

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Elmiron® 100 mg, gélule

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg de pentosane polysulfate sodique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélules de taille 2 opaques blanches.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Elmiron® est indiqué pour le traitement du syndrome de la vessie douloureuse caractérisé par des glomérulations ou des lésions de Hunner au niveau de la paroi de la vessie chez l'adulte présentant une douleur modérée à sévère, une urgence et une fréquence mictionnelle (voir chapitre 4.4).

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### **Posologie**

##### *Chez l'adulte :*

La dose recommandée de pentosane polysulfate sodique est de 300 mg/jour, administrée par voie orale en une gélule de 100 mg 3 fois par jour.

La réponse du patient à un traitement initial au pentosane polysulfate sodique doit être réévaluée tous les 6 mois. Dans le cas où il n'y a aucune amélioration 6 mois après le début du traitement, le traitement par pentosane polysulfate sodique devrait être arrêté. Chez les patients répondeurs, le traitement par pentosane polysulfate sodique devrait être prolongé tant que la réponse est maintenue.

##### *Population particulière*

Pentosane polysulfate sodique n'a pas été spécifiquement étudié chez les personnes âgées ou les personnes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique (voir chapitre 4.4) Aucun ajustement de dose n'est recommandé pour ces patients.

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du pentosane polysulfate sodique chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

##### **Mode d'administration**

Les gélules doivent être prises avec de l'eau au moins 1 heure avant les repas ou 2 heures après les repas.

#### 4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients énumérés à la section 6.1.

En raison d'un faible effet anticoagulant du Pentosane polysulfate sodique, elmiron® ne doit pas être utilisé chez les patients qui souffrent de saignement. Les menstruations ne sont pas une contre-indication.

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

Le syndrome de la vessie douloureuse est un diagnostic d'exclusion. Les autres troubles urologiques doivent être écartés par le prescripteur tels que les infections urinaires ou le cancer de la vessie.

Pentosane polysulfate sodique exerce un léger effet anticoagulant. Les patients qui subissent des interventions invasives, qui présentent des signes ou des symptômes de coagulopathie sous-jacente ou chez lesquels il existe un risque accru d'hémorragie en raison d'un traitement avec d'autres médicaments agissant sur la coagulation tels que les anticoagulants, les dérivés de l'héparine, les thrombolytiques ou les anti agrégant plaquettaires incluant l'acide acétylsalicylique et les anti inflammatoires non stéroïdiens (voir section 4.5) doivent être surveillés afin de déceler toute éventuelle hémorragie. Les patients ayant des antécédents de thrombopénie induite par l'héparine ou par le pentosane polysulfate sodique doivent être surveillés attentivement au cours de leur traitement par le pentosane polysulfate sodique.

##### **Insuffisance hépatique ou rénale**

Elmiron® n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. Étant donné qu'il a été prouvé que le foie et les reins contribuent à l'élimination du Pentosane polysulfate sodique, une insuffisance hépatique ou rénale peut avoir un effet sur la pharmacocinétique d'Elmiron®. Les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique doivent être surveillés attentivement au cours de leur traitement par le pentosane polysulfate sodique.

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

Une étude réalisée sur des sujets en bonne santé n'a pas montré d'interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique entre des doses thérapeutiques de warfarine et de pentosane polysulfate sodique. Aucune autre étude relative aux interactions médicamenteuses n'a été réalisée.

En raison d'un léger effet anticoagulant du pentosane polysulfate sodique, les patients qui sont traités simultanément avec d'autres médicaments agissant sur la coagulation tels que les anticoagulants, les dérivés de l'héparine, les thrombolytiques ou les antiagrégants plaquettaires incluant l'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, doivent être surveillés afin de déceler toute éventuelle hémorragie ; cette surveillance a pour objectif d'adapter la posologie si nécessaire (voir chapitre 4.4).

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

##### **Grossesse**

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation du pentosane polysulfate sodique chez la femme enceinte. Les études de reproduction n'ont pas été conduites chez l'animal.

Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser Elmiron® pendant la grossesse.

##### **Allaitement**

On ignore si le pentosane polysulfate sodique ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour la santé des nouveau-nés et des nourrissons ne peut donc être exclu. Le pentosane polysulfate sodique ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

##### **Fertilité**

Aucune information sur un potentiel impact du pentosane polysulfate sodique sur la fertilité n'est disponible.

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

Elmiron® n'a pas d'effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8. Effets indésirables

Cette section énumère les réactions indésirables signalées dans la littérature chez les patients traités au pentosane polysulfate sodique au cours des études cliniques. La causalité potentielle entre l'apparition de ces effets indésirables et la prise de pentosane polysulfate sodique n'a pas été discutée dans les différentes publications.

