

MENTIONS LÉGALES

NABUCOX 500 mg, comprimé pelliculé

COMPOSITION :

Nabumétone : 500 mg pour un comprimé pelliculé.

Excipients :

Glycolate de carboxyméthylamidon sodique, laurylsulfate de sodium, méthylhydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

Pelliculage : dioxyde de titane (E171), hydroxypropylméthylcellulose, propylène glycol, saccharine sodique, arôme caramel.

DONNEES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques :

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du principal métabolite de la nabumétone, l'acide 6-méthoxy-2-naphtyl acétique (6 MNA), de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponible. Elles sont limitées à :

- Traitement symptomatique au long cours :
 - des rhumatismes inflammatoires chroniques notamment polyarthrite rhumatoïde,
 - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses notamment coxarthroses et gonarthroses.
- Traitement symptomatique de courte durée de poussées aiguës d'arthroses.

Posologie et mode d'administration :

Adulte :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

La posologie quotidienne est de 1 g (en 1 à 2 prises) à 2 g (en 2 prises) par jour, en fonction de la réponse clinique. CTJ : 0,42 à 0,83 €.

Ne pas dépasser la posologie de 2 g par jour.

Sujet âgé :

En raison d'une possible augmentation des taux sériques chez ces sujets, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 1 gramme par jour.

Insuffisance rénale :

En cas de clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min, il est souhaitable d'exercer une surveillance plus attentive et d'adapter la posologie en conséquence.

Par contre, en cas de clairance de la créatinine > 30 ml/min, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie, il est néanmoins recommandé de débiter le traitement par la posologie la plus faible et de l'augmenter progressivement en fonction de la réponse individuelle du patient en surveillant plus particulièrement les sujets âgés.

Mode d'emploi :

Comprimés pelliculés: à avaler entiers, sans être croqués ni mâchés, avec un peu d'eau.

La prise de nabumétone peut avoir lieu indifféremment avec de la nourriture ou à distance d'un repas.

Contre-indications :

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique « Grossesse et allaitement »),
- antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de nabumétone ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique,
- antécédents d'allergie aux autres constituants du comprimé,
- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,
- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrents (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),
- insuffisance hépato-cellulaire sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère,
- en l'absence de données suffisantes, la nabumétone ne doit pas être administrée chez l'enfant de moins de 15 ans.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en cas d'association avec (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») :

- les anticoagulants oraux,
- d'autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses),
- l'héparine,
- le lithium,
- le méthotrexate à partir de 20 mg/semaine,
- le pemetrexed.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Mises en garde spéciales :

L'utilisation concomitante de NABUCOX 500 mg, comprimé pelliculé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (voir rubrique « Contre-indications »).

Sujet âgé :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforation pouvant être fatales (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » et ci-dessous). Il est conseillé de ne pas dépasser la dose de 1 g par jour.

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique « Contre-indications ») ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement

doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant NABUCOX 500 mg, comprimé pelliculé, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique « Effets indésirables »).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour la nabumétone.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par la nabumétone qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique « Effets indésirables »).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. NABUCOX 500 mg, comprimé pelliculé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants:

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que: IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydro-sodée :

Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémants (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

Précautions d'emploi :

La nabumétone, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

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

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie: les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.

L'administration simultanée de nabumétone avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

Associations déconseillées :

+ Autres AINS :

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) :

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Anticoagulants oraux :

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) :

Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Lithium :

Augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si nécessaire, surveiller étroitement la lithiémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'anti-inflammatoire non stéroïdien.

+ Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine) :

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml / min et 80 ml / min) :

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade; surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Méthotrexate (utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine) :

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Ciclosporine :

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

+ Tacrolimus :

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) :

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

Associations à prendre en compte :

+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) :

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) :

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

+ Anti-agrégants plaquettaires et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :

Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

+ Héparines non fractionnées et héparines de bas poids moléculaires et apparentés (doses préventives) :

Augmentation du risque hémorragique.

+ Bêta-bloquants (sauf esmolol) :

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

+ Déférasirox :

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

Grossesse et allaitement :

Grossesse :

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Au cours du 3^{ème} trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer:

- le fœtus à
 - une toxicité cardio-pulmonaire (hypertension pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel),
 - un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligohydramnios.
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.

En conséquence, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse.

En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6^{ème} mois.

Allaitement :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

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

Il est conseillé de prévenir les conducteurs de véhicule ou utilisateurs de machine de la survenue possible de vertiges en début de traitement.

Effets indésirables :

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Effets gastro-intestinaux :

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé, (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérate, douleur abdominale, melæna, hématurie, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Effets cardiovasculaires :

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Rarement ont été rapportés: élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.

