

ANNEXE III
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Se reporter à l'Annexe I

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 4 mg de sertindole.
Chaque comprimé contient 8 mg de sertindole.
Chaque comprimé contient 12 mg de sertindole.
Chaque comprimé contient 16 mg de sertindole.
Chaque comprimé contient 20 mg de sertindole.
Chaque comprimé contient 24 mg de sertindole.

Pour les excipients, se reporter au paragraphe 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

Description des comprimés :

4 mg : comprimé enrobé blanc, ovale, biconvexe, marqué « S4 » sur une face.
8 mg : comprimé enrobé blanc, ovale, biconvexe, marqué « S8 » sur une face.
12 mg : comprimé enrobé blanc, ovale, biconvexe, marqué « S12 » sur une face.
16 mg : comprimé enrobé blanc, ovale, biconvexe, marqué « S16 » sur une face.
20 mg : comprimé enrobé blanc, ovale, biconvexe, marqué « S20 » sur une face.
24 mg : comprimé enrobé blanc, ovale, biconvexe, marqué « S24 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le sertindole est indiqué dans le traitement de la schizophrénie.

Pour des raisons de tolérance cardio-vasculaire, le sertindole doit uniquement être prescrit chez les patients ayant présenté une intolérance à au moins un autre médicament antipsychotique.

Le sertindole ne doit pas être utilisé en traitement d'urgence pour le soulagement rapide des symptômes chez les patients en situation de crise.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le sertindole s'administre par voie orale une fois par jour avec ou en dehors des repas. Chez les patients nécessitant une sédation, l'association avec une benzodiazépine est possible.

Note : une surveillance ECG est obligatoire avant le début du traitement par sertindole et au cours du traitement (voir paragraphe 4.4).

Instauration du traitement :

Chez tous les patients, le traitement par sertindole doit débuter à la dose de 4 mg par jour. La dose doit être augmentée par paliers de 4 mg tous les 4 à 5 jours jusqu'à atteindre la dose d'entretien journalière optimale comprise entre 12 et 20 mg. Les propriétés α_1 -bloquantes du sertindole peuvent être à l'origine d'épisodes d'hypotension orthostatique lors de l'instauration du traitement.

Une dose initiale de 8 mg ou une augmentation rapide de la posologie augmente de manière significative le risque d'hypotension orthostatique.

Traitement d'entretien :

En fonction de la réponse individuelle du patient, la posologie peut être augmentée au maximum jusqu'à 20 mg par jour. Exceptionnellement, une posologie maximale de 24 mg/jour peut être envisagée, bien que les études cliniques n'aient pas démontré, de manière constante, une plus grande efficacité pour des posologies supérieures à 20 mg/jour et que l'allongement du QT peut être augmenté aux posologies les plus élevées.

Il est recommandé de surveiller la pression artérielle des patients au cours de la période d'instauration du traitement ainsi qu'au début de la période du traitement d'entretien.

Sujets âgés

Une étude pharmacocinétique n'a pas montré de différence entre les sujets jeunes et âgés. Cependant, les données recueillies chez les patients de plus de 65 ans au cours des études cliniques restent limitées. Aussi, en l'attente de données cliniques complémentaires, sertindole doit être utilisé avec précaution chez le sujet âgé. Une adaptation posologique plus lente et une dose d'entretien plus faible peuvent être appropriées chez les sujets âgés.

L'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans

L'efficacité et la tolérance du sertindole n'ont pas été étudiées chez l'enfant et l'adolescent.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est à observer en cas d'insuffisance rénale (voir paragraphe 4.3). La pharmacocinétique du sertindole n'est pas modifiée par l'hémodialyse.

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, une instauration posologique plus lente et une dose d'entretien plus faible sont requises.

