

---

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

---

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT****GLYFERON® 1000***Metformine HCl***1.1 Dosage :** 1000 mg**1.2 Forme pharmaceutique :** comprimé pelliculé**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 1162,79 mg de Chlorhydrate de metformine granulé CD<sup>1</sup> équivalent à Metformine HCl 1000 mg.

Excipients à effet notoire : aucun

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION**

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé blanc, oblong avec une ligne de saut sur un coté.

Présentation : boîte de 30 comprimés

**4. DONNÉES CLINIQUES****4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement du diabète sucré de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

- Chez les adultes, Glyferon peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.
- Chez les enfants de plus de 10 ans et les adolescents, Glyferon peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline.

---

<sup>1</sup> Granulé CD= granulé pour compression directe

---

Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par la metformine en première intention, après échec du régime alimentaire.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

#### Adultes

##### En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux

- La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou de 850 mg de chlorhydrate de metformine 2 à 3 fois par jour, administré pendant ou après les repas.
- Après 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.
- La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 3 g par jour, en 3 prises distinctes.
- Si une substitution à un autre antidiabétique oral est envisagée, il convient d'arrêter la thérapeutique hypoglycémiante précédente, et de le substituer par la metformine à la posologie indiquée ci-dessus.

##### En association avec l'insuline

- Metformine et l'insuline peuvent être associés afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. La posologie initiale habituelle de chlorhydrate de metformine est de 500 mg ou de 850 mg 2 à 3 fois par jour, et la posologie de l'insuline sera adaptée en fonction de la glycémie.

#### Sujet âgé

Compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le sujet âgé, la posologie de la metformine doit être adaptée à la fonction rénale, et un contrôle régulier de celle-ci est nécessaire.

#### Insuffisance rénale

La metformine peut être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [CrCl] 45-59 ml/min ou débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) uniquement en l'absence d'autres conditions pouvant augmenter le risque d'acidose aiguë et avec les corrections de dosage suivantes:

- La dose initiale est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine, une fois par jour. La dose maximale est de 1000 mg par jour, administrée en 2 doses fractionnées. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (tous les 3 à 6 mois).
- Si les concentrations de CrCl ou de DFGe chute respectivement  $<45$  ml/min ou  $<45$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ , la metformine doit être immédiatement interrompue.

### Population pédiatrique

En monothérapie et en association avec l'insuline.

- Glucophage peut être utilisé chez les enfants de plus de 10 ans et chez les adolescents.
- La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou de 850 mg de chlorhydrate de metformine 1 fois par jour, administrée pendant ou après les repas. Après 10 à 15 jours, la posologie doit être ajustée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.
- La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 2 g par jour, en 2 ou 3 prises distinctes.

### Mode d'administration

Par voie orale

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la metformine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tout type d'acidose métabolique aiguë, telle que l'acidose lactique et l'acidocétose diabétique.
- Pré-coma diabétique.
- Insuffisance rénale sévère (DFG  $< 30$  ml/min).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc.
- Maladie pouvant entraîner une hypoxie tissulaire (en particulier maladie aiguë ou aggravation d'une maladie chronique) telle que : insuffisance cardiaque en décompensation, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- Insuffisance hépatique, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

---

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

##### Acidose lactique

- L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.
- En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé. Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine.
- D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique. Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin.
- Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin (< 7,35), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (>5 mmol/l) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

##### Fonction rénale

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite. La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 mL/min et doit être temporairement interrompu dans des situations pouvant altérer la fonction rénale.

##### Fonction cardiaque

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ont un plus grand risque d'hypoxie et d'insuffisance rénale. Chez les patients avec une insuffisance cardiaque chronique stable, la metformine peut être utilisée moyennant une surveillance régulière des

fonctions cardiaque et rénale. La metformine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë et instable.