Les effets indésirables les plus fréquents signalés dans les études cliniques sont les céphalées, les étourdissements et les troubles gastro-intestinaux tels que la diarrhée, les nausées, les douleurs abdominales et les saignements rectaux.

Les effets indésirables signalés chez les patients traités au pentosane polysulfate sodique sont comparables à ceux communiqués lors du traitement par placebo tant au niveau qualitatif que quantitatif.

##### Tableau des effets indésirables

La liste des effets indésirables est présenté par système-organe selon la classification MedDRA et par fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); très rare ( $< 1/10,000$ ); indéterminés (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

<b><i>Infections et infestations</i></b>	Fréquent		Infections, Grippe
<b><i>Affections du système sanguin et lymphatique</i></b>	Peu fréquent		Anémie, ecchymoses, hémorragie, leucopénie, thrombopénie,
	Indéterminé		Troubles de la coagulation
<b><i>Affections du système immunitaire</i></b>	Peu fréquent		Photosensibilité
	Indéterminé		Réactions allergiques
<b><i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i></b>	Peu fréquent		Anorexie, prise ou perte de poids
<b><i>Affections psychiatriques</i></b>	Peu fréquent		Troubles sévère de l'humeur / Dépression
<b><i>Affections du système nerveux</i></b>	Fréquent		Céphalée, étourdissements
	Peu fréquent		Augmentation de la transpiration, insomnie, hyperkinésie, paresthésie
<b><i>Affections oculaires</i></b>	Peu fréquent		Larmoiement, amblyopie
<b><i>Affection de l'oreille et du labyrinthe</i></b>	Peu fréquent		Acouphènes
<b><i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i></b>	Peu fréquent		Dyspnée
<b><i>Affections gastro-intestinales</i></b>	Fréquent		Nausée, diarrhée, dyspepsie, douleurs abdominales, abdomen dilatée, hémorragie rectale,
	Peu fréquent		Indigestion, vomissement, aphte, Flatulence, constipation

<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Fréquent		Cedème périphérique, alopecie
	Peu fréquent		Eruption, augmentation de la taille des grains de beauté
<b>Affections musculosquelettiques et systémiques</b>	Fréquent		Lombalgie
	Peu fréquent		Myalgie, arthralgie
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Fréquent		Miction fréquente
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fréquent		Asthénie, douleur pelvienne
<b>Investigation</b>	Indéterminé		Anomalie des fonctions hépatiques

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

Il est essentiel de notifier tout effet indésirable présumé après l'autorisation du médicament. Cela permet de surveiller de manière continue le rapport bénéfices/risques du médicament. Les professionnels de la santé sont priés de signaler tout effet indésirable présumé en utilisant le formulaire prévu à cet effet disponible dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Annexe D4 du PUT).

### **4.9. Surdosage**

En cas de surdosage accidentel, les patients devraient être évalués sur l'apparition potentielle d'effets indésirables tels que les symptômes gastro-intestinaux et les saignements. En cas d'effet indésirable, le traitement pourrait être suspendu jusqu'à disparition des symptômes et le traitement devrait être repris à la dose recommandée qu'après une évaluation du rapport bénéfice risque.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Urologie, autres maladies urologiques, code ATC : G04BX15**

#### **Mécanisme d'action**

Le pentosane polysulfate sodique agirait localement dans la vessie après administration systémique et excrétion dans l'urine par fixation des glycosaminoglycanes sur la muqueuse altérée de la vessie. Cette liaison des glycosaminoglycanes à la muqueuse de la vessie réduit l'adhérence bactérienne à la surface interne de la vessie et en conséquence, l'incidence des infections est également réduite. L'hypothèse est que le pentosane polysulfate sodique aurait une fonction de barrière au niveau du mucus urothélial endommagé et pourrait également agir par une action anti-inflammatoire.

#### **Efficacité et sécurité clinique**

Au total, quatre études cliniques randomisées en double aveugle versus placebo, ayant inclus des patients atteints du syndrome de la vessie douloureuse diagnostiqué après examen cystoscopique avec ou sans hydrodistension de la vessie, évaluant l'efficacité du traitement oral du pentosane polysulfate sodique ont été publiées dans les revues scientifiques.

Dans toutes ces études, les patients traités par pentosane polysulfate sodique ont rapporté une meilleure amélioration du syndrome de la vessie douloureuse que ceux du groupe placebo.

Dans trois études, la différence observée était clairement statistiquement significative.

