

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zerpex 125 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé contient 125 mg de brivudine.
Excipient(s) à effet notoire: lactose monohydraté. Chaque comprimé contient 37 mg de lactose monohydraté.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.
Comprimés blancs ou blanchâtres, discoïdes, à bords biseautés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement précoce du zona aigu chez les adultes immunocompétents.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les adultes prennent un comprimé de Zerpex une fois par jour pendant 7 jours.

On débutera le traitement dès que possible, de préférence dans les 72 heures de l'apparition des premières manifestations cutanées (généralement apparition d'une éruption) ou 48 heures après l'apparition de la première vésicule. Les comprimés doivent être pris plus ou moins au même moment chaque jour. Il est conseillé au patient de consulter son médecin, si les symptômes persistent ou s'aggravent après les 7 jours de traitement. Le produit est indiqué pour une utilisation à court terme.

Ce traitement réduit en outre le risque de développer une névralgie post-herpétique chez les patients âgés de plus de 50 ans à la posologie usuelle mentionnée ci-dessus (1 comprimé de Zerpex une fois par jour pendant 7 jours).

Après un premier cycle de traitement (7 jours), il ne faudra pas initier un second cycle.

Populations spéciales

Patients âgés

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients de plus de 65 ans.

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

Des modifications significatives de l'exposition systémique à la brivudine n'ont pas été observées à la suite d'une insuffisance rénale ou hépatique. Dès lors, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère ni chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (voir aussi la rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Zerpex est contre-indiqué chez les enfants âgés de 0 à 18 ans, étant donné que la sécurité et l'efficacité n'en ont pas été établies dans ce groupe d'âge (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Voie orale.

La nourriture n'influence pas **significativement** l'absorption de brivudine (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Chimiothérapie anticancéreuse avec des fluoropyrimidines

La brivudine est contre-indiquée chez les patients qui ont récemment reçu ou reçoivent actuellement ou pour qui il est prévu de recevoir (dans les 4 semaines) une chimiothérapie anti-cancéreuse avec des médicaments contenant du 5-fluorouracile (5-FU) y compris ses préparations topiques, ses prodrogues (p.ex. capécitabine, tégafur) et les associations médicamenteuses contenant ces substances actives ou d'autres fluoropyrimidines (voir également les rubriques 4.3 Patients immunodéprimés, 4.4, 4.5 et 4.8).

Traitement antifongique à la flucytosine

La brivudine est contre-indiquée chez les patients qui ont récemment reçu ou reçoivent actuellement un traitement antifongique par la flucytosine car il s'agit d'une prodrogue du 5-fluorouracile (5-FU) (voir également les rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

L'interaction entre la brivudine et les fluoropyrimidines (par exemple capécitabine, 5-FU, etc.) est potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

Patients immunodéprimés

La brivudine est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés tels que ceux qui ont reçu récemment ou reçoivent actuellement une chimiothérapie anticancéreuse ou chez les patients sous traitement immunosuppresseur.

Enfants

La sécurité et l'efficacité de la brivudine n'ont pas été établies chez l'enfant, dès lors son utilisation est contre-indiquée.

Hypersensibilité

La brivudine ne doit pas être administrée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse et allaitement

La brivudine est contre-indiquée pendant la grossesse ou l'allaitement (voir aussi rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La brivudine ne doit pas être administrée à des patients qui ont récemment reçu ou reçoivent actuellement ou pour lesquels il est planifié d'administrer (dans les 4 semaines) une chimiothérapie anticancéreuse avec des médicaments contenant le 5-fluorouracile (5-FU), y compris ses préparations topiques, ses prodrogues (p.ex. la capécitabine, le tégafur) et des associations médicamenteuses contenant ces substances actives ou d'autres fluoropyrimidines (voir aussi les rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).

La brivudine ne doit pas être administrée à des patients qui ont récemment reçu ou reçoivent actuellement un traitement antifongique par de la flucytosine (une prodrogue du 5-fluorouracile).