### **Administration d'un produit de contraste iodé**

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entrainera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

### **Interventions chirurgicales**

La metformine doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

### **Autres précautions**

Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surcharge pondérale doivent poursuivre le régime alimentaire hypo-calorique. Les analyses biologiques usuelles recommandées pour la surveillance du diabète doivent être effectuées régulièrement. La metformine administrée seule ne provoque pas d'hypoglycémie, mais la prudence est de mise lorsqu'il est utilisé en association avec l'insuline ou d'autres antidiabétiques oraux (p.ex. les sulfamides hypoglycémisants ou les meglitinides).

### **Population pédiatrique**

- Le diagnostic d'un diabète sucré de type 2 doit être confirmé avant d'instaurer le traitement par la metformine. Aucun effet de la metformine sur la croissance et la puberté n'a été détecté au cours des études cliniques contrôlées d'une durée d'un an, mais aucune donnée à long terme sur ces points spécifiques n'est disponible. De ce fait, chez les enfants traités par la metformine, et particulièrement chez les enfants pré-pubères, une surveillance attentive des effets de la metformine sur ces paramètres est recommandée.
- Enfants âgés de 10 à 12 ans : seulement 15 sujets âgés de 10 à 12 ans ont été inclus dans les études cliniques contrôlées menées chez les enfants et les adolescents. Bien que l'efficacité et la tolérance de la metformine chez ces enfants

ne diffèrent pas de l'efficacité et de la tolérance observées chez les enfants plus âgés et chez les adolescents, une prudence particulière est recommandée en cas de prescription à des enfants âgés de 10 à 12 ans.

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

##### Associations déconseillées

- Alcool: une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.
- Produits de contraste iodés : la metformine doit être arrêtée avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

##### Associations nécessitant des précautions d'emploi

- Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.
- Les médicaments possédant une activité hyperglycémiant intrinsèque (p.ex. glucocorticoïdes (voies systémique et locale) et sympathomimétiques) Une surveillance plus fréquente de la glycémie peut s'avérer nécessaire, surtout au début du traitement. Si nécessaire, ajuster la posologie de la metformine pendant le traitement par le médicament concerné et lors de l'arrêt de celui-ci.
- Transporteurs de cations organiques (OCT) La metformine est un substrat des transporteurs OCT1 et OCT2.

L'administration concomitante de metformine avec :

- des inhibiteurs du transporteur OCT1 (p. ex. vérapamil) peut diminuer l'efficacité de la metformine,
- des inducteurs du transporteur OCT1 (p. ex. rifampicine) peut augmenter l'absorption gastrointestinale et l'efficacité de la metformine,
- des inhibiteurs du transporteur OCT2 (p. ex. cimétidine, dolutégravir, ranolazine, triméthoprime, vandétanib, isavuconazole) peut diminuer l'élimination rénale de la metformine et donc mener à une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine,

- des inhibiteurs des transporteurs OCT1 et OCT2 (p. ex. crizotinib, olaparib) peut modifier l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine.

La prudence est donc de rigueur lorsqu'on associe ces médicaments à la metformine, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, car les concentrations plasmatiques de metformine peuvent augmenter. Si nécessaire, un ajustement de la dose de metformine peut être envisagé car les inhibiteurs/inducteurs des OCT peuvent modifier l'efficacité de la metformine.

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

##### **Fertilité**

La metformine n'a pas eu d'effet sur la fertilité de rats mâles ou femelles lorsqu'elle a été administrée à des doses allant jusqu'à 600 mg / kg / jour, ce qui est environ trois fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme, sur la base de comparaisons de la surface corporelle.

##### **Grossesse**

Le diabète non contrôlé pendant la grossesse (gestationnel ou permanent) est associé à un risque accru d'anomalies congénitales et de mortalité périnatale. Une quantité limitée de données sur l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'indique pas un risque accru d'anomalies congénitales. Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet néfaste sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement postnatal. Lorsque la patiente envisage de devenir enceinte et pendant la grossesse, il est recommandé de ne pas traiter le diabète avec de la metformine, mais d'utiliser de l'insuline pour maintenir le niveau de glucose dans le sang aussi proche que possible de la normale, afin de réduire le risque de malformations du fœtus.

