée chez les patients âgés de 60 ans ou plus.

Insuffisance rénale et hépatique: la sécurité et l'efficacité de l'association n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, et les données sont insuffisantes pour pouvoir recommander une dose adaptée. Par conséquent, l'association fixe ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale, une acidose tubulaire rénale ou une insuffisance hépatique.

Les patients doivent être informés que le traitement doit être interrompu en cas d'hypertension, tachycardie, palpitations ou arythmies cardiaques, nausées ou autres signes neurologiques (tel que céphalées ou augmentation des céphalées).

Les amines sympathomimétiques peuvent induire une stimulation du système nerveux central avec convulsions ou collapsus cardiovasculaire accompagné d'hypotension. Ces effets sont plus susceptibles d'être observés chez l'enfant, le sujet âgé, ou en cas de surdosage (voir rubrique 4.9).

La prudence est recommandée chez les patients traités par les digitaliques, en cas d'arythmies cardiaques, d'hypertension, d'antécédents d'infarctus du myocarde, de diabète sucré, de rétrécissement du col vésical ou lorsque l'anamnèse retrouve la survenue d'un bronchospasme.

La prudence est recommandée en cas d'ulcère peptique sténosant, d'obstruction pyloroduodénale et de rétrécissement du col vésical.

L'administration orale de pseudoéphédrine à la dose recommandée peut entraîner d'autres effets sympathomimétiques, comme une augmentation de la pression artérielle, une tachycardie ou des manifestations d'excitation du système nerveux central.

L'administration simultanée d'agents sympathomimétiques et d'inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase (tels que linézolide [non-sélectif] et moclobémide [MAO-A sélectif]) n'est pas recommandée.

La prudence est également recommandée chez les patients traités par d'autres sympathomimétiques tels que décongestionnants, anorexigènes ou psychostimulants de type amphétamine, des antihypertenseurs, des antidépresseurs tricycliques et d'autres antihistaminiques.

La prudence est recommandée chez les patients qui sont actuellement traités par des alcaloïdes de l'ergot de seigle contenant des vasoconstricteurs.

Comme pour tout stimulant du système nerveux central, l'administration de sulfate de pseudoéphédrine peut induire un risque de consommation abusive. L'augmentation des doses peut entraîner une toxicité. Une utilisation continue peut entraîner une tolérance elle-même inductrice d'une augmentation du risque de surdosage. Un sevrage rapide peut induire une dépression.

L'utilisation d'anesthésiques halogénés volatils au cours d'un traitement par des agents sympathomimétiques indirects peut entraîner une poussée aiguë hypertensive péri-opératoire. Par conséquent, si une intervention chirurgicale est prévue, il est préférable d'interrompre le traitement 24 heures avant l'anesthésie.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait qu'un traitement par la pseudoéphédrine peut rendre positifs des tests de contrôle antidopage.

Ce médicament contient du saccharose; par conséquent, les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

L'administration de Clarinase Once Daily doit être interrompue au moins 48 heures avant de pratiquer des tests cutanés car les antihistaminiques peuvent inhiber ou réduire la positivité des tests cutanés.

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) peuvent survenir avec des produits contenant de la pseudoéphédrine. Cette éruption pustuleuse aiguë peut survenir dans les 2 premiers jours de traitement, avec de la fièvre et de nombreuses petites pustules non folliculaires survenant sur un érythème oedémateux étendu, et principalement localisée au niveau des plis cutanés, sur le tronc et les membres supérieurs. Les patients doivent être surveillés attentivement. Si des signes et des symptômes tels qu'une fièvre, un érythème ou de nombreuses petites pustules sont observés, l'administration de Clarinase Once Daily doit être interrompue et des mesures appropriées doivent être prises si nécessaire.

Colite ischémique

Quelques cas de colite ischémique ont été rapportés avec la pseudoéphédrine. La pseudoéphédrine doit être interrompue et nécessite un avis médical en cas d'apparition de douleurs abdominales soudaines, de saignements rectaux ou d'autres symptômes de développement de colite ischémique.

Neuropathie optique ischémique

Des cas de neuropathie optique ischémique ont été rapportés avec la pseudoéphédrine. La pseudoéphédrine doit être arrêtée en cas de perte soudaine de la vision ou de diminution de l'acuité visuelle, comme dans le cas d'un scotome.

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

Lorsque la loratadine a été administrée en association avec l'alcool, il n'a pas été observé d'effets de potentialisation mesurés par des études de performance psychomotrice.

Il a été démontré que les inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2D6 augmentent l'exposition à la loratadine et à la desloratadine. Cependant, en raison de la marge thérapeutique large de la loratadine, aucune interaction cliniquement significative n'est à attendre et aucune n'a été observée lors de l'administration simultanée d'érythromycine, de kétoconazole, ou de cimétidine au cours des essais cliniques réalisés (voir rubrique 5.2).