Réintroduction du sertindole en cas d'interruption de traitement

Lors de la réintroduction d'un traitement par sertindole après un intervalle libre de moins d'une semaine, il n'est pas nécessaire de procéder à une réintroduction par paliers. La dose d'entretien peut être d'emblée prescrite au patient. Dans les autres cas, le schéma initial d'instauration avec augmentation des doses par paliers est recommandé. Un ECG sera effectué avant la ré-instauration du traitement.

Prescription de sertindole chez un patient traité avec un autre antipsychotique

Un traitement par sertindole peut être initié à l'arrêt d'un autre traitement par antipsychotique oral en suivant le schéma d'instauration progressif de traitement préconisé. Pour les patients traités par des antipsychotiques d'action prolongée, le relais par sertindole doit débiter à la place de l'injection suivante.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au sertindole ou à l'un des excipients.

Le sertindole est contre-indiqué chez les patients ayant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie connues non corrigées.

Le sertindole est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de pathologies cardiovasculaires avérées, d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypertrophie cardiaque, d'arythmies ou de bradycardie (< 50 battements/min).

De plus, le sertindole est contre-indiqué chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital ou des antécédents familiaux de QT long congénital et chez les patients ayant un intervalle QT long acquis (QTc > 450 msec chez l'homme et QTc > 470 msec chez la femme).

Le sertindole est également contre-indiqué chez les patients traités par des médicaments connus pour entraîner un allongement du QT. Les classes de médicaments concernées sont :

- les antiarythmiques de classes Ia et III (ex : quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide),
- certains antipsychotiques (ex : thioridazine),
- certains macrolides (ex : érythromycine),
- certains antihistaminiques (ex : terfénadine),
- certains antibiotiques de la classe des quinolones (ex : gatifloxacine).

Cette liste n'est pas exhaustive. D'autres médicaments connus pour un allongement de l'intervalle QT sont également contre-indiqués comme par exemple, le cisapride et le lithium.

L'association du sertindole avec des médicaments inhibant les isoenzymes 3A du cytochrome P450 est contre-indiquée. Les classes de médicaments concernées sont :

- les antifongiques systémiques de type « azolés » (ex : itraconazole),
- les macrolides (ex : érythromycine),
- les inhibiteurs de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (ex : indinavir).

Cette liste n'est pas exhaustive. D'autres médicaments connus pour inhiber les isoenzymes CYP3A, tels que par exemple la cimétidine, sont également contre-indiqués.

Le sertindole est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Cardio-vasculaire

Les études cliniques ont montré que le sertindole provoque un allongement de l'intervalle QT plus important que certains autres antipsychotiques. L'allongement moyen du QT est plus important aux posologies recommandées les plus élevées (20 et 24 mg/jour). Pour certains médicaments, l'allongement du QT est associé à leur capacité de provoquer des arythmies à type de torsade de pointe (TdP) (tachycardies ventriculaires polymorphes potentiellement fatales) et des morts subites.

Cependant, les données cliniques et non-cliniques n'ont pas pu démontrer si l'activité arythmogène du sertindole était supérieure à celle des autres antipsychotiques. En conséquence, le sertindole doit être uniquement utilisé chez les patients ayant présenté une intolérance à au moins un autre médicament antipsychotique.

Surveillance électrocardiographique (ECG)

- Une surveillance ECG est obligatoire avant et pendant le traitement par sertindole. L'ECG doit être pratiqué idéalement le matin et il est préférable d'utiliser les formules de Bazett ou de Fridericia pour le calcul du QT corrigé (QTc).
- Un ECG doit être pratiqué avant le début du traitement : si l'intervalle du QTc est >450 msec chez l'homme ou >470 msec chez la femme, le sertindole est contre-indiqué.
- Un nouvel ECG doit être pratiqué à l'état d'équilibre soit approximativement après 3 semaines de traitement ou lorsque la posologie de 16 mg par jour est atteinte.
- Au cours du traitement d'entretien, un ECG devra être réalisé avant et après toute augmentation de posologie. Si un QTc supérieur à 500 msec est observé au cours du traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement par sertindole. Si un patient présente des symptômes à type de palpitations, des convulsions ou une syncope pouvant suggérer la survenue d'une arythmie, un bilan incluant un ECG doit être réalisé en urgence.
- Un ECG est recommandé lors de l'initiation ou lors de l'augmentation de la posologie d'un traitement associé susceptible d'augmenter la concentration de sertindole (voir paragraphe 4.5).