##### **Allaitement**

La metformine est excrétée dans le lait maternel humain. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les nourrissons allaités. Cependant, étant donné que seules des données limitées sont disponibles, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par la metformine. La décision d'interrompre l'allaitement doit être prise en tenant compte des avantages de l'allaitement et du risque potentiel d'effets néfastes pour l'enfant.

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

La monfomothérapie à la metformine ne provoque pas d'hypoglycémie et n'a donc aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque la metformine est utilisée en association avec d'autres agents antidiabétiques (par exemple, les sulfonylurées, l'insuline ou les méglitinides).

#### 4.8 Effets indésirables

- Au début du traitement, les effets indésirables les plus courants sont les nausées, les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales et la perte d'appétit qui disparaissent spontanément dans la plupart des cas.
- Pour les prévenir, il est recommandé de prendre la metformine en 2 ou 3 doses quotidiennes et d'augmenter lentement les doses.
- Dans les données publiées et post-commercialisation ainsi que dans les études cliniques contrôlées menées auprès d'une population pédiatrique limitée âgées de 10 à 16 ans et traitées pendant un an, la notification d'événements indésirables était de nature et de gravité similaires à celles rapportées chez l'adulte.

Les effets indésirables rapportés avec la metformine sont définies comme suit :

- très fréquent ( $\geq 1/10$ ),
- fréquent (de  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ),
- peu fréquent (de  $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ),
- rare (de  $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ),
- très rare ( $< 1/10000$ ),
- fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponible.

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare

- Acidose lactique
- Réduction de l'absorption de la vitamine B12 et diminution de ses taux sériques en cas d'utilisation à long terme de la metformine. Il est recommandé d'envisager cette étiologie chez les patients qui présentent une anémie mégaloblastique.

#### Affections du système nerveux

Fréquent

- Perturbation du goût.

**Affections gastro-intestinales**

Très fréquent

- Troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement, et régressent spontanément dans la plupart des cas. Pour les prévenir, il est recommandé de prendre la metformine en 2 ou 3 prises dans la journée, pendant ou après les repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

**Affections hépatobiliaires**

Très rare

- Notifications isolées d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou d'hépatite, disparaissant à l'arrêt de la metformine.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Très rare

- Réactions cutanées telles qu'érythème, prurit, urticaire.

**4.9 Surdosage**

Aucun cas d'hypoglycémie n'a été observé, même avec des doses de chlorhydrate de metformine atteignant 85 g, bien qu'une acidose lactique soit survenue dans de telles conditions. Un surdosage important de metformine ou l'existence de risques concomitants peuvent conduire à une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. Le traitement le plus efficace consiste à éliminer les lactates et la metformine par hémodialyse.

**5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES****5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Hypoglycémifiants. Biguanides  
code ATC : **A10BA02**

**Mécanisme d'action**

- La metformine est un biguanide possédant des effets anti-hyperglycémifiants, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Il ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie.
- La metformine peut agir par le biais de trois mécanismes :

- en réduisant la production hépatique de glucose, via l'inhibition de la néoglucogenèse et de la glycolyse.
- au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, ce qui améliore la captation et l'utilisation périphérique du glucose.
- enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose. La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogènesynthase.
- La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUTs) connus à ce jour.

### **Effets pharmacodynamiques**

- Dans les études cliniques, l'utilisation de la metformine est associée à un poids stable ou perte de poids modeste. Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine exerce des effets favorables sur le métabolisme lipidique.
- Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études cliniques contrôlées à moyen ou à long terme : la metformine réduit le cholestérol total, le LDL cholestérol ainsi que les taux de triglycérides.