L'administration simultanée d'inhibiteurs (réversible ou irréversible) de la monoamine oxydase et d'agents sympathomimétiques peut entraîner des poussées hypertensives.

Les agents sympathomimétiques peuvent réduire l'effet des antihypertenseurs.

Les associations avec les substances suivantes ne sont pas recommandées:
Bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide: risque de vasoconstriction et d'élévation de la pression artérielle.

Dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine: risque de vasoconstriction et d'élévation de la pression artérielle.

Inhibiteur(s) réversible(s) et irréversible(s) de la monoamine oxydase (MAO): risque de vasoconstriction et d'élévation de la pression artérielle.

Autres vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnant nasal, par voie orale ou nasale (p. ex. phénylpropanolamine, phényléphrine, éphédrine, oxymétazoline, naphazoline): risque de vasoconstriction.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas révélé d'effet tératogène de la loratadine, ni de l'association de la loratadine et de la pseudoéphédrine. L'innocuité de Clarinase Once Daily au cours de la grossesse n'a pas été établie; cependant l'expérience d'un grand nombre de femmes enceintes exposées aux doses thérapeutiques n'a pas relevé d'augmentation de la fréquence des malformations comparé à l'incidence dans la population générale.

Etant donné que les études de reproduction chez l'animal ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez l'homme, et en raison des propriétés vasoconstrictives de la pseudoéphédrine, Clarinase Once Daily ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Les données physico-chimiques suggèrent une excrétion de la loratadine et de la pseudoéphédrine dans le lait maternel. Des diminutions de production de lait ont été rapportées avec la pseudoéphédrine chez les femmes qui allaitent. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, Clarinase Once Daily ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles sur la fertilité masculine et féminine.

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

Clarinase n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lors des essais cliniques évaluant l'aptitude à conduire des véhicules, aucun effet délétère n'a été observé chez les patients recevant de la loratadine. Cependant, certaines personnes ont très rarement rapporté une somnolence qui pourrait affecter leur capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Il est peu probable que le sulfate de pseudoéphédrine entraîne des modifications des performances psychomotrices.

4.8 Effets indésirables

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables suivants, signalés plus souvent pour les comprimés à libération prolongée de 10 mg/240 mg que pour le placebo lors des études cliniques, sont répertoriés par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies selon la convention suivante: très fréquent (> 1/10); fréquent (> 1/100, < 1/10); peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100); rare (> 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000); et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections psychiatriques	Fréquent	Anorexie, nervosité, somnolence, insomnie
Affections du système nerveux	Fréquent	Etourdissements, hyperkinésie
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie, palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Rhinite, épistaxis
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Sécheresse buccale
	Peu fréquent	Constipation, nausées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue

Le tableau suivant énumère d'autres effets indésirables, signalés après la mise sur le marché.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Très rare	Réactions d'hypersensibilité (telles qu'anaphylaxie, éruption cutanée, urticaire et angio-œdème)
Affections du système nerveux	Très rare	Vertiges, convulsions
Affections cardiaques	Très rare	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	Très rare	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Toux, bronchospasme
Affections hépatobiliaires	Très rare	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Alopécie
	Indéterminée	Réactions cutanées graves, telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Rétention urinaire
Troubles gastro-intestinaux	Indéterminée	Colite ischémique
Investigations	Indéterminée	Prise de poids
Affections oculaires	Indéterminée	Neuropathie optique ischémique

D'autres effets indésirables ont été signalés uniquement pour la loratadine, pendant les études cliniques et après la mise sur le marché, incluant notamment augmentation de l'appétit, éruption cutanée et gastrite.

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:

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles Madou

Site Internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptomatologie d'un surdosage

Les symptômes d'un surdosage sont principalement de nature sympathomimétique, à l'exception d'une légère sédation qui peut être provoquée par la loratadine à des doses largement supérieures à la dose recommandée. Les symptômes peuvent varier d'une dépression du système nerveux central (sédation, apnée, diminution de la vigilance mentale, cyanose, coma, collapsus cardiovasculaire) à une stimulation du système nerveux central (insomnie, hallucinations, tremblements, convulsions) avec issue fatale possible. D'autres symptômes peuvent être observés: céphalées, anxiété, difficultés à la miction, faiblesse ou tension musculaire, euphorie, excitation, insuffisance respiratoire, arythmies cardiaques, tachycardie, palpitations, soif, transpiration, nausées, vomissements, douleur précordiale, vertiges, acouphène, ataxie, vision trouble et hypertension ou hypotension. La stimulation du système nerveux central peut survenir en particulier chez l'enfant, de même que les symptômes atropiniques (bouche sèche, pupilles fixes et dilatées, rougeurs, hyperthermie et symptômes gastro-intestinaux). Certaines personnes peuvent présenter une psychose toxique avec des idées délirantes et des hallucinations.

