



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 février 2017

*flunarizine (chlorhydrate de)*

**SIBELIUM 10mg, comprimé sécable**

B/30 (CIP : 34009 328 294 4 6)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

|                        |                                                                                                                  |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Code ATC               | <b>N07CA03 (autres produits du système nerveux)</b>                                                              |
| Motif de l'examen      | <b>Renouvellement de l'inscription</b>                                                                           |
| Liste concernée        | <b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>                                                                           |
| Indications concernées | <b>« Traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées. »</b> |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |      |  |   |                 |     |                                    |      |                 |       |                 |         |             |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--|---|-----------------|-----|------------------------------------|------|-----------------|-------|-----------------|---------|-------------|
| AMM                                                              | <p>Date initiale : 28 mai 1985 (procédure nationale)</p> <p>Rectificatifs des :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 21/08/2014 : réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'ANSM modifiant les rubriques suivantes du RCP : « 4.2. Posologie et mode d'administration », « 4.8. Effets indésirables », « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques ».</li><li>- 15/12/2014 : modification des rubriques suivantes du RCP : « 4.2. Posologie et mode d'administration », « 4.3. Contre-indications », « 4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi », « 4.6. Grossesse et allaitement », « 4.8. Effets indésirables », « 4.9. Surdosage ».</li></ul> <p>(cf 04.2 et annexe)</p> |      |  |   |                 |     |                                    |      |                 |       |                 |         |             |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |      |  |   |                 |     |                                    |      |                 |       |                 |         |             |
| Classification ATC                                               | <table><tr><td>2016</td><td></td></tr><tr><td>N</td><td>Système nerveux</td></tr><tr><td>N07</td><td>Autres produits du système nerveux</td></tr><tr><td>N07C</td><td>Antivertigineux</td></tr><tr><td>N07CA</td><td>Antivertigineux</td></tr><tr><td>N07CA03</td><td>Flunarizine</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2016 |  | N | Système nerveux | N07 | Autres produits du système nerveux | N07C | Antivertigineux | N07CA | Antivertigineux | N07CA03 | Flunarizine |
| 2016                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |      |  |   |                 |     |                                    |      |                 |       |                 |         |             |
| N                                                                | Système nerveux                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |      |  |   |                 |     |                                    |      |                 |       |                 |         |             |
| N07                                                              | Autres produits du système nerveux                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |  |   |                 |     |                                    |      |                 |       |                 |         |             |
| N07C                                                             | Antivertigineux                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |      |  |   |                 |     |                                    |      |                 |       |                 |         |             |
| N07CA                                                            | Antivertigineux                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |      |  |   |                 |     |                                    |      |                 |       |                 |         |             |
| N07CA03                                                          | Flunarizine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |      |  |   |                 |     |                                    |      |                 |       |                 |         |             |

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 4 mars 2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription et réévaluation du 14 mars 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu de SIBELIUM restait faible dans l'indication concernée dans l'attente des conclusions de la réévaluation en cours à l'ANSM du rapport bénéfice / risque des médicaments indiqués dans le traitement de fond de la migraine.

En 2014, l'ANSM a rendu les conclusions de cette réévaluation<sup>1</sup> :

- « le rapport bénéfice-risque de la flunarizine dans le traitement de fond de la migraine reste positif chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées.
- l'efficacité et la sécurité d'emploi de la flunarizine n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 12 ans. L'utilisation de la flunarizine n'est donc pas recommandée dans cette population.
- cette réévaluation confirme que le profil de tolérance n'a pas évolué et reste acceptable à condition que les contre-indications du traitement soient respectées, notamment en cas d'antécédents de dépression et chez les patients présentant des symptômes extrapyramidaux.»

<sup>1</sup> ANSM, Sibelium® 10 mg, comprimé sécable (flunarizine) - Réévaluation du rapport bénéfice-risque - Lettre aux professionnels de santé . <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Sibelium-R-10-mg-comprime-secable-flunarizine-Reevaluation-du-rapport-benefice-risque-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (consulté le 20/01/2017)

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

#### 4.2.1 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> juin 2011 au 31 mai 2015).

Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 21/08/2014 et du 15/12/2014, concernant les rubriques suivantes (voir annexe) :

- « 4.2. Posologie et mode d'administration » : restriction de l'utilisation pédiatrique aux enfants de plus de 12 ans et modification de la durée de traitement maximale à 6 mois, ajout de l'arrêt de traitement en cas de dépression ou de symptômes extrapyramidaux ;
- « 4.3. Contre-indications » : ajout de hypersensibilité, et maladie dépressive ;
- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de recommandations sur la dose maximale et la surveillance des patients, ajout d'une mise en garde concernant les cas de fatigue ;
- « 4.6. Grossesse et allaitement » : ajout de données concernant la grossesse et l'allaitement ;
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout de plusieurs effets indésirables
- « 4.9. Surdosage » : suppression du lavage gastrique
- « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques » : modification du libellé