### **Efficacité clinique**

- L'étude prospective randomisée UKPDS a permis d'établir le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie chez des patients adultes présentant un diabète de type 2.
- L'analyse des résultats chez des patients en surcharge pondérale, traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul, a montré :
  - une réduction significative du risque absolu de tout type de complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1000 années-patients),  $p=0,0023$ , et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémifiants et insuline (40,1 événements pour 1000 années-patients),  $p=0,0034$  ; une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine 7,5 événements pour 1000 années-patients, régime alimentaire seul 12,7 événements pour 1000 années-patients,  $p=0,017$  ;
  - une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine 13,5 événements pour 1000 années-patients, par rapport au régime alimentaire seul 20,6 événements pour 1000 années-patients ( $p=0,011$ ), et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides

---

hypoglycémiant et insuline 18,9 événements pour 1000 années-patients ( $p=0,021$ ) ;

- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine 11 événements pour 1000 années-patients, régime alimentaire seul 18 événements pour 1000 années-patients ( $p=0,01$ ).

Le bénéfice en termes de résultat clinique n'a pas été démontré pour la metformine utilisé en seconde intention en association avec un sulfamide hypoglycémiant. Dans le diabète de type 1, l'association de la metformine avec l'insuline a été utilisée chez des patients sélectionnés, mais le bénéfice clinique de cette association n'a pas été formellement démontré.

### **Population pédiatrique**

Des études cliniques contrôlées, menées dans une population pédiatrique limitée, âgée de 10 à 16 ans, traitée pendant un an, ont montré une réponse glycémique similaire à celle observée chez les adultes.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

Après l'administration d'une dose orale d'un comprimé de chlorhydrate de metformine, la concentration plasmatique maximale ( $c_{max}$ ) est atteinte en environ 2,5 heures ( $t_{max}$ ). La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine de 500 mg ou de 850 mg est d'environ de 50 à 60% chez le sujet sain. Après une administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces était de 20 à 30%. Après une administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire. Aux doses et schémas posologiques recommandés de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine ( $C_{max}$ ) n'ont pas dépassé 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , même aux posologies maximales. L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration orale d'un comprimé de 850 mg, on a observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40%, une diminution de 25% de l'AUC (aire sous la courbe) et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La signification clinique de ces paramètres reste inconnue.

**Distribution**

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine se répartit dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (Vd) moyen est compris entre 63 et 276 litres.

**Métabolisme**

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

**Elimination**

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 mL/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire de la metformine. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit donc à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

**Caractéristiques des groupes de patients particuliers**

- Insuffisance rénale Les données disponibles chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale modérée étant rares, aucune estimation fiable de l'exposition systémique à la metformine n'a pu être réalisée dans ce sous-groupe par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Par conséquent, l'adaptation posologique devra être effectuée en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérance.
- Population pédiatrique
  - Etude à dose unique : après une dose unique de chlorhydrate de metformine 500 mg, le profil pharmacocinétique chez les enfants était similaire à celui observé chez des adultes sains. Etude à doses répétées : les données sont réduites à une étude.
  - Après administration de doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours à des enfants et des adolescents, la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) et l'exposition systémique (AUC<sub>0-t</sub>) ont été réduites d'environ 33% et 40% respectivement en comparaison à des adultes diabétiques ayant reçu des doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours. Étant donné que les posologies sont adaptées de façon

individuelle en fonction du contrôle glycémique, ces résultats ont une pertinence clinique limitée.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

carboxyméthylamidon sodique  
povidone,  
silice colloïdale,  
amidon de maïs,  
stéarate de magnésium.

#### Pellicule:

hypromellose,  
macrogol 6000,  
propylène glycol,  
talc,  
dioxyde de titane.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

### **6.3 Stabilité et conditions de conservation**

#### **Durée de conservation**

24 mois

#### **Conditions de conservation**

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

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

Pas d'exigences particulières.

**6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés sont conditionnés dans des blisters composés de polychlorure de vinyle (PVC) transparent recouvert de polyéthylène (PE) - chlorure de polyvinyle (PVDC) et de feuilles d'aluminium.

Les blisters sont placés avec une notice d'informations pour le patient dans une boîte en carton.

Boîte de 30 comprimés.

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

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

**7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES**

Liste II.

**8. FABRICANT**

Bilim Pharmaceuticals GOSB, 41480 Gebze, Kocaeli, Turquie.

**9. TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT**

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

**10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE**

Octobre 2020