Le risque d'allongement du QT est augmenté chez les patients traités par un médicament connu pour allonger l'intervalle QTc ou par un médicament qui inhibe le métabolisme du sertindole (voir paragraphe 4.3).

La kaliémie et la magnésémie doivent être mesurées chez les patients à risque de troubles électrolytiques significatifs et ce, avant de débiter le traitement par sertindole. Avant d'initier un traitement par sertindole, l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie doivent être corrigées. Un dosage du potassium sérique est recommandé en cas de vomissements, de diarrhée, de traitement avec un diurétique non-épargneur de potassium ou d'autres perturbations électrolytiques.

Compte-tenu de la majoration des risques cardio-vasculaires chez le sujet âgé, le sertindole doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir paragraphe 4.2).

Du fait des propriétés alpha-1 bloquantes du sertindole, des symptômes d'hypotension orthostatique peuvent survenir durant la période d'instauration du traitement.

Les antipsychotiques peuvent inhiber les effets des agonistes dopaminergiques. Le sertindole doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une maladie de Parkinson.

Certains Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine (ISRSs), comme la fluoxétine et la paroxétine (puissants inhibiteurs du CYP2D6), peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du sertindole d'un facteur 2 à 3 (voir paragraphe 4.5).

En cas d'insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée doivent bénéficier d'un suivi rapproché. L'instauration du traitement sera plus lente et une dose d'entretien plus faible est recommandée.

Dyskinésie tardive

Les dyskinésies tardives seraient expliquées par une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques présents au niveau des noyaux gris centraux, secondaire à leur blocage chronique par les antipsychotiques. Au cours des études cliniques avec le sertindole, l'incidence des symptômes extrapyramidaux observée a été faible, comparable au placebo. Cependant, des traitements à long terme avec des antipsychotiques, et ce, particulièrement à dose élevée, peuvent être à l'origine de dyskinésies tardives. En cas d'apparition de ces symptômes, une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement doivent être envisagés.

Convulsions

Le sertindole doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de convulsions.

Syndrome malin des neuroleptiques

Un ensemble de symptômes potentiellement fatal parfois désigné sous le nom de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) a été décrit en association avec les antipsychotiques. Le traitement du SMN implique un arrêt immédiat des médicaments antipsychotiques.

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

L'allongement de l'intervalle QT associé au traitement par sertindole peut être majoré par l'administration concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. De ce fait, ces médicaments sont contre-indiqués (voir paragraphe 4.3).

Le sertindole est largement métabolisé par les isoenzymes CYP2D6 et CYP3A du système du cytochrome P450. Il existe un polymorphisme de l'isoenzyme 2D6 au sein de la population. De plus, ces deux isoenzymes peuvent être inhibées par de nombreux médicaments y inclus les médicaments psychotropes.

CYP2D6

Les concentrations plasmatiques de sertindole sont multipliées par 2 ou 3 chez des patients traités simultanément par de la fluoxétine ou de la paroxétine (puissants inhibiteurs de la CYP2D6), aussi des doses d'entretien plus faibles de sertindole peuvent s'avérer nécessaires.

Bien que non étudiés, des effets comparables sont attendus pour la quinidine (puissant inhibiteur du CYP2D6) connue également pour allonger l'intervalle QT (voir paragraphe 4.3). D'autres inhibiteurs potentiels du CYP2D6 tels que la sertraline, les antidépresseurs tricycliques et le propranolol, ne semblent pas influencer les concentrations plasmatiques du sertindole. Des études *in vitro* ont montré que des doses élevées de sertindole et de ses principaux métabolites inhibent l'activité du CYP2D6. Le sertindole semble être un faible inhibiteur du métabolisme des substrats du CYP2D6 car le ratio métabolique du dextrométhorphan n'a été que peu modifié lors du traitement par sertindole.

