

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TIGREAT 2,5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Frovatriptan	2,50 mg
<i>sous forme de succinate de frovatriptan monohydraté</i>	3,91 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipients : lactose

Chaque comprimé renferme environ 100 mg de lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe, marqué d'un « m » sur une face et de « 2,5 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine avec ou sans aura.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le comprimé de frovatriptan doit être pris aussi précocement que possible après le début d'une crise de céphalée migraineuse, mais il est efficace lorsqu'il est pris à un stade ultérieur.

Le comprimé de frovatriptan ne doit pas être utilisé en prophylaxie.

Le comprimé de frovatriptan doit être avalé entier avec de l'eau.

Si un patient n'est pas soulagé après la première dose de frovatriptan, une seconde dose ne doit pas être prise lors de la même crise car aucun avantage n'a été démontré.

Le frovatriptan pourra être utilisé pour les crises de migraine suivantes.

Adulte (de 18 à 65 ans) :

La dose recommandée est de un comprimé à 2,5 mg de frovatriptan.

Si les symptômes de la migraine réapparaissent après une amélioration initiale, un deuxième comprimé peut être pris, à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les deux doses.

La dose totale ne doit pas dépasser 2 comprimés à 2,5 mg par 24 heures.

Enfant et adolescent (de moins de 18 ans) :

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du frovatriptan chez les enfants et les adolescents. De ce fait, son utilisation dans cette classe d'âge n'est pas recommandée.

Patient âgé (de plus de 65 ans) :

Les données chez les sujets de plus de 65 ans sous frovatriptan restent limitées. Par conséquent, son utilisation chez cette catégorie de patients ne peut pas être recommandée.

Insuffisant rénal :

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2) chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisant hépatique :

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2) chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation de frovatriptan est contre-indiquée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (voir rubrique 4.3).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au frovatriptan ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'infarctus du myocarde, pathologie cardiaque ischémique, vasospasme coronarien (angor de Prinzmetal), pathologie vasculaire périphérique, patients présentant des symptômes de pathologie cardiaque ischémique ou des signes cliniques compatibles avec une pathologie cardiaque ischémique.
- Hypertension artérielle modérée ou sévère, hypertension légère non contrôlée.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).
- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).
- Administration concomitante de frovatriptan avec l'ergotamine, les dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) ou d'autres agonistes des récepteurs à la 5-hydroxytryptamine (5-HT₁).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le frovatriptan ne doit être utilisé qu'après avoir établi un diagnostic certain de migraine.

Le frovatriptan n'est pas indiqué dans le traitement des migraines hémiplégiques, basilaires ou ophthalmoplégiques.

Comme avec les autres traitements de la crise de migraine, avant de traiter les céphalées des patients sans diagnostic antérieur de migraine ou des patients migraineux présentant des symptômes atypiques, il est nécessaire d'exclure d'autres pathologies neurologiques potentiellement graves. Il faut noter que les migraineux peuvent présenter un risque accru de survenue de certains événements vasculaires cérébraux (par exemple : AVC ou AIT).

La sécurité et l'efficacité du frovatriptan au cours de la phase d'aura, avant le début de la céphalée migraineuse, reste encore à établir.

Comme avec les autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, le frovatriptan ne doit pas être administré aux patients ayant des facteurs de risque de maladie cardiaque ischémique, y compris les gros fumeurs ou les patients utilisant des thérapies de substitution à base de nicotine, sans un bilan cardiovasculaire préalable (voir rubrique 4.3). Une attention particulière doit être portée aux femmes ménopausées et aux hommes de plus de 40 ans présentant ces facteurs de risque.

Cependant, ce bilan peut ne pas identifier tous les patients qui ont une maladie cardio-vasculaire et, dans de très rares cas, des événements cardiaques graves sont survenus chez des patients sans maladie cardio-vasculaire sous-jacente lors de la prise d'agonistes 5-HT₁.

Après administration, la prise de frovatriptan peut être associée à des symptômes transitoires comprenant des douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression pouvant être intense et pouvant s'étendre au niveau de la gorge (voir rubrique 4.8).

Si la symptomatologie évoque une ischémie cardiaque, il ne faut pas prendre de doses supplémentaires de frovatriptan et des explorations appropriées devront être réalisées.

Il est recommandé d'attendre 24 heures après administration de frovatriptan pour administrer un produit à base d'ergotamine. Un délai d'au moins 24 heures doit être respecté après l'administration d'un médicament contenant de l'ergotamine avant de donner du frovatriptan (voir rubrique 4.3 et 4.5).

