

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ibuprofen EG 200 mg comprimés enrobés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé enrobé contient 200 mg d'ibuprofène.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés enrobés.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

*Adultes et enfants à partir de 12 ans:*

- dose initiale: 1 à 2 comprimés
- si nécessaire, 1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures avec un maximum de 2 comprimés par prise et un maximum de 6 comprimés par jour.

Chez les enfants et les adolescents, si la prise de ce produit est nécessaire pendant plus de 3 jours ou si les symptômes s'aggravent, consulter un médecin.

*Personnes âgées:*

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

Lors d'une utilisation de courte durée, si les symptômes persistent ou s'aggravent à la posologie décrite ci-dessus, il est conseillé de consulter un médecin.

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (voir rubrique 4.4).

##### Mode d'administration

Voie orale.

L'efficacité optimale pour Ibuprofen EG s'obtient lorsque le médicament est pris à jeun ou avant le repas. Aux patients présentant un estomac sensible, il est toutefois déconseillé de prendre Ibuprofen EG pendant le repas.

#### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les patients avec des antécédents de bronchospasmes, d'asthme, de rhinite ou d'urticaire associés à l'utilisation d'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS.

Les patients ayant ou ayant eu un ulcère gastrique ou duodéal ou présentant des hémorragies gastro-intestinales.

Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, rénale, de troubles sévères non-controlés de la fonction cardiaque ou insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV).

Les patients souffrant d'un lupus érythémateux systémique.

Durant les trois derniers mois de la grossesse (voir aussi rubrique 4.6).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

La prudence est de rigueur:

- chez les patients souffrant d'un lupus érythémateux systémique ou d'autres maladies du collagène similaires (voir rubrique 4.8)
- en cas d'affections gastro-intestinales et d'inflammations intestinales chroniques (colite ulcéreuse, maladie de Crohn)
- hypertension et/ou insuffisance cardiaque;
- affections rénales
- troubles de la fonction hépatique

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Une hémorragie ou une ulcération/perforation gastro-intestinale peut se développer et n'est pas forcément précédée de signes d'avertissement. Elle ne se limite pas à des patients présentant des antécédents d'affections pareilles. En cas de saignement ou d'ulcère gastro-intestinal, le traitement sera immédiatement arrêté.

Des bronchospasmes peuvent se produire chez les patients souffrant ou ayant souffert d'asthme, de rhinite chronique, de sinusite, de polypes nasaux ou d'affections allergiques.

En cas de déshydratation, il faut veiller à ce que le patient boive suffisamment.

Chez les enfants et adolescents déshydratés, il existe un risque d'insuffisance rénale.

Une surveillance médicale particulière s'impose, lorsqu'Ibuprofen EG est utilisé immédiatement après une intervention chirurgicale importante.

Lors du traitement de patients souffrant d'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique, qui sont également traités avec des diurétiques, ou après une intervention chirurgicale importante accompagnée d'une perte d'eau, un suivi méticuleux de la diurèse et de la fonction rénale doit être pris en considération.

Chez les patients âgés, le risque d'effets indésirables est plus élevé.

Le risque d'effets indésirables peut être minimalisé en utilisant la posologie efficace la plus faible durant la plus courte période possible.

Lors d'une utilisation de longue durée d'antidouleurs à doses élevées pour le traitement d'une indication non mentionnée dans cette notice, des maux de tête peuvent se produire. Ceux-ci ne seront pas traités par des doses plus élevées du médicament.

En règle générale, l'utilisation quotidienne d'antidouleurs, principalement l'association de plusieurs antidouleurs, peut affecter les reins de manière permanente, entraînant un risque d'insuffisance rénale (néphropathie analgésique).

Les patients traités à long terme feront l'objet d'un suivi au niveau des reins, du foie et du bilan hématologique.

Quelques indications suggèrent que les substances inhibant la synthèse du cyclo-oxygénase/prostaglandine pourraient avoir un effet nocif sur la fertilité féminine à cause d'un effet sur l'ovulation. Ceci est réversible à l'arrêt du traitement.

Exceptionnellement, la varicelle peut être à l'origine de complications infectieuses sévères de la peau et des tissus mous.

Jusqu'à présent, il ne peut être exclu que les AINS jouent un rôle dans l'aggravation de ces infections. Dès lors, l'utilisation de l'ibuprofène est à éviter en cas de varicelle.