Les substrats de l'isoenzyme CYP2D6 incluent les β -bloquants, les antiarythmiques, certains antihypertenseurs et un grand nombre de neuroleptiques et d'antidépresseurs. Le CYP2D6 est fortement inhibé par la quinidine, la fluoxétine et la paroxétine.

CYP3A

Parmi les interactions détectées avec les substrats du CYP3A, aucune n'est suffisamment importante pour être cliniquement significative. Des augmentations mineures (<25 %) des concentrations plasmatiques du sertindole ont été enregistrées avec les macrolides (par exemple l'érythromycine, un inhibiteur du CYP3A) et avec les antagonistes calciques (faibles inhibiteurs du CYP3A). Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'effet inhibiteur pourrait être plus important du fait que le métabolisme du sertindole par les 2 isoenzymes CYP2D6 et CYP3A sera affecté. Le kétoconazole et l'itraconazole sont tous deux de très puissants inhibiteurs du CYP3A (voir paragraphe 4.3).

Les substrats de l'isoenzyme CYP3A comprennent les immuno-modulateurs, les antagonistes calciques, et les antiarythmiques de classe III. Les inhibiteurs du CYP3A les mieux connus sont la cimétidine, de nombreux antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase du VIH et les macrolides. L'association du sertindole à des inhibiteurs du CYP3A est contre-indiquée du fait d'une possible augmentation significative des taux de sertindole (voir paragraphe 4.3).

Le métabolisme du sertindole est significativement augmenté par les inducteurs enzymatiques des isoenzymes du CYP, notamment la carbamazépine et la phénytoïne, qui peuvent réduire la concentration plasmatique du sertindole d'un facteur 2 à 3. Une diminution de l'efficacité antipsychotique chez les patients recevant ces médicaments ou d'autres inducteurs enzymatiques peut nécessiter un ajustement de la posologie du sertindole vers les doses les plus élevées.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation du sertindole chez la femme enceinte.

Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du sertindole. Des études de péri- et de post-natalité chez le rat ont montré une baisse de la fertilité de la descendance à une dose comparable à celle utilisée en thérapeutique humaine (voir paragraphe 5.3).

Pour cette raison, le sertindole ne sera pas utilisé au cours de la grossesse.

Allaitement

Aucune étude n'a été réalisée chez la femme allaitante, néanmoins, une excrétion du sertindole dans le lait maternel est attendue.

Si un traitement par sertindole s'avère nécessaire, l'arrêt de l'allaitement devra être envisagé.

4.9 Surdosage

Le nombre de surdosages aigus observés avec le sertindole est limité. Des cas mortels ont été décrits. Cependant, des patients ayant ingéré des prises estimées jusqu'à 840 mg ont guéri sans séquelle. Au cours des surdosages ont été décrits : une somnolence, un ralentissement de l'élocution, une tachycardie, une hypotension et un allongement transitoire de la durée du QTc. Des cas de torsades de pointe (TdP) ont été décrits, souvent lors d'une association avec un autre médicament connu pour induire des TdP.

Traitement

En cas de surdosage aigu, il faut assurer la perméabilité des voies respiratoires et maintenir une oxygénation adéquate.

Un monitoring continu de l'ECG et des signes vitaux doit être mis en place immédiatement. En cas d'un allongement du QTc, il est recommandé de poursuivre un monitoring en continu jusqu'à normalisation du QTc. La demi-vie du sertindole de 2 à 4 jours doit être prise en compte.

Une voie d'abord intraveineuse doit être posée. Une administration de charbon activé et un traitement par laxatifs doit être envisagée. Il convient d'envisager la possibilité que plusieurs médicaments soient impliqués.