En cas d'utilisation trop rapprochée (utilisation répétée sur plusieurs jours consécutifs correspondant à une mauvaise utilisation du produit) le produit peut s'accumuler entraînant ainsi une augmentation des effets indésirables.

L'utilisation prolongée d'un traitement antalgique pour traiter les céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Dans ces cas ou en cas de suspicion, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux (CAM) doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière d'un traitement antimigraineux.

La dose recommandée de frovatriptan ne doit pas être dépassée.

Ce médicament contient du lactose, par conséquent les patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase (Lapp) ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

La fréquence des effets indésirables peut être augmentée par l'association de triptans à des préparations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

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

Associations contre-indiquées

+ Vasoconstricteurs alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine et dérivés de l'ergotamine - y compris le méthysergide) et autres agonistes des récepteurs 5-HT_{1D}

Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire par addition d'effets vasoconstricteurs en cas d'association au cours d'une même crise (voir rubrique 4.3).

Les effets peuvent être additifs. Il est conseillé d'attendre au moins 24 heures après l'utilisation de médicaments contenant de l'ergotamine, avant l'administration du frovatriptan. De même, il est conseillé d'attendre 24 heures après l'utilisation du frovatriptan avant l'administration d'un médicament contenant de l'ergotamine (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ IMAO

Bien que le frovatriptan ne soit pas métabolisé par la MAO-A, un risque potentiel de syndrome sérotoninergique ou d'hypertension ne peut être exclu (voir rubrique 5.2).

Associations à prendre en compte

+ Antidépresseurs sérotoninergiques purs (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline)

Risque potentiel d'hypertension artérielle, de vasoconstriction coronaire ou de syndrome sérotoninergique.

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

+ Méthylergométrine

Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

+ Fluvoxamine

La fluvoxamine est un puissant inhibiteur du cytochrome CYP1A2 et il a été démontré qu'elle augmentait le taux plasmatique de frovatriptan de 27 à 49 %.

+ Contraceptifs oraux

Chez les femmes prenant un contraceptif oral la concentration en frovatriptan est plus élevée de 30 % que chez les femmes sans contraceptif oral. Aucune augmentation de l'incidence d'effet indésirable n'a été rapportée.

+ millepertuis (voie orale)

Comme avec les autres triptans, le risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique être augmenté.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité du frovatriptan chez la femme enceinte n'a pas été établie.

Des études chez l'animal ont montré une toxicité de la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque chez l'homme n'est pas connu. Le frovatriptan ne doit pas être utilisé au cours d'une grossesse à moins d'une nécessité clairement définie.

Allaitement

Chez la rate allaitante, le frovatriptan et/ou ses métabolites apparentés sont excrétés dans le lait, la concentration maximale dans le lait étant quatre fois supérieure à celle maximale relevée dans le sang. Bien qu'il ne soit pas connu si le frovatriptan et/ou ses métabolites apparentés passent dans le lait maternel, l'administration de frovatriptan chez les femmes qui allaitent n'est pas recommandée, à moins d'une nécessité clairement définie. Dans ce cas, un délai de 24 heures doit être observé.

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

Aucune étude concernant l'effet du frovatriptan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La migraine ou le traitement par frovatriptan peut entraîner une somnolence.

Les patients doivent être conseillés d'évaluer leur facilité à réaliser des tâches complexes telles que conduire un véhicule au cours d'une crise de migraine et suite à l'administration de frovatriptan.

4.8. Effets indésirables

Le frovatriptan, à la dose recommandée de 2,5 mg, a été administré à plus de 2700 patients et les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés (<10%) sont étourdissement, fatigue, paresthésie, céphalée et bouffée de chaleur. Les effets indésirables sous frovatriptan rapportés dans les essais cliniques étaient transitoires, généralement légers à modérés et à résolution spontanée. Certains symptômes rapportés comme effets indésirables peuvent être considérés comme des symptômes associés à la migraine.

Le tableau ci-dessous montre l'ensemble des réactions indésirables considérées comme étant en relation avec la prise de frovatriptan 2,5 mg, ayant montré une incidence plus élevée par rapport au placebo dans les 4 essais cliniques contrôlés versus placebo.

Les effets sont listés par ordre décroissant d'incidence et par système.