Réactions cutanées :

Très rarement des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

Ont également été rapportées: rash, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, prurit, purpura.

Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés.

Effets rénaux :

- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA: des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Effets sur le système nerveux central :

Possibilité de céphalées, vertiges, troubles du sommeil.

Réactions d'hypersensibilité :

- respiratoires: possibilité de survenue de crise d'asthme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres AINS,
- générales: possibilité de survenue d'œdème de Quincke.

Effets hématologiques :

La nabumétone est susceptible d'entraîner des anémies, des perturbations de la lignée blanche (leucopénie) et des thrombopénies.

Effets hépatiques :

Des élévations des enzymes hépatiques, le plus souvent transitoires et réversibles ont été observées. Des atteintes hépatiques plus sévères (ictère, hépatites graves ou fatales) ont été très rarement rapportées.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance www.ansm.sante.fr.

Surdosage :

Il n'y a pas d'antidote spécifique.

La nabumétone et son métabolite actif (6 MNA) ne sont pas dialysables.

Traitement à prévoir en cas de surdosage: lavage gastrique avec traitement symptomatique approprié.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

Propriétés pharmacodynamiques :

ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROIDIEN.

(M: système locomoteur).

La nabumétone est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe de naphtylalkalones, de l'ensemble des dérivés de l'acide arylcarboxylique.

- Activité anti-inflammatoire,
- activité antalgique,
- activité antipyrétique,
- activité inhibitrice des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption :

La nabumétone est bien résorbée après administration orale.

Sa biodisponibilité est de l'ordre de 80 %. Après absorption, elle subit un effet de premier passage hépatique et se transforme rapidement et quasi totalement en acide 6-méthoxy-2-naphtylacétique (6 MNA), principal métabolite actif, dont la concentration maximum est atteinte en 6 heures en moyenne.

La résorption digestive de la nabumétone n'est influencée ni par la prise de nourriture, ni par celle d'hydroxyde d'aluminium, de salicylés et de paracétamol. Elle est augmentée avec la prise concomitante de lait. Des taux sanguins soutenus du principal métabolite actif, le 6 MNA, ont été observés avec une seule prise quotidienne de 1 g de nabumétone. Le plateau d'équilibre, selon le rythme de prise (1 ou 2 prises) est atteint en 4 à 7 jours.

Distribution :

La demi-vie d'élimination du 6 MNA, principal métabolite actif, se situe entre 20 et 24 heures. Elle n'est en principe pas modifiée chez le sujet âgé ni chez l'insuffisant rénal même atteint sévèrement (Cl 9-63 ml/min).

Le 6 MNA se distribue dans le liquide synovial avec une C_{max} qui survient environ 4 heures après le pic sérique. Chez l'animal, il passe la barrière placentaire et est excrété dans le lait.

Le 6 MNA se lie fortement aux protéines plasmatiques (99 %).

Métabolisme :

Après absorption sous forme inchangée, la nabumétone se métabolise rapidement et quasi totalement (effet de premier passage hépatique) en acide 6-méthoxy-2-naphtylacétique (6 MNA), principal métabolite actif; la molécule mère n'apparaît pas dans le plasma. D'autres métabolites sont également présents mais en quantité minime.

Aucun phénomène d'auto-induction ni d'auto-inhibition enzymatique n'a été mis en évidence.

Chez l'insuffisant hépatique, le pic plasmatique de 6 MNA est observé plus tardivement.

Excrétion :

L'excrétion des métabolites se fait sous forme conjuguée principalement par voie urinaire (80 %).

Seulement 2 % du métabolite principal, le 6 MNA, sont excrétés sous forme inchangée.

Données de sécurité préclinique :

Les anomalies toxicologiques de la nabumétone observées lors des études précliniques sont celles habituellement rencontrées avec les AINS, notamment lésions rénales et intestinales au cours des études chroniques réalisées chez le rat.

Chez le singe, aucune lésion rénale n'a été observée après un an d'administration de doses 10 fois supérieures aux doses usuelles recommandées.

Les études expérimentales n'ont pas montré de pouvoir mutagène, ni carcinogène.

DONNEES PHARMACEUTIQUES :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

TITULAIRE DE L'AMM :

Laboratoires EXPANSCIENCE

10 avenue de l'Arche
92419 Courbevoie Cedex
Tél : 01.43.34.60.00

PRESENTATIONS :

AMM n° 34009 332 711 5 2 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

Prix : 4,79 € hors honoraire de dispensation. Remb. Séc. Soc. à 65 %. Agréé aux collectivités.

Liste I.

DATE DE MISE A JOUR DE L'AMM :

Août 2014