La première étude est une étude en double-aveugle, randomisée évaluant le pentosane polysulfate sodique versus placebo. Les patients ont été traités avec 3x100 mg ou 2x200 mg PPS par jour. 75 patients ont été inclus dans l'étude et 62 ont terminés l'étude. L'efficacité du traitement a été évaluée en fonction de l'amélioration constatée par le patient sur quatre symptômes importants du syndrome de la vessie douloureuse : douleur, urgence et fréquence mictionnelles et nycturie, aucun critère d'évaluation primaire n'a été défini. Un patient était compté comme un répondeur au traitement dans le cas d'une amélioration de 50% par rapport à la ligne de base, signalé pour un des quatre symptômes après 3

mois de traitement. Une évaluation de toutes les données générées dans l'étude a montré que pour les quatre symptômes évalués, davantage de patients ont répondu au traitement par pentosane polysulfate sodique que par placebo, cette différence était statistiquement significative :

	PPS	Placebo	P-value
Douleur			
Non répondeurs / total (%)	19/42 (45)	7/38 (18)	0.02
% moyen d'amélioration *	33.0 ± 35	15.8 ± 26	0.01
Urgence mictionnelle			
Non répondeurs / total (%)	21/42 (50)	9/48 (19)	0.03
% moyen d'amélioration *	27.6 ± 31	14.0 ± 24	0.01
Fréquence mictionnelle			
Non répondeurs / total (%)	33/52 (63)	16/41 (39)	0.005
% moyen d'amélioration	-5.1	-0.4	0.002
Nycturie			
% moyen d'amélioration *	-1.5 ± 2.9	-0.5 ± 0.5	0.04

Les deux études suivantes ont été menées selon des critères comparables à une étude multicentrique, randomisées en double-aveugle versus placebo. Les patients dans les deux études étaient traités pendant trois mois avec soit 3x100 mg de pentosane polysulfate sodique soit par placebo. Le critère d'efficacité principal de l'étude était l'amélioration globale reportée par le patient après trois mois de traitement. On a demandé aux patients s'ils se sentaient améliorés globalement depuis le début du traitement et, dans l'affirmative, si l'amélioration était « légère » 25%, « modérée » 50%, « grande » 75% ou « complète » 100%. Les patients qui ont déclaré une amélioration au moins modérée (50%) ont été comptés comme répondeurs. Les critères d'efficacité secondaires comprenaient l'évaluation de l'amélioration par les médecins investigateurs. L'échelle utilisée pour l'évaluation des médecins comprenait les catégories « pire », « pas de changement », « Léger », « bon », « très bon » et « excellent ». Un répondeur a été défini comme un patient étant au moins « bon » par rapport à la ligne de base.

Par ailleurs, les volumes mictionnels sur trois jours et l'impact du traitement sur la douleur et l'urgence mictionnelle ont été évalués comme critères d'évaluation secondaires. L'impact sur la douleur et l'urgence a été évalué par le même questionnaire que celui utilisé pour le critère d'évaluation primaire avec un répondeur défini comme un patient présentant une amélioration au moins modérée (50%) par rapport à la ligne de base. De plus, l'impact sur la douleur et l'urgence a été évalué par l'intermédiaire d'une échelle à 5 critères, où un répondeur a été défini comme un patient ayant au moins 1 point d'amélioration par rapport à la ligne de base.

110 patients ont été inclus et traités pendant trois mois dans la première des deux études, les deux études étant très comparables. Un bénéfice statistiquement significatif du pentosane polysulfate sodique par rapport au placebo a été mis en évidence sur le critère d'évaluation primaire (sur l'évaluation de l'amélioration globale par le patient) ainsi que sur l'évaluation de l'amélioration globale par le médecin investigateur.

De plus, le pentosane polysulfate sodique tend à améliorer la douleur et l'urgence mictionnelle suite à l'auto-évaluation des patients, malgré un effet incohérent observé sur l'évaluation de l'urgence selon l'échelle d'urgence mictionnelle. De plus, des effets positifs ont été observés sur les volumes urinaires, bien que les différences observées ne soient pas statistiquement significatives :

	PPS	Placebo	P-value
Répondeurs sur la base de l'auto-évaluation des patients concernant l'amélioration globale	28%	13%	0.04
Répondeurs sur la base de l'évaluation des médecins investigateurs concernant l'amélioration globale	26%	11%	0.03
Répondeurs pour la douleur et l'urgence mictionnelle			
Douleur (modérée/50% d'amélioration)	27%	14%	0.08
Echelle de la douleur (1-point d'amélioration)	46%	29%	0.07