Prise en charge d'un surdosage

En cas de surdosage, instituez immédiatement un traitement symptomatique et de soutien, et continuez aussi longtemps que nécessaire. Du charbon activé en suspension dans l'eau peut éventuellement être administré pour adsorber la substance active restant dans l'estomac. Effectuez un lavage gastrique avec une solution saline physiologique, en particulier chez l'enfant. Chez l'adulte, l'eau du robinet peut être utilisée. Otez le plus possible de la quantité administrée avant l'instillation suivante. La loratadine n'est pas éliminée par hémodialyse et on ne sait pas si la loratadine peut être éliminée par dialyse péritonéale. Le (/la) patient(e) doit rester sous surveillance médicale après le traitement d'urgence.

Le traitement du surdosage par pseudoéphédrine est symptomatique et de soutien. Les stimulants (analeptiques) ne doivent pas être utilisés. L'hypertension peut être contrôlée par un agent alpha-bloquant et la tachycardie par un bêta-bloquant. Les barbituriques à courte durée d'action, le diazépam, ou le paralaldéhyde peuvent être administrés pour contrôler les convulsions. En cas d'hyperpyrexie, surtout chez l'enfant, un traitement avec des bains tièdes à l'éponge ou une couverture hypothermique peut être requis. En cas d'apnée, les patients devront être placés sous assistance respiratoire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antihistaminique - antagoniste H₁, code ATC: R06AX13.

Classe pharmacothérapeutique: groupe des décongestionnants nasaux à usage systémique, code ATC: R01BA52.

Mécanisme d'action

La loratadine est un antihistaminique tricyclique agissant sélectivement sur les récepteurs H₁ périphériques.

Le sulfate de pseudoéphédrine (sulfate de d-isoéphédrine) est un agent sympathomimétique ayant une activité principalement α -mimétique plutôt que β -mimétique. Le sulfate de pseudoéphédrine assure, après administration orale, un effet décongestionnant nasal en raison de son action vasoconstrictive. Il a un effet sympathomimétique indirect principalement par le biais de la libération de médiateurs adrénergiques qu'il induit à partir des terminaisons nerveuses post-ganglionnaires.

Effets pharmacodynamiques

La pharmacodynamique de Clarinase Once Daily comprimés est directement liée à celle de ses composants.

La loratadine n'exerce pas d'effet sédatif ou anticholinergique significatif dans la majeure partie de la population lorsqu'elle est utilisée à la dose recommandée.

Lors de traitements au long cours, il n'a pas été observé de modifications cliniquement significatives des fonctions vitales, des paramètres biologiques, de l'examen clinique ou des tracés électrocardiographiques.

La loratadine n'a pas d'action significative au niveau des récepteurs H₂. Elle n'inhibe pas la capture de la noradrénaline et n'a pratiquement aucune influence sur les fonctions cardiovasculaires ou sur l'activité pacemaker intrinsèque.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

\square Loratadine

Absorption

La loratadine est rapidement et bien absorbée. L'ingestion concomitante d'aliments peut légèrement retarder l'absorption de la loratadine, mais sans influencer son effet clinique. La biodisponibilité de la loratadine et du métabolite actif est proportionnelle à la dose.

Au cours d'essais cliniques contrôlés, une augmentation des concentrations plasmatiques de loratadine a été rapportée lors de l'administration simultanée de kétoconazole, d'érythromycine ou de cimétidine, mais sans conséquence clinique significative (ni modification des tracés ECG).

Distribution

La liaison de la loratadine aux protéines circulantes est importante (97 % à 99 %), alors que celle de son métabolite principal desloratadine (DL) est plus faible (73 % à 76 %).

Chez les volontaires sains, les demi-vies de distribution de la loratadine et de son métabolite actif sont respectivement d'environ 1 et 2 heures.

Biotransformation

Après administration orale, la loratadine subit un important métabolisme de premier passage, par métabolisation essentiellement par les CYP3A4 et CYP2D6. Le principal métabolite, la desloratadine (DL), est pharmacologiquement actif et responsable en grande partie de l'effet clinique. Les concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) de loratadine et de la DL sont atteintes respectivement entre 1-1,5 heure et 1,5-3,7 heures après l'administration.

Élimination

Approximativement 40 % de la dose est excrétée dans les urines et 42 % dans les fèces sur une période de 10 jours et principalement sous forme de métabolites conjugués.