Système Organe	Très fréquent > 1/10	Fréquent ≥ 1/100 < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 < 1/100	Rare ≥ 1/10000 < 1/1000	Très rare ≤ 1/10000	Inconnu
Affections hématologiques et du système lymphatique				Lymphadénopathie		
Affections métaboliques et nutritionnelles			Déshydratation	Hypoglycémie		
Affections psychiatriques			Anxiété, insomnie, confusion, nervosité, agitation, dépression, dépersonnalisation	Cauchemars, troubles de la personnalité		
Affections du système nerveux		Étourdissement, paresthésies, céphalées, somnolence, dysesthésies, hypoesthésie	Dysgueusie, tremblements, troubles de l'attention, léthargie, hyperesthésie, sédation, vertiges, contractions musculaires involontaires	Hypertonie, amnésie, hypotonie, hyporéflexie, troubles du mouvement		
Affections oculaires		Troubles de la vision	Douleur oculaire, irritation oculaire, photophobie	Cécité nocturne		
Affections auditives et du labyrinthe			Acouphène, douleur auriculaire	Gêne auriculaire, troubles de l'audition, prurit auriculaire, hyperacousie		

Affections cardiaques			Palpitation, tachycardie	Bradycardie		
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur	Extrémités froides, hypertension			
Affections respiratoires et du médiastin		Sensation de constriction du pharynx	Rhinite, sinusite, douleur pharyngolaryngée	Epitaxis, hoquet, hyperventilation, troubles respiratoires, irritation de la gorge		
Affections gastro-intestinales		Nausée, sécheresse buccale, dyspepsie, douleur abdominale	Diarrhée, dysphagie, flatulence, gêne gastrique, ballonnement	constipation, éructation, reflux gastro-oesophagien, syndrome du colon irritable, lèvres boursoufflées, douleur de la lèvre, ampoules de la muqueuse buccale, ulcère gastro-duodéal, douleur des glandes salivaires, stomatite, douleur dentaire		
Affections cutanées et du tissu sous-cutané		Hyperhydrose,	Prurit	Erythème, piloérection, purpura, urticaire		
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Raideur musculaire, douleur musculo-squelettique, douleur aux extrémités, douleur dorsale, arthralgie			
Affections rénales et troubles urinaires			Pollakiurie, polyurie	Nycturie, douleur rénale		
Affections du système reproducteur				Hypersensibilité mammaire		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, gêne thoracique	Douleur thoracique, sensation de chaleur, sensation de température anormale, douleurs, asthénie, soif, manque d'énergie, hyperactivité, malaise	Fièvre		
Investigations				Bilirubinémie, hypocalcémie, anomalie des tests urinaires		
Accidents et empoisonnement				Morsure		

Dans deux études cliniques long-terme, les effets indésirables observés n'ont pas été différents de ceux cités dans la liste ci-dessus.

Après la commercialisation des cas de réactions d'hypersensibilité de fréquence inconnue, incluant des réactions cutanées et d'anaphylaxies, ont été rapportés.

4.9. Surdosage

Il y a aucune expérience limitée de surdosage clinique avec le frovatriptan. La dose orale unique maximale de frovatriptan administrée à des patients des deux sexes souffrant de migraine a été de 40 mg (16 fois la dose clinique recommandée de 2,5 mg) et la dose unique maximale administrée à des sujets sains de sexe masculin, a été de 100 mg (40 fois la dose clinique recommandée). Les deux cas n'ont pas été associés à des effets indésirables autres que ceux cités dans la rubrique 4.8. Cependant, après mise sur le marché un cas grave de spasme coronarien a été rapporté après la prise de 4 fois la dose recommandée de frovatriptan pendant trois jours consécutifs, chez un patient traité par antidépresseur tricycliques comme traitement de fond pour la migraine. Le patient a bien récupéré.

Il n'existe pas d'antidote spécifique au frovatriptan. La demi-vie d'élimination terminale du frovatriptan est d'environ 26 heures (voir rubrique 5.2).

On ne connaît pas les effets de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations plasmatiques du frovatriptan.

Traitement :

En cas de surdosage avec le frovatriptan, le patient doit être mis sous surveillance pendant au moins 48 heures et tout traitement symptomatique standard doit être administré comme nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₁.

Code ATC : N02CC

(N : système nerveux central)

Le frovatriptan est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT. Il présente une forte affinité pour les sites de liaison 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} dans des dosages radioligands et présente des effets agonistes puissants sur les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} dans des biodosages fonctionnels.