Urgence à uriner (modérée/50% d'amélioration)	22%	11%	0.08
Echelle d'urgence mictionnelle (1-point d'amélioration)	39%	46%	ns
Réduction moyenne du score de la douleur par rapport à la ligne de base	0.5	0.2	ns
Modifications des caractéristiques du volume mictionnel par rapport à la ligne de base			
Volume moyen par miction (cc)	9.8	7.6	ns
Augmentation de ≥ 20 cc (% pts)	30	20	ns
Volume urinaire total journalier (cc)	+60	-20	ns
Nombre de mictions par jour	-1	-1	ns
3 mictions en moins par jour (% pts)	32	24	ns
Nycturie	-0.8	-0.5	ns

La deuxième des deux études comparables a recruté 148 patients et a démontré un avantage statistiquement significatif du pentosane polysulfate sodique par rapport au placebo sur le critère d'évaluation primaire mesurant l'amélioration globale évaluée par le patient et l'amélioration globale évaluée par l'investigateur, et toutes les évaluations sur la douleur et l'urgence. Une tendance à une meilleure efficacité sous pentosane polysulfate sodique a été observée pour l'amélioration des rapports sexuels :

	PPS	Placebo	P-value
Répondeurs sur la base de l'auto-évaluation des patients concernant l'amélioration globale	32%	16%	0.01
Répondeurs sur la base de l'évaluation des médecins investigateurs concernant l'amélioration globale	36%	15%	0.002
Répondeurs pour la douleur et l'urgence mictionnelle	38%	18%	0.005
Douleur (modérée/50% d'amélioration)	66%	51%	0.04
Echelle de la douleur (1-point d'amélioration)	30%	18%	0.04
Urgence à uriner (modérée/50% d'amélioration)	61%	43%	0.01
Répondeurs sur la douleur et l'urgence mictionnelle	31%	18%	0.06
Amélioration des rapports sexuels			
Modifications des caractéristiques du volume mictionnel par rapport à la ligne de base			
Volume moyen par miction (cc)	+20.4	-2.1	ns
Augmentation de ≥ 20 cc (% pts)	40	24	0.02
Volume urinaire total journalier (cc)	+3	-42	ns

La quatrième étude, réalisée en double aveugle et multifactorielle, à deux bras, évaluait les effets du pentosane polysulfate sodique et de l'hydroxyzine. Les patients ont été randomisés dans quatre groupes de traitement et ont été traités pendant six mois avec soit 3x100 mg de pentosane polysulfate sodique, soit 1x50 mg d'hydroxyzine, soit les deux traitements actifs ou le placebo.

La réponse au traitement basée sur l'Évaluation de la Réponse Globale (ERG) déclarée par le patient après 24 semaines de traitement, a été définie comme critère d'évaluation principal. L'évaluation ERG a été évaluée au moyen d'une échelle centrée à sept points, dans laquelle les patients peuvent évaluer leur réponse globale par rapport à la ligne de base comme nettement pire, modérément pire, légèrement pire, sans changement, légèrement améliorée, modérément améliorée ou nettement améliorée. Les participants qui ont déclaré l'une ou l'autre de ces deux dernières catégories ont été définis comme répondants au traitement.

Les résultats secondaires évaluait l'indice O'Leary-Sant IC Symptôme et Problème, le score de symptôme de l'Université du Wisconsin, les symptômes de douleur / inconfort et d'urgence signalés par le patient, et les résultats d'un relevé des volumes urinaires de 24 heures.

La comparaison des patients recevant du pentosane polysulfate sodique avec ceux ne recevant pas de pentosane polysulfate sodique (indépendamment du traitement par l'hydroxyzine par voie orale) n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes, mais une tendance à une meilleure efficacité a été observée chez les patients traités avec le pentosan polysulfate sodique (soit seul ou en combinaison avec l'hydroxyzine) (20 sur 59, 34%) par rapport aux patients ne recevant pas de pentosane polysulfate sodique, mais qui auraient pu recevoir de l'hydroxyzine (11 sur 62, 18%, p0.064):