L'interaction entre la brivudine et les fluoropyrimidines (p.ex. la capécitabine, le 5-FU, le tégafur, la flucytosine, etc.) est potentiellement mortelle. Des cas mortels ont été rapportés suite à cette interaction médicamenteuse. Il faut au moins 4 semaines d'attente entre la fin du traitement par la brivudine et le début du traitement par les fluoropyrimidines (p.ex. capécitabine, 5-FU, tégafur, flucytosine, etc.) (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).

En cas d'administration accidentelle de brivudine chez des patients qui ont récemment reçu ou reçoivent actuellement des fluoropyrimidines, tous les médicaments doivent être arrêtés et des mesures efficaces doivent être prises pour réduire la toxicité des médicaments à base de fluoropyrimidine : admission immédiate à l'hôpital et toutes les mesures pour prévenir des infections systémiques et la déshydratation. Des centres antipoisons spécialisés (si disponibles) doivent être contactés dès que possible pour trouver une action appropriée contre la toxicité de la fluoropyrimidine (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).

La brivudine ne doit pas être utilisée si les manifestations cutanées sont déjà totalement développées.

La brivudine sera utilisée avec prudence chez les patients atteints d'affections hépatiques chroniques telles qu'une hépatite.

Les données après commercialisation indiquent qu'une durée de traitement supérieure à la durée recommandée de 7 jours augmente le risque de développer une hépatite (voir également la rubrique 4.8).

Vu la présence de lactose parmi les excipients, les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, une déficience en Lapp lactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Une interaction cliniquement significative (potentiellement mortelle) entre la brivudine et les fluoropyrimidines (p.ex. la capécitabine, le 5-FU, le tégafur, la flucytosine, etc.) a été décrite (voir également rubriques 4.3, 4.4 et 4.8). Cette interaction, qui mène à une toxicité augmentée des fluoropyrimidines, est potentiellement mortelle.

La brivudine, via son principal métabolite, le bromovinyl uracile (BVU), inhibe de manière irréversible la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), une enzyme qui régule tant le métabolisme des nucléosides naturels (p.ex. thymidine) que celui des médicaments à structure pyrimidine (fluoropyrimidines) tel que la capécitabine ou le 5-fluorouracile (5-FU). L'inhibition de l'enzyme entraîne une surexposition et une toxicité accrue des fluoropyrimidines.

Il a été prouvé au cours d'études cliniques que, chez des adultes en bonne santé recevant une cure thérapeutique de brivudine (125 mg une fois par jour pendant 7 jours), l'enzyme DPD retrouvait son activité fonctionnelle complète 18 jours après la dernière dose.

Dans tous les cas, **la brivudine ne doit pas être administrée à des patients** qui ont récemment reçu ou reçoivent actuellement ou pour lesquels il est planifié de recevoir (dans les 4 semaines) une chimiothérapie anticancéreuse avec des médicaments contenant du 5-fluorouracile (5-FU), y compris également ses préparations topiques, ses prodrogues (par exemple capécitabine, tégafur) et associations médicamenteuses contenant ces substances actives ou autres fluoropyrimidines (voir également rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).

La brivudine ne doit pas être administrée à des patients qui ont récemment reçu ou reçoivent actuellement un traitement antifongique par la flucytosine (une prodrogue du 5-fluorouracile).

Un intervalle de temps de 4 semaines minimum doit être observé entre la fin du traitement par la brivudine et le début du traitement par la capécitabine ou d'autres médicaments du groupe des fluoropyrimidines, y compris la flucytosine.

Dans l'éventualité d'une **administration accidentelle de brivudine chez des patients** qui ont récemment reçu ou reçoivent actuellement des fluoropyrimidines, tous les médicaments doivent être arrêtés et des mesures efficaces doivent être prises pour réduire la toxicité des médicaments à base de fluoropyrimidine: Admission immédiate à l'hôpital et toutes les mesures destinées à prévenir les infections systémiques et la déshydratation. Des centres antipoisons spécialisés doivent être contactés (si disponibles) dès que possible pour trouver une action appropriée contre la toxicité de la fluoropyrimidine (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.8). Les signes de toxicité des médicaments à base de fluoropyrimidine comprennent nausées, vomissements, diarrhée, et dans des cas sévères, stomatite, mucosite, nécrolyse épidermique toxique, neutropénie et dépression de la moelle osseuse.