#### *Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires*

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg/jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (par ex.,  $\leq 1200$  mg/jour) sont associées à un risque accru d'événements thrombotiques artériels.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), une ischémie cardiaque établie, une artériopathie périphérique et/ou un accident vasculaire cérébral ne doivent être traités avec de l'ibuprofène qu'après un examen approfondi et les doses élevées (2400 mg/jour) doivent être évitées.

Un examen approfondi doit également être mis en oeuvre avant l'instauration d'un traitement à long terme des patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme), en particulier si des doses élevées (2400 mg/jour) sont nécessaires.

Une attention particulière est requise (entretien avec le médecin ou le pharmacien) avant de commencer le traitement pour les sujets présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, au vu des cas de rétention hydrosodée, d'hypertension et d'œdème rapportés en association avec un traitement par AINS.

#### *Réactions cutanées graves*

Des réactions cutanées graves, certaines mortelles, y compris la dermatite exfoliatrice, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été rarement rapportées en association avec l'utilisation d'AINS (voir rubrique 4.8). L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant dans la majorité des cas dans le premier mois de traitement. Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés en lien avec des médicaments contenant de l'ibuprofène. L'ibuprofène devrait être arrêté dès la première apparition de signes et symptômes de réactions cutanées graves telles que des éruptions cutanées, lésions des muqueuses, ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

#### *Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente*

Ibuprofen EG peut masquer les symptômes d'une infection, ce qui peut retarder la mise en place d'un traitement adéquat et ainsi aggraver l'évolution de l'infection. C'est ce qui a été observé dans le cas de la pneumonie communautaire d'origine bactérienne et des complications bactériennes de la varicelle. Lorsque Ibuprofen EG est administré pour soulager la fièvre ou la douleur liée à l'infection, il est conseillé de surveiller l'infection. Toutefois, en cas de varicelle, il est conseillé d'éviter l'utilisation

d'Ibuprofen EG, en raison d'une exacerbation possible des complications (voir ci-dessus). En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'ils s'aggravent.

#### *Excipients*

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

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

Chez les patients utilisant l'ibuprofène en association avec les médicaments signalés ci-dessous, il faut considérer le suivi des paramètres cliniques et biologiques.

##### L'utilisation associée aux médicaments suivants est déconseillée.

- L'acide acétylsalicylique ou les autres AINS et glucocorticoïdes, pouvant augmenter le risque d'effets indésirables au niveau du tractus gastro-intestinal.
- Les anticoagulants. Les indications suggérant un renforcement de l'effet des anticoagulants oraux et une augmentation du risque de saignements sont limitées.

##### Des précautions sont à prendre en cas d'utilisation associée aux médicaments suivants.

- Acide acétylsalicylique: L'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est généralement pas recommandée en raison du potentiel accru d'effets indésirables. Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable pour l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1).
- Les antihypertenseurs et diurétiques étant donné que les AINS peuvent affaiblir l'effet de ces médicaments. Le risque d'effets rénaux est plus élevé, comme par exemple l'hyperkaliémie. Les patients doivent être encouragés de boire suffisamment.
- Le lithium. Des indications suggèrent la possibilité d'une augmentation du taux plasmatique du lithium.
- Le méthotrexate. Des indications suggèrent la possibilité d'une augmentation des taux plasmatiques du méthotrexate.
- Le tacrolimus. L'utilisation simultanée des deux médicaments augmente le risque de néphrotoxicité.
- La ciclosporine. Il existe des données limitées indiquant une interaction éventuelle pouvant augmenter le risque de néphrotoxicité.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse:

Les données relatives à la sécurité d'emploi de l'ibuprofène par les femmes enceintes sont insuffisantes. Les études chez l'animal ont démontré une toxicité reproductive. Le danger potentiel chez l'homme n'est pas connu.

À partir de la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, l'utilisation d'ibuprofène peut provoquer un oligoamnios résultant d'une dysfonction rénale fœtale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été signalés après le traitement au cours du deuxième trimestre, dont la plupart ont disparu après l'arrêt du traitement. Dès lors, durant les 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> trimestres de la grossesse, l'ibuprofène ne doit être administré qu'en cas de nécessité absolue. Dans le cas où l'ibuprofène est administré chez la femme souhaitant être enceinte ou au cours des 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> trimestres de grossesse, la dose doit être la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible.

Une surveillance prénatale de l'oligoamnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à l'ibuprofène pendant plusieurs jours à partir de la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. Le traitement avec ibuprofène doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou de constriction du canal artériel.