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

#### 4.2.2 Evaluation du rapport bénéfice/risque aux Pays-Bas en pédiatrie

En février 2016, l'évaluation de SIBELIUM a été réalisée par Le Medicines Evaluation Board of the Netherlands (MEB)<sup>2</sup> concluant que la balance bénéfice-risque de l'utilisation de la flunarizine dans le traitement prophylactique de la migraine chez les enfants et les adolescents est considérée négative en raison des risques d'augmentation de la prolactine, de la prise de poids, de potentiels effets sur la croissance et la maturation sexuelle, de sédation et de potentiels effets sur le système cognitif, de l'apparition de dépression et du risque associé de suicide, et d'apparition de

---

<sup>2</sup> Medicines Evaluation Board of the Netherlands (MEB), Public Assessment Report Type II variation - Scientific discussion, Sibelium 10 mg tablets (flunarizine), February 23, 2016

symptômes extrapyramidaux. Une restriction d'utilisation uniquement chez l'adulte a été décidée par l'autorité de santé des Pays-Bas en raison de doute quand à la sécurité d'emploi de la flunarizine dans le traitement prophylactique de la migraine chez les enfants et les adolescents. Les conclusions du MEB quant à l'analyse des données de sécurité d'emploi de SIBELIUM pouvant remettre en cause la réévaluation du bénéfice/risque par l'ANSM en 2014, celle-ci a décidé d'analyser les données actualisées d'exposition et de tolérance dans la population pédiatrique âgée de 12 à 17 ans inclus. Cette analyse est toujours en cours à ce jour.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2016), SIBELIUM a fait l'objet d'environ 53 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la migraine et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>3,4</sup>. SIBELIUM est un traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées (les médicaments utilisés en première intention sont les bêta-bloquants avec le propranolol et le métoprolol ainsi que le topiramate). Sa place est limitée dans la stratégie thérapeutique. Le choix de la spécialité dans l'arsenal thérapeutique étant lié aux caractéristiques des crises (durée, fréquence, handicap...), du traitement (effets indésirables) et du patient (pathologie et traitements associés, grossesse, traitements antérieurs...), SIBELIUM peut représenter une alternative pour certains patients. La durée de traitement ne devra pas dépasser 6 mois et l'évaluation du traitement devra être réalisée au bout de 3 mois.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 14 mars 2012, la place de SIBELIUM dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

<sup>3</sup> Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspect cliniques et économiques. Recommandations de l'ANAES. octobre 2002.

<sup>4</sup> Giraud G. Recommandations thérapeutiques dans la migraine de l'adulte et de l'enfant. 2005. EMC-Neurologie. Ed.Elsevier :223–231

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 14 mars 2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ La migraine est une affection douloureuse qui se traduit par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ La spécialité SIBELIUM entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de recours dont la place est limitée.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SIBELIUM reste faible dans l'indication de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.**

▶ **Taux de remboursement proposé : 15 %**

## 06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DU RCP DE SIBELIUM SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM

| Rectificatif d'AMM du 12.11.2010                                                                                                                                                                                                                                                                                           | RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM du 24.02.2015)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>4.2 Posologie et mode d'administration</b>                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>4.2 Posologie et mode d'administration</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Posologie</b><br>[...] <p>Enfants de plus de 10 ans, [...]. La durée de traitement ne devra pas dépasser 2 mois.</p> [...]                                                                                                                                                                                              | <b>Posologie</b><br>[...] <p>Si une dépression, des symptômes extrapyramidaux ou un autre effet indésirable grave apparaissent, le traitement devra être arrêté (voir rubrique 4.4).</p> [...] <p>Enfants de 12 ans et plus : à titre exceptionnel lorsque la migraine est invalidante : 5 mg/jour (½ comprimé) le soir. La durée de traitement ne devra pas dépasser 6 mois.</p> <p>Enfants de moins de 12 ans : l'efficacité et la sécurité d'emploi de la flunarizine n'ont pas été établies. L'utilisation de flunarizine chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandée.</p> [...]                                                                           |
| <b>4.3 Contre-indications</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>4.3 Contre-indications</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| [...] <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie de Parkinson.</li> <li>• Antécédents de symptômes extrapyramidaux.</li> <li>• Antécédents de syndrome dépressif.</li> </ul>                                                                                                                                         | [...] <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité à la flunarizine ou à l'un des excipients.</li> <li>• Symptômes préexistants de la maladie de Parkinson (voir rubriques 4.4 et 4.8).</li> <li>• Antécédents de symptômes extrapyramidaux (voir rubriques 4.4 et 4.8).</li> <li>• Maladie dépressive ou antécédents de syndrome dépressif récurrents (voir rubriques 4.4 et 4.8).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</b>                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| [...]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>La flunarizine peut induire des symptômes dépressifs et des symptômes extrapyramidaux et révéler un syndrome parkinsonien, particulièrement chez le sujet âgé. [...]</p> <p>La dose recommandée ne doit pas être dépassée. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, en particulier pendant le traitement d'entretien, de sorte que les symptômes extrapyramidaux ou dépressifs soient détectés de façon précoce et ainsi interrompre le traitement.</p> <p>Dans de rares cas, une fatigue d'intensité progressivement croissante a été rapportée au cours du traitement par flunarizine : dans ce cas, le traitement doit être interrompu.</p> [...] |
| <b>4.6. Grossesse et allaitement</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>4.6. Grossesse et allaitement</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Grossesse</b><br><p>Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. [...]</p> <p>En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la flunarizine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.</p> | <b>Grossesse</b><br><p>Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la flunarizine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, sur le développement embryonnaire/fœtal, sur l'accouchement ou le développement postnatal.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Rectificatif d'AMM du 12.11.2010                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                           |                                               |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     | RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM du 24.02.2015)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--------------------------|---------------------|-------------------------------------------------|--|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------|--|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--|--|--------------|--|------------------------|--|--|-------------|--|--------------------------------|--|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------|--|--|--|-------------------------------------|
| <div>[...]</div> <b>Allaitement</b> <div>[...]</div> En l'absence de données chez l'homme, l'allaitement est déconseillé chez les patients traités par la flunarizine.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                           |                                               |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     | <div>[...]</div> <b>Allaitement</b> <div>On ne sait pas si la flunarizine est excrétée dans le lait maternel.</div> <div>[...]</div> La décision d'interrompre l'allaitement ou de continuer/d'interrompre le traitement avec la flunarizine doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère. |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| 4.8 Effets indésirables                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                           |                                               |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     | 4.8 Effets indésirables                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| <div>[...]</div> <table><tr><th rowspan="3">Système Organe<br/>Classe</th><th colspan="4">Effets Indésirables</th></tr><tr><th colspan="4">Fréquences d'apparition</th></tr><tr><th>Très fréquent<br/>(≥ 1/10)</th><th>Fréquent<br/>(≥ 1/100 à &lt; 1/10)</th><th>Peu fréquent<br/>(≥ 1/1 000 à &lt; 1/100)</th><th>Inconnu</th></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                           |                                               |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     | Système Organe<br>Classe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Effets Indésirables |         |                                                                                        |  | Fréquences d'apparition                             |  |                                       |                                                                                | Très fréquent<br>(≥ 1/10)                                                                                     | Fréquent<br>(≥ 1/100 à < 1/10)                | Peu fréquent<br>(≥ 1/1 000 à < 1/100) | Inconnu                                       | <div>[...]</div> <table><tr><th rowspan="3">Système Organe<br/>Classe</th><th colspan="4">Effets Indésirables</th></tr><tr><th colspan="4">Fréquences d'apparition</th></tr><tr><th>Très fréquent<br/>(≥ 1/10)</th><th>Fréquent<br/>(≥ 1/100 à &lt; 1/10)</th><th>Peu fréquent<br/>(≥ 1/1 000 à &lt; 1/100)</th><th>Inconnu</th></tr></table> |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  | Système Organe<br>Classe | Effets Indésirables |                                                 |  |                          | Fréquences d'apparition                                                                |                     |                               |  | Très fréquent<br>(≥ 1/10) | Fréquent<br>(≥ 1/100 à < 1/10)                                                                                                         | Peu fréquent<br>(≥ 1/1 000 à < 1/100)                                                                                                                                                               | Inconnu               |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| Système Organe<br>Classe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Effets Indésirables       |                                               |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Fréquences d'apparition   |                                               |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Très fréquent<br>(≥ 1/10) | Fréquent<br>(≥ 1/100 à < 1/10)                | Peu fréquent<br>(≥ 1/1 000 à < 1/100)                                                                                                  | Inconnu                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| Système Organe<br>Classe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Effets Indésirables       |                                               |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Fréquences d'apparition   |                                               |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Très fréquent<br>(≥ 1/10) | Fréquent<br>(≥ 1/100 à < 1/10)                | Peu fréquent<br>(≥ 1/1 000 à < 1/100)                                                                                                  | Inconnu                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| <div>[...]</div> <table><tr><td>Affections psychiatriques</td><td></td><td></td><td>Syndrome dépressif (voir rubrique