Médicaments dopaminergiques et/ou maladie de Parkinson

L'expérience après commercialisation indique une interaction possible de la brivudine avec des antiparkinsoniens dopaminergiques, favorisant l'apparition d'une chorée.

Autres informations

Aucun potentiel d'induction ou d'inhibition du système d'enzymes hépatiques P450 n'a été démontré.

La prise de nourriture n'affecte pas significativement l'absorption de la brivudine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

La brivudine est contre-indiquée pendant la grossesse et chez les mères allaitantes. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets embryotoxiques ou tératogènes. Les effets foetotoxiques n'ont été observés qu'à doses élevées. Cependant, la sécurité de la brivudine au cours de la grossesse humaine n'a pas été établie. Les études effectuées chez l'animal ont montré que la brivudine et son principal métabolite, le bromovinyl uracile (BVU) passent dans le lait.

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

Il n'existe pas d'études concernant l'effet de la brivudine sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines ou d'un travail en équilibre instable, il faut tenir compte que des vertiges et de la somnolence ont été rapportés dans certains cas (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La brivudine a été administrée à plus de 3900 patients lors des études cliniques. La réaction la plus grave, mais peu fréquente, était l'hépatite. Cette réaction a également été signalée lors de la surveillance après commercialisation. Les seuls effets indésirables fréquents au médicament étaient les nausées (2,1%). Après les nausées, les effets indésirables les plus fréquents (peu fréquents et rares) étaient ceux liés au système nerveux et des troubles psychiatriques (classes de systèmes d'organes). Un effet de la brivudine sur le SNC est également évident selon les données de la surveillance après commercialisation. D'après les données de la surveillance après commercialisation, les affections de la peau et du tissu sous-cutané étaient également significatives lors de l'utilisation clinique du produit. L'incidence et le type de réaction indésirable au médicament coïncident avec ceux des autres nucléosides antiviraux de la même famille.

Tableau des réactions indésirables

Le tableau ci-dessous dresse la liste des réactions indésirables à la brivudine, par système et par gravité décroissante.

Classe de système d'organes	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100)	Rare (≥1/10.000 à <1/1.000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique		granulocytopénie, éosinophilie, anémie, lymphocytose, monocytose	thrombocytopénie	
Affections du système immunitaire		réactions d'hypersensibilité/allergiques (œdème périphérique et œdème de la langue, des lèvres, des paupières, du larynx et du visage, prurit, rash, augmentation de la sudation, toux, dyspnée, bronchoconstriction)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		anorexie		
Affections psychiatriques		insomnie, anxiété	hallucinations, état confusionnel	délire, nervosité, sautes d'humeur, humeur dépressive
Affections du système nerveux		céphalées, étourdissement, vertiges, somnolence, paresthésie	dysgeusie, tremblements	syncope, troubles de l'équilibre, hyperactivité psychomotrice
Affection de l'oreille et du labyrinthe			douleur aux oreilles	
Affections vasculaires		hypertension	hypotension	vasculite
Affections gastro-intestinales	nausées	vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleur abdominale, constipation, flatulence		
Affections hépatobiliaires		stéatose hépatique, augmentation des enzymes hépatiques	hépatite, augmentation de la bilirubinémie	insuffisance hépatique aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				éruption fixe, dermatite exfoliative, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculo-squelettiques et systémiques			douleurs dans les os	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		asthénie, fatigue, syndrome de type grippal (malaise, fièvre, douleur, frissons)		

Description de certaines réactions indésirables

La brivudine peut interagir avec des agents chimiothérapeutiques de la classe des fluoropyrimidines. Cette interaction qui augmente la toxicité des fluoropyrimidines est potentiellement mortelle (voir également les rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Les symptômes de **toxicité des médicaments du groupe des fluoropyrimidines** sont les suivants : nausées, vomissements, diarrhée et, dans les cas graves, stomatite, mucosite, nécrolyse épidermique toxique, neutropénie et dépression de la moelle osseuse (voir également les rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Des effets hépatotoxiques sont apparus dans les études cliniques ainsi que dans l'expérience après commercialisation. Ces effets sont une hépatite cholestatique ou cytolytique, un ictère cholestatique ou une augmentation du taux des enzymes hépatiques. La plupart des cas d'hépatite commencent entre 3 et 28 jours après la fin du cycle de 7 jours de traitement. Les données après commercialisation indiquent qu'une durée de traitement supérieure à la durée recommandée de 7 jours augmente le risque d'hépatite.