Durant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à:

- une toxicité cardio-pulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire);
- une dysfonction rénale (voir ci-dessus);

De plus, à la fin de la grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent être exposés à:

- un risque d'allongement du temps de saignement, par un effet antiagrégant pouvant se manifester même à très faibles doses.
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou un allongement de la durée du travail.

Par conséquent, l'ibuprofène est contre-indiqué pendant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

#### Allaitement:

L'ibuprofène et ses métabolites sont présents en faibles concentrations dans le lait maternel. À ce jour, aucun effet délétère n'a été observé sur le nourrisson. L'interruption de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire lors de traitements à court terme de la douleur et de la fièvre à la dose indiquée.

Voir rubrique 4.4 en ce qui concerne la fertilité de la femme.

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

L'utilisation d'Ibuprofen EG à court terme ne requiert aucune mesure de précaution.

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont liés à l'utilisation de courte durée de l'ibuprofène en cas de douleurs légères ou modérées et de fièvre. En cas de traitement d'autres indications ou d'utilisation à long terme, d'autres effets indésirables peuvent survenir.

#### - Affections gastro-intestinales

*Peu fréquent ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ):*

troubles gastro-intestinaux tels que dyspepsie, douleur abdominale et nausées

*Rare ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ):*

diarrhée, flatulence, constipation et vomissements

*Très rare ( $< 1/10.000$ ):*

ulcères gastroduodénaux, parfois accompagnés de saignement et de perforation

#### - Affections du système nerveux

*Peu fréquent ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ):*

céphalées

#### - Affections du rein et des voies urinaires

*Très rare ( $< 1/10.000$ ):*

une diminution de l'excrétion de l'urée et de l'œdème tout comme une insuffisance rénale aiguë peuvent se produire. Une nécrose papillaire, en particulier lors d'une utilisation prolongée, ainsi qu'une augmentation des concentrations sériques de l'urée ont été rapportées.

- Affections hépatobiliaires  
*Très rare (<1/10.000):*  
affections hépatiques, surtout en cas d'utilisation de longue durée
  
- Affections hématologiques et du système lymphatique  
*Très rare (<1/10.000):*  
affections hématopoïétiques (anémie, leucopénie, thrombocytopénie, pancytopénie, agranulocytose). Les premiers signes sont: fièvre, maux de gorge, ulcères buccaux superficiels, symptômes de type grippal, symptômes d'épuisement, saignement nasal et saignement cutané.
  
- Affections de la peau et des tissus sous-cutanés  
*Très rare (<1/10.000):*  
des formes sévères de réactions cutanées telles qu'érythème polymorphe peuvent se produire. Des infections cutanées sévères et des complications des tissus mous se développent exceptionnellement lors de la varicelle.  
*Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):*  
Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), réactions de photosensibilité.
  
- Affections du système immunitaire  
*Très rare (<1/10.000):*  
au cours du traitement par ibuprofène chez les patients atteints de maladies auto-immunitaires préexistantes (lupus érythémateux systémique, maladies de collagène), quelques cas de symptômes de méningite aseptique tels que torticolis, céphalée, nausées, vomissements, fièvre et désorientation ont été observés.
  
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration  
*Peu fréquent ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ):*  
réactions d'hypersensibilité accompagnées d'urticaire et de prurit  
  
*Très rare (<1/10.000):*  
réactions d'hypersensibilité sévères. Les symptômes incluent éventuellement: gonflement du visage, de la langue et du larynx, dyspnée, tachycardie, hypotension ou choc grave.  
aggravation de l'asthme.

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

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg/jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple) (voir rubrique 4.4).

#### 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:

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be).

## **4.9 Surdosage**

Une dose supérieure à 200 mg/kg donne lieu à un risque de toxicité.

### a) Symptômes de surdosage:

Les symptômes d'un surdosage sont éventuellement: nausées, vomissements, douleurs stomacales, diarrhée, céphalée, étourdissements, somnolence, nystagmus, vue floue, acouphène et rarement hypotension, acidose métabolique, insuffisance rénale, convulsions et perte de conscience.

En cas d'intoxication grave, une acidose métabolique peut survenir.

b) Mesures thérapeutiques en cas de surdosage:

Il n'existe aucun antidote spécifique.