	PPS	Placebo
Nombre de patients randomisés	59	62
Nombre de patients répondeurs (%)	20 (34)	11 (18)
Nombre de patients ayant complétés les résultats secondaires d'évaluation (%)	49 (83)	47 (76)
Le score de douleur moyen $\pm$ SD (0-9)	-1.2 $\pm$ 1.9	-0.7 $\pm$ 1.8
Le score d'urgence moyen $\pm$ SD (0-9)	-1.2 $\pm$ 1.6	-0.9 $\pm$ 1.6
La fréquence sur 24 heures moyenne $\pm$ SD	-0.7 $\pm$ 4.8	-0.9 $\pm$ 6.3
L'index IC symptôme moyen $\pm$ SD (0-20)	-2.6 $\pm$ 3.4	-1.7 $\pm$ 3.5
L'index IC problème moyen $\pm$ SD (0-16)	-2.6 $\pm$ 3.6	-1.9 $\pm$ 2.8
Le score IC Wisconsin moyen $\pm$ SD (0-42)	-6.2 $\pm$ 8.9	-6.7 $\pm$ 8.2

Une analyse de l'ensemble des données décrites ci-dessus à partir d'études cliniques contre placebo a été menée pour évaluer si les patients prenant du pentosane polysulfate sodique par voie orale tiraient un véritable bénéfice du traitement. Cette analyse combinée a montré que le pourcentage de patients répondant au traitement par pentosane polysulfate sodique, ayant une amélioration cliniquement pertinente dans l'évaluation globale, dans la douleur et dans l'urgence, était environ 2 fois plus élevé que les taux de réponse respectifs sous placebo:

	PPS	Placebo
ERG (95% CI)	33,0% (27.1% - 39.4%)	15.8% (11.6% - 21.2%)
Douleur (95% CI)	32.7% (26.0% - 40.3%)	14.2% (9.6% - 20.6%)
Urgence (95% CI)	27.4% (21.1% - 34.8%)	14.2% (9.6% - 20.6%)

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Moins de 10% du pentosane polysulfate sodique pris par voie orale est absorbé lentement au niveau du tractus gastro-intestinal et se retrouve dans la circulation générale sous forme inchangée ou sous forme de métabolites. Toutes les études font état d'une très faible biodisponibilité du pentosane polysulfate sodique inchangé après une administration par voie orale. Au final, la biodisponibilité du pentosane polysulfate sodique observée après une administration orale était inférieure à 1 %.

### Distribution

Sur des volontaires sains, une administration parentérale unique de pentosane polysulfate sodique marqué montre une assimilation progressive de la radioactivité totale par le foie, la rate et les reins (50 min après 1 mg/kg IV.: 60 % de la dose au niveau du foie, 7.7 % dans la rate; 3 h après l'administration: 60 % dans le foie et la rate, et 13 % dans la vessie).

### Biotransformation

Le pentosane polysulfate sodique est fortement métabolisé par désulfatation dans le foie et la rate, et par dépolymérisation dans les reins.

## **Élimination**

La demi -vie plasmatique apparente du pentosane polysulfate sodique dépend de la voie d'administration. Alors que le pentosane polysulfate sodique est rapidement éliminé de la circulation suite à une administration par voie intraveineuse, la demi -vie plasmatique apparente après administration par voie orale est comprise entre 24 et 34 heures. En conséquence, l'administration par voie orale trois fois par jour de pentosane polysulfate sodique entraîne l'accumulation de pentosane polysulfate sodique pendant les 7 premiers jours d'administration (facteur d'accumulation 5-6,7).

Après une administration orale, le pentosane polysulfate sodique non absorbé est excrété sous forme principalement inchangée dans les selles. Environ 6 % de la dose de pentosane polysulfate administrée sont excrétés par l'urine après désulfatation et dépolymérisation.

### **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.

Les effets toxiques du pentosane polysulfate sodique sur la reproduction et le développement n'ont pas été étudiés.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

#### **Contenu de la gélule**

Cellulose microcristalline,

Stéarate de magnésium

#### **Composition de l'enveloppe**

Gélatine,

Dioxyde de titane (E171)

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

Flacon : 30 mois

Les gélules doivent être utilisées dans les 30 jours après ouverture du flacon.

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

Flacon : garder le flacon bien fermé pour protéger de l'humidité.

Pour la durée de conservation après la première ouverture du flacon, voir section 6.3

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

Flacon en PEHD avec fermeture de sécurité pour enfants, contenant 90 gélules.

Boite de 90 gélules.

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

Aucune exigence particulière.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION**

bene-Arzneimittel GmbH



Herterichstrasse 1-3

D-81479 Munich



Téléphone : ++49 (0) 89 / 7 49 87-0

Fax : ++49 (0) 89 / 7 49 87-142

[contact@bene-arzneimittel.de](mailto:contact@bene-arzneimittel.de)

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION**

34009 589 010 1 0 : 90 gélules dans un flacon en PEHD avec fermeture de sécurité pour enfants

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION**

Mars 2017

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription hospitalière.