Population pédiatrique

La brivudine n'a pas été étudiée et est contre-indiquée chez l'enfant. Le profil de sécurité dans la population pédiatrique n'est pas connu.

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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 BRUXELLES, Madou – Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be et au Luxembourg via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue de Morvan, 54 511 Vandoeuvre les Nancy Cedex, tél : (+33) 3 83 65 60 85/87, e-mail : crpv@chru-nancy.fr ou la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, tél. (+352) 2478 5592, e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>.

4.9 Surdosage

On n'a rapporté jusqu'à présent aucun cas de surdosage aigu avec la brivudine. Après un surdosage voulu ou accidentel, un traitement approprié symptomatique et de préservation des fonctions vitales sera instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Anti-viral

Code ATC: J05AB15

La brivudine, la substance active de Zerpex, est un des plus puissants analogues des nucléosides inhibant la réplication du virus varicelle-zona (VZV). Les souches cliniques de VZV sont particulièrement sensibles. Dans des cellules infectées par des virus, la brivudine subit une série de phosphorylations séquentielles donnant lieu à la formation de triphosphate de brivudine, qui est responsable de l'inhibition de la réplication virale. La conversion intracellulaire de la brivudine en dérivés phosphorylés est catalysée par des enzymes codées par le virus, essentiellement la thymidine kinase. La phosphorylation n'a lieu que dans les cellules infectées, ce qui explique la grande sélectivité de la brivudine vis-à-vis des cibles virales. Le triphosphate de brivudine, une fois formé dans des cellules infectées par les virus, persiste dans ces cellules pendant plus de 10 heures et interagit avec la polymérase de l'ADN viral. Cette interaction est responsable de la puissante inhibition de la réplication virale. Le mécanisme de résistance est basé sur la déficience de l'enzyme virale thymidine kinase (TK). Cependant, dans le contexte clinique, les prérequis pour la résistance sont le traitement antiviral chronique et l'immunodéficience du patient, deux situations peu probables pour les indications et posologies recommandées. La concentration de brivudine capable d'inhiber in vitro la réplication virale (IC_{50}) correspond à 0,001 µg/ml (extrêmes 0,0003 – 0,003 µg/ml). Dès lors, la brivudine est approximativement 200 à 1000 fois plus puissante que l'aciclovir et le penciclovir sur le plan de l'inhibition in vitro de la réplication du VZV. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{ssmax}) de brivudine chez l'homme recevant les doses prévues (125 mg une fois par jour) sont de 1,7 µg/ml (c'est-à-dire 1000 fois l' IC_{50} "in vitro"), et décroissent vers la concentration minimale (C_{ssmin}) de 0,06 µg/ml (c'est-à-dire au moins 60 fois la IC_{50}). Le début de l'action de la brivudine est très rapide dans des conditions de croissance virale florissante, atteignant 50% d'inhibition de la réplication virale dans l'heure de l'exposition au médicament. La brivudine présente également une activité antivirale chez des animaux de laboratoire infectés par le virus simien (singes) ou le virus herpès simplex de type 1 (souris et cobayes). La brivudine agit sur le virus herpès simplex de type 1, mais n'a pas d'activité antivirale significative sur le virus herpès simplex de type 2.