Comme il n'y a pas d'antidote spécifique pour le sertindole et que celui-ci n'est pas dialysable ; des mesures appropriées palliatives s'imposent. Il faut traiter l'hypotension et le collapsus cardiovasculaire par des mesures appropriées, telles que l'administration de solutés intraveineux. En cas de nécessité de médicaments sympathomimétiques, il faut utiliser avec précaution l'adrénaline et la dopamine du fait de leurs effets β -stimulants qui, associés aux effets α 1-antagonistes du sertindole peuvent aggraver l'hypotension.

L'administration d'un antiarythmique tels que la quinidine, le disopyramide et la procaïnamide comporte un risque théorique d'allongement du QT qui peut s'ajouter à celui du sertindole.

En cas de symptômes extrapyramidaux sévères, un traitement anticholinergique peut être prescrit. Il convient d'assurer une surveillance médicale et technique jusqu'au rétablissement du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Antipsychotic selectif du système limbique
Code ATC : N05AE03

Le profil neuropharmacologique antipsychotique du sertindole résulte d'une part, de l'activité inhibitrice sélective des neurones dopaminergiques mésolimbiques et d'autre part, d'une activité inhibitrice équivalente sur les récepteurs centraux dopaminergiques D₂ et sérotoninergiques 5HT₂, ainsi que sur les récepteurs α ₁-adrénergiques.

Les études de pharmacologie animale ont montré que le sertindole inhibe l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques (aire ventro-tegmentale mésolimbique (VTA)). Des doses 100 fois supérieures sont nécessaires pour inhiber l'activité des neurones nigrostriataux. L'inhibition de ces derniers est impliquée dans l'apparition des effets moteurs extrapyramidaux observés avec la plupart des antipsychotiques.

Les antipsychotiques sont connus pour augmenter les taux de prolactine sérique par blocage de la dopamine. Les taux de prolactine chez les patients traités par sertindole restent dans les normes, et ce, aussi bien dans les études à court terme que dans les études à long terme (1 an).

Le sertindole n'a pas d'effet sur les récepteurs muscariniques et histaminiques H₁. Ceci est confirmé par l'absence d'effets anticholinergiques et sédatifs liés à ces récepteurs.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le sertindole est éliminé après métabolisation hépatique. La demi-vie moyenne terminale d'élimination est d'environ 3 jours. En administration répétée, la clairance du sertindole diminue pour atteindre en moyenne 14 l/h (la clairance apparente des femmes est 20 % environ inférieure à celle des hommes, bien que les clairances corrigées en fonction de la masse maigre soient comparables). Par conséquent, lors d'administrations répétées, l'accumulation est supérieure à celle prédite à partir d'une dose unique, en raison d'une biodisponibilité systémique accrue. Cependant, à l'état d'équilibre, la clairance ne dépend pas de la dose et les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose. La variabilité interindividuelle modérée de la pharmacocinétique du sertindole est liée au polymorphisme du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Chez les patients présentant un déficit de cette enzyme hépatique, les clairances du sertindole sont la moitié ou le tiers de celles observées chez les métaboliseurs rapides. Pour cette raison, les taux plasmatiques chez les métaboliseurs lents (jusqu'à 10 % de la population) seront 2 à 3 fois supérieurs aux valeurs habituelles. Pour un patient donné, la concentration plasmatique du sertindole n'est pas prédictive de son efficacité. L'ajustement posologique sera individuel et basé sur l'efficacité et la tolérance clinique.

Absorption

Le sertindole est bien absorbé, avec un t_{max} d'environ 10 heures après administration orale. Les différents dosages sont bioéquivalents. Les aliments et les antiacides contenant des sels d'aluminium et de magnésium ne modifient pas de manière cliniquement significative les paramètres d'absorption du sertindole (vitesse, quantité).