Il présente une sélectivité importante pour les récepteurs 5-HT_{1B/1D} et pas d'affinité significative pour les récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆, α -adrénergiques ou histaminergiques.

Le frovatriptan n'a pas d'affinité significative pour les sites de liaison des benzodiazépines.

Le frovatriptan semble agir de manière sélective sur les artères intracrâniennes extracérébrales pour en inhiber la dilatation excessive lors de la crise de migraine. A des concentrations similaires de celles obtenues chez l'homme, le frovatriptan a induit une constriction des artères cérébrales humaines isolées, avec peu, voire pas d'effet sur les artères coronaires humaines isolées.

L'efficacité du frovatriptan dans le traitement de la crise de migraine et des symptômes associés a été étudiée lors de trois études cliniques multicentriques sous contrôle placebo.

Dans ces études, l'efficacité du frovatriptan 2,5 mg a été significativement supérieure au placebo en termes d'amélioration de la céphalée à 2 et 4 heures après l'administration du produit et en termes de première réponse. Le soulagement de la douleur (passage d'une céphalée d'intensité sévère à modérée à une céphalée d'intensité légère à absente) après 2 heures était de 37-46% avec le frovatriptan et de 21-27% avec le placebo.

La disparition complète de la douleur à 2 heures était de 9-14% avec le frovatriptan et de 2-3% avec le placebo. L'efficacité maximale du frovatriptan est atteinte en 4 heures.

Dans une étude clinique comparant le frovatriptan 2,5 mg avec le sumatriptan 100 mg, l'efficacité du frovatriptan 2,5 mg a été légèrement inférieure à celle du sumatriptan 100 mg à 2 heures et à 4 heures. La fréquence des événements indésirables a été légèrement inférieure avec le frovatriptan 2,5 mg par rapport au sumatriptan 100 mg. Aucune étude comparant le frovatriptan 2,5 mg au sumatriptan 50 mg n'a été réalisée.

Chez les personnes âgées en bonne santé, de faibles changements transitoires de la pression artérielle systolique (au sein de valeurs normales) ont été observés chez certains sujets, suite à une dose orale unique de frovatriptan à 2,5 mg.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration à des sujets sains d'une dose orale unique de frovatriptan à 2,5 mg, la concentration moyenne maximale déterminée sur sang total (concentration sanguine) en frovatriptan (C_{max}), est atteinte entre 2 et 4 heures, elle était de 4,2 ng/ml chez les hommes et 7,0 ng/ml chez les femmes. La moyenne de l'aire sous courbe (AUC) a été de 42,9 et 94,0 ng.h/ml respectivement chez les hommes et les femmes.

La biodisponibilité orale a été de 22 % chez les hommes et 30 % chez les femmes. Les pharmacocinétiques du frovatriptan étaient identiques entre des sujets sains et des migraineux et il n'existait pas de différence sur les paramètres pharmacocinétiques chez les patients au cours d'une crise de migraine et entre les crises de migraine.

Le frovatriptan présente généralement une pharmacocinétique linéaire pour tout l'éventail posologique utilisé au cours des études cliniques (de 1 mg à 40 mg).

L'alimentation n'a aucun effet significatif sur la biodisponibilité du frovatriptan, mais allonge légèrement le t_{max} d'environ 1 heure.

Distribution

Le volume de distribution (à l'état d'équilibre) du frovatriptan, suite à l'administration intraveineuse de 0,8 mg, a été de 4,2 l/kg chez les hommes et 3,0 l/kg chez les femmes.

La liaison du frovatriptan aux protéines plasmatiques est faible (environ 15 %). La liaison réversible aux globules rouges au point d'équilibre est d'environ 60 %, sans différence entre les hommes et les femmes. Le sang : le ratio plasmatique était environ 2 :1 à l'équilibre.

Métabolisme

Suite à l'administration orale de 2,5 mg de frovatriptan radiomarqué à des sujets sains, 32 % de la dose a été retrouvée dans les urines, et 62 % dans les matières fécales. Les composés radiomarqués excrétés dans les urines consistaient en du frovatriptan inchangé, en hydroxyl frovatriptan, en N-acétyl frovatriptan N-déméthylé, en N-acétyl hydroxyl frovatriptan N-déméthylé, et en frovatriptan N-déméthylé, avec d'autres métabolites de moindre importance. Le frovatriptan N-déméthylé présente une affinité environ 3 fois moindre pour les récepteurs 5-HT₁ que le frovatriptan. Le N-acétyl frovatriptan N-déméthylé a une affinité négligeable sur les récepteurs 5-HT₁. L'activité des autres métabolites n'a pas été étudiée.