L'inhibition de la réplication virale est à la base de l'efficacité de Zerpex, en accélérant la guérison des manifestations cutanées au stade précoce du zona chez les patients. La puissance antivirale élevée de la brivudine in vitro se reflète dans l'efficacité clinique supérieure observée depuis le début du traitement jusqu'à la dernière éruption vésiculeuse dans les études cliniques comparatives avec l'aciclovir : le temps moyen était réduit de 25% avec la brivudine (13,5 heures) par rapport à l'aciclovir (18 heures). En outre, le risque relatif de développer une névralgie post-herpétique (NPH) était réduit de 25% avec la brivudine (33% de tous les patients ont rapporté une NPH) par rapport à l'aciclovir (43% de tous les patients ont rapporté une NPH) chez les patients immunocompétents âgés de plus de 50 ans, qui ont été traités pour un zona.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La brivudine est rapidement absorbée après la prise de Zerpex par voie orale. La biodisponibilité de la brivudine est d'environ 30 % de la dose orale de Zerpex, à cause d'un métabolisme de premier passage considérable. Le pic de concentration plasmatique moyen de brivudine après une dose orale de 125 mg de Zerpex est de 1,7 µg/ml à l'état d'équilibre, et apparaît une heure après la prise. La nourriture retarde légèrement l'absorption de brivudine mais n'influence pas la quantité totale de médicament absorbée.

Distribution

La brivudine est distribuée de manière importante dans les tissus, comme l'indique son grand volume de distribution (75 l). La brivudine est liée de manière très importante aux protéines plasmatiques (> 95%).

Biotransformation

La brivudine est métabolisée rapidement et de façon importante par l'enzyme pyrimidine phosphorylase, qui clive le groupe sucre, donnant lieu à la formation de bromovinyl uracile (BVU), un métabolite dépourvu d'activité virustatique. Le BVU est le seul métabolite détecté dans le plasma humain, et son pic de concentration plasmatique excède d'un facteur deux celui de la substance mère. Le BVU est ensuite métabolisé en acide uracylacétique, principal métabolite polaire trouvé dans l'urine chez l'homme, mais indétectable dans le plasma.

Elimination

La brivudine est éliminée de manière efficace, la clairance corporelle totale étant de 240 ml/min. La demi-vie plasmatique terminale de la brivudine est d'environ 16 heures. La brivudine est éliminée par voie rénale (65% de la dose administrée) essentiellement sous forme d'acide uracylacétique et de plusieurs composés plus polaires de type urée. La brivudine non-métabolisée représente moins de 1% de la dose de Zerpex excrétée dans les urines.

Les paramètres cinétiques du BVU, en termes de demi-vie terminale et de clairance sont du même ordre de grandeur que ceux de la substance mère.

Linéarité/non-linéarité

On a observé une cinétique linéaire dans l'éventail de doses de 31,25 à 125 mg.

Les conditions de l'état d'équilibre de brivudine sont atteintes après 5 jours de prise quotidienne de Zerpex, sans indication d'accumulation ultérieure.

Patients âgés ou patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

Les principaux paramètres cinétiques (AUC, C_{max} et demi-vie plasmatique terminale) de la brivudine mesurés chez les sujets âgés ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine respectivement de 26 à 50 ml/min/1,73 m² de surface corporelle et < 25 ml/min/1,73 m² de surface corporelle), et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (classes Child-Pugh B-C) sont comparables à ceux retrouvés chez les sujets témoins et, dès lors, il n'est pas nécessaire dans ces cas d'adapter la dose.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, potentiel carcinogène et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme pour l'utilisation à court terme.

Les effets précliniques pour la toxicité aiguë et chronique ont été observés dans les études à court terme, à des taux considérés comme suffisamment excessifs par rapport à l'exposition maximale chez l'homme. Les données recueillies à partir d'études animales à long terme, pour des taux médicamenteux quotidiens proches des doses utilisées en clinique, sont considérés comme n'ayant pas de signification pour le traitement à court terme chez l'homme. Le foie était l'organe cible pour la toxicité dans toutes les espèces utilisées dans les études précliniques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, povidone K 24-27, stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

a) Nature de l'emballage

Plaquette consistant en un film opaque rigide de PVC et un feuillet d'aluminium.

b) Contenu de l'emballage

Emballage original de 7 comprimés.

Emballage clinique de 35 (5 x 7) comprimés.

Emballage échantillon de 1 comprimé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Laboratori Guidotti S.p.A.

Via Livornese 897

I-56122 Pisa (La Vettola)

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

BE236957

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

Date de première autorisation : 27 mai 2002

Date de dernier renouvellement : 30 juillet 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2022