Distribution

Le volume apparent de distribution (V_B/F) du sertindole après administration répétée est d'environ 20 l/kg. Environ 99,5% du sertindole est lié aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine et à la α₁-glycoprotéine acide. Chez les patients traités aux doses recommandées, 90 % des concentrations mesurées sont inférieures à 140 ng/ml (~ 320 nmol/l). Le sertindole pénètre dans les globules rouges avec un rapport sang/plasma de 1,0. Le sertindole traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire.

Métabolisme

Deux métabolites ont été identifiés dans le plasma humain : le déhydrosertindole (par oxydation de l'anneau imidazolidinone) et le norsertindole (par N-désalkylation). A l'état d'équilibre, les concentrations de déhydrosertindole et de norsertindole sont, d'environ respectivement, 80 % et 40 % de celles de la molécule mère. L'activité du sertindole est principalement due à la molécule mère et les métabolites ne semblent pas avoir d'effets pharmacologiques significatifs chez l'homme.

Excrétion

Le sertindole et ses métabolites sont éliminés très lentement. 50 à 60 % de la quantité totale radiomarquée administrée par voie orale est retrouvée après 14 jours. Environ 4% de la dose sont éliminés par les urines sous forme inchangée (<1%) et sous forme de métabolites. L'excrétion fécale est la principale voie d'élimination du produit et de ses métabolites.

5.3 Données de sécurité précliniques

Une prolongation de l'intervalle QT à l'ECG possiblement due à une inhibition du canal potassique (I_{Kr}, HERG) a été observée dans les études animales. Cependant le sertindole n'entraîne pas l'apparition de post-dépolarisations précoces sur les fibres de Purkinje de cœur de lapin et de chien. Les post-dépolarisations précoces sont considérées comme le facteur essentiel de déclenchement des torsades de pointes. Sertindole n'a pas induit d'arythmies ventriculaires à type de torsades de pointes chez le lapin après ablation du nœud auriculo-ventriculaire même en présence d'une sévère hypokaliémie expérimentale (1,5 mmol) et d'une bradycardie. Cependant il faut être prudent dans

l'extrapolation à l'homme de données animales concernant la prolongation de l'intervalle QT et le risque arythmie, compte tenu de l'existence possible de différences significatives entre espèces animales.

La toxicité aiguë du sertindole est faible. La toxicité chronique étudiée chez le rat et le chien à des doses d'exposition 3 à 5 fois supérieures à celles utilisées en clinique, a montré plusieurs effets. Ces effets sont en ligne avec les propriétés pharmacologiques du sertindole.

Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Une étude de péri/post-natalité chez les rats a montré une baisse de la fertilité chez la descendance à une dose comparable aux doses utilisées en thérapeutique humaine (0,2 mg/kg/jour). Des doses plus importantes ont provoqué une diminution de la survie des nouveau-nés au cours de la période de lactation précoce ainsi qu'une baisse pondérale et un retard dans le développement des nouveau-nés pour des doses produisant une toxicité chez la mère.

L'accouplement et la fertilité de rats adultes mâles ont été altérés à des doses égales ou supérieures à 0,14 mg/kg/jour. L'atteinte de la fertilité des adultes est réversible et est liée au profil pharmacologique du sertindole.

Le sertindole n'a pas montré de toxicité au cours des études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Les études de carcinogénicité menées chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène pertinent pour l'utilisation clinique du sertindole.

6. PROPRIÉTÉS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau : Amidon de maïs, lactose monohydraté, hypromellose, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, macrogol 400.

Enrobage : hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400.

6.2 Incompatibilités

Aucune connue.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de la lumière dans le conditionnement d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Plaquettes thermoformées (PVC/PVDC (blanc ou incolore)/Aluminium) de 20, 28, 30, 50, 98 ou 100 comprimés.
- Flacon gris en polypropylène de 100 comprimés.
- Tous les conditionnements ne seront pas forcément commercialisés.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation <et l'élimination>

Sans objet.

7. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
8. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
9. **DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**
10. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**