Les résultats des études *in vitro* ont montré que le cytochrome P450 1A2 est la principale enzyme impliquée dans le métabolisme du frovatriptan. Le frovatriptan n'inhibe ou n'induit pas le cytochrome CYP1A2 *in vitro*.

Le frovatriptan n'est pas un inhibiteur des enzymes monoamine oxydase (MAO) ni des isoenzymes du cytochrome P450 et ainsi possède un faible pouvoir dans les interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5). Le frovatriptan n'est pas un substrat pour la MAO.

Élimination

L'élimination du frovatriptan est biphasique avec une phase de distribution dominante entre 2 et 6 heures. La clairance totale moyenne a été respectivement de 216 et de 132 ml/min chez les hommes et chez les femmes. La clairance rénale a atteint 38 % (82 ml/min) de la clairance totale chez les hommes et 49 % (65 ml/min) chez les femmes. La demi-vie d'élimination terminale est de l'ordre de 26 heures, indépendamment du sexe, alors que la phase d'élimination terminale seule devient dominante après environ 12 heures.

Sexe

L'AUC et la C_{max} du frovatriptan sont plus faibles (approximativement de 50 %) chez les sujets de sexe masculin que chez les sujets de sexe féminin. Cela est dû au moins en partie, à l'utilisation concomitante de contraceptifs oraux. En se basant sur les données d'efficacité et sécurité cliniques obtenues avec une dose de 2,5 mg de frovatriptan, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du sexe (voir rubrique 4.2.).

Personnes âgées

Chez les sujets âgés en bonne santé (de 65 à 77 ans), l'AUC est augmentée de 73 % chez les sujets de sexe masculin et de 22 % chez les sujets de sexe féminin, par rapport aux sujets jeunes (de 18 à 37 ans). Il n'y a pas de différence de t_{max} ou t_{1/2} entre les deux types de population (voir rubrique 4.2).

Insuffisants rénaux

L'exposition systémique au frovatriptan ainsi que la demi-vie d'élimination n'est pas significativement différente chez les sujets de sexe masculin et de sexe féminin souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine 16-73 ml/min), par rapport à celle des sujets sains.

Insuffisants hépatiques

Suite à l'administration orale de frovatriptan à des sujets de sexe masculin et féminin entre 44 et 57 ans, souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B Child-Pugh), les concentrations sanguines moyennes en frovatriptan sont restées dans les limites observées chez les personnes jeunes et âgées en bonne santé. Le frovatriptan n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave (voir rubrique 4.3).

5.3. Données de sécurité préclinique

Au cours des études de toxicité en administration unique et répétée, des effets précliniques n'ont été observés qu'à des taux d'exposition suffisamment élevés par rapport à l'exposition maximale chez l'homme.

Une batterie standard de tests de génotoxicité n'a pas montré de potentiel génotoxique cliniquement significatif du frovatriptan. Le frovatriptan est foetotoxique chez les rats, mais chez les lapins la foetotoxicité n'a été observée que pour des doses maternelles toxiques.

Il n'a pas été montré d'effet carcinogène au cours des études standard de carcinogénicité et au cours des études sur souris p53 (+/-) à des doses considérablement plus élevées que celles anticipées chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : Lactose anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, carboxyméthylamidon sodique (type A), silice colloïdale anhydre.

Pelliculage : OPADRY blanc : dioxyde de titane (E171), lactose anhydre, hypromellose (E464), macrogol 3000, triacétine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Plaquette thermoformée : 3 ans.

Flacon : 2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +30° C.

Plaquette thermoformée : à conserver dans l'emballage extérieur.

Flacon : conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1, 2, 3, 4, 6 et 12 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/ACLAR/Aluminium)

30 comprimés en flacon (PE) avec fermeture de sécurité enfant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG SA

1, AVENUE DE LA GARE

1611 LUXEMBOURG

LUXEMBOURG

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

- 357 553-4 ou 34009 357 553 4 6 : 2 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/ACLAR/Aluminium)
- 357 554-0 ou 34009 357 554 0 7 : 6 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/ACLAR/Aluminium)
- 361 564-7 ou 34009 361 564 7 0 : 12 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/ACLAR/Aluminium)
- 357 555-7 ou 34009 357 555 7 5 : 30 comprimés en flacon (PE)

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

06 juin 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Janvier 2009

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.