Approximativement 27 % de la dose est éliminée dans les urines pendant les premières 24 heures. Moins de 1 % de la substance active est excrétée sous la forme active inchangée, à savoir loratadine ou DL.

La demi-vie principale d'élimination est de 8,4 heures (fourchette de 3 à 20 heures) pour la loratadine et de 28 heures (fourchette de 8,8 à 92 heures) pour le métabolite actif.

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, l'aire sous la courbe (ASC) et les pics des concentrations plasmatiques (C_{max}) de la loratadine et de son métabolite ont été plus élevés que les paramètres retrouvés chez les patients ayant une fonction rénale normale. Les demi-vies moyennes d'élimination de la loratadine et de son métabolite n'étaient pas significativement différentes de celles observées chez les sujets normaux. L'hémodialyse n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la loratadine et de son métabolite actif chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique.

Insuffisance hépatique

Chez des patients présentant une atteinte hépatique chronique d'origine éthylique, l'ASC et les pics de concentrations plasmatiques (C_{max}) de la loratadine observés ont été doublés, alors que le profil pharmacocinétique du métabolite actif n'était pas significativement modifié par rapport à celui des patients ayant une fonction hépatique normale. Les demi-vies d'élimination de la loratadine et de son métabolite étaient de 24 heures et de 37 heures respectivement et elles augmentaient parallèlement à la sévérité de l'atteinte hépatique.

Patients âgés

Le profil pharmacocinétique de la loratadine et de ses métabolites est comparable chez les volontaires sains adultes et âgés.

□ Sulfate de pseudoéphédrine

Absorption

Après administration orale, le sulfate de pseudoéphédrine est rapidement et complètement absorbé. Un effet apparaît dans les 30 minutes et une dose de 60 mg exerce un effet décongestionnant pendant 4 à 6 heures.

L'ingestion concomitante de nourriture peut augmenter la quantité de loratadine absorbée, mais sans effet cliniquement significatif. Ce phénomène n'est pas observé avec la pseudoéphédrine.

Distribution

La pseudoéphédrine semble traverser le placenta et la barrière hémato-encéphalique.

La substance active est excrétée dans le lait maternel chez les femmes allaitant.

Biotransformation

Le sulfate de pseudoéphédrine subit un métabolisme hépatique incomplet par N-déméthylation formant un métabolite inactif.

Élimination

Chez l'homme, la demi-vie d'élimination, à un pH urinaire approximatif de 6, se situe dans une fourchette de 5 à 8 heures. La substance active et son métabolite sont excrétés dans l'urine, 55-75 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée. L'excrétion est accélérée et la durée d'action est diminuée à un pH urinaire acide (pH 5). L'alcalinisation de l'urine peut entraîner une résorption partielle.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques pour la loratadine ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme au vu des études conventionnelles de tolérance, de pharmacologie, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogénèse.

Toxicité de l'association: lors des études en doses aiguës et multiples, l'association loratadine/sulfate de pseudoéphédrine a présenté une faible toxicité. L'association n'a pas été plus toxique que chacun de ses composants pris individuellement, et les effets observés étaient généralement liés à la pseudoéphédrine.

Au cours des études de fonction de reproduction réalisées avec la loratadine, il n'a pas été observé d'effet tératogène. Cependant, une parturition plus longue et une moindre viabilité de la descendance ont été observées chez le rat à des concentrations plasmatiques (ASC) 10 fois supérieures à celles utilisées en clinique.

Au cours d'études de toxicité sur la reproduction réalisée avec l'association loratadine/pseudoéphédrine, il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène lorsqu'elle a été administrée par voie orale au rat à des doses atteignant 150 mg/kg/jour (soit 30 fois la dose clinique proposée) et au lapin à des doses atteignant 120 mg/kg/jour (soit 24 fois la dose clinique proposée).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau:

Hypromellose 2208 (E464)

Ethylcellulose (E462)

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté (E341)

Povidone (E1201)

Dioxyde de silice (E551)

Stéarate de magnésium

Enrobage:

Macrogol 3350

Hypromellose 2910 (E464)

OPASPRAY blanc K-1-7000 (contient dioxyde de titane E171, hydroxypropylcellulose E463)

Saccharose

Macrogol 400

Cire de carnauba (E903)

Cire d'abeille blanche (E901)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes constituées d'un film de 20 microns d'aluminium et un film clair, transparent de polyvinylchloride/polychlorotrifluoroethylene, PVC/PCTFE.

Emballages contenant 1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Bayer SA-NV
Jan Mommaertslaan 14
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE175375

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

- A. Date de première autorisation: 11 juin 1996
- B. Date de renouvellement de l'autorisation: 8 novembre 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 11/2022