La dose prise n'est pas toujours en corrélation avec les effets cliniques, de manière à ce que les patients nécessitent un traitement symptomatique. Des mesures de soutien sont à appliquer au besoin. En cas de prise de doses élevées, du charbon actif peut être administré dans l'heure qui suit la prise et lorsque les bénéfices dépassent les risques, un lavage gastrique suivi de l'administration de charbon actif peut être appliqué. Le centre d'Antipoison sera contacté pour obtenir un avis médical supplémentaire (070/245.245).

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivés de l'acide propionique Code ATC: M01AE01

L'ibuprofène contient des propriétés analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire. La posologie analgésique est de 200 à 400 mg par prise avec un maximum de 1, 2 g par jour. L'effet anti-inflammatoire ne se manifeste qu'à des doses supérieures aux doses analgésiques/antipyrétiques.

Il s'agit d'une substance faisant partie de la classe des dérivés de l'acide propionique.

L'ibuprofène est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ayant montré son efficacité dans les modèles animaux usuels à travers l'inhibition de la synthèse prostaglandine (cyclooxygénase). Grâce à ce mécanisme, l'ibuprofène atténue la douleur d'une inflammation, les gonflements et la fièvre. De plus, l'ibuprofène a un effet inhibiteur réversible sur l'agrégation plaquettaire. L'ibuprofène a été étudié en cas de douleur dentaire postopératoire, de mal de gorge et lors de crampes abdominales en cas de dysménorrhée primaire. Ces modèles standardisés sont communément acceptés pour l'évaluation des analgésiques en cas de douleur légère ou modérée aiguë. Ces études ont montré qu'une posologie de 200 à 400 mg d'ibuprofène est efficace contre la douleur aiguë. De plus, l'ibuprofène est actif chez les patients souffrant de douleurs et de fièvre suite à une grippe et un rhume et en cas de céphalées, de douleurs musculaires ou de contusions et de douleurs de dos.

Ibuprofen EG est en général bien supporté.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Des études pharmacodynamiques montrent que quand des doses uniques d'ibuprofène 400 mg ont été prises dans les 8 h qui précèdent ou dans les 30 min suivant l'administration d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg), une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation du thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire se produit. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 4.5).

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Linéarité/non-linéarité

L'ibuprofène présente une pharmacocinétique linéaire aux doses thérapeutiques, qui n'est pas modifiée de façon significative chez l'enfant, l'adulte ou le sujet âgé.

### Absorption

La biodisponibilité n'est pas influencée par la prise d'ibuprofène en association avec de la nourriture. En cas de prise après le repas, les pics plasmatiques sont moins élevés et atteints moins rapidement, ce qui n'affecte cependant pas la quantité totalement résorbée du médicament.

L'ibuprofène est rapidement résorbé de manière à ce que les pics plasmatiques soient atteints après environ 1,5 heure.

### Biotransformation

L'ibuprofène se lie pour 99% aux protéines plasmatiques, ce qui, étant donné son site de liaison, n'affecte cependant pas les interactions. Le temps de demi-vie du médicament est de 2 heures.

De façon identique, la concentration plasmatique augmente proportionnellement avec la quantité absorbée du médicament. Le plateau de concentration synovial est obtenu 2 heures après la prise, dure 5 à 6 heures et après 12 heures, il est plus élevé que la concentration plasmatique.

La concentration synoviale maximale s'élève à environ un tiers de la concentration sérique maximale.

L'ibuprofène est principalement transformé dans le foie en un dérivé hydroxylé et carboxylé inactif.

### Élimination

L'excrétion rapide de l'ibuprofène se déroule principalement (plus de 90%) par les urines et est quasiment complète dans les 24 heures, de manière à ce qu'aucune accumulation n'ait lieu. Cette excrétion se passe pour 10% sous forme inchangée et pour 90% sous forme de deux métabolites inactifs.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Lors des études de toxicité au cours des expériences sur les animaux, des lésions et ulcérations au niveau du tractus gastro-intestinal ont été démontrées. L'ibuprofène n'a montré aucun effet mutagène potentiel et n'était pas carcinogène chez le rat et la souris. Des études expérimentales ont révélé que l'ibuprofène passe bien le placenta, mais qu'il ne montre aucun effet tératogène.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Amidon de maïs  
Carboxyméthylamidon sodique  
Silice colloïdale  
Stéarate de magnésium  
Hypromellose  
Macrogol 400  
Macrogol 6000

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**



Emballages de 20, 30 ou 50 comprimés enrobés sous plaquette.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

#### **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE191046

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 09/03/1998  
Date de dernier renouvellement: 18/07/2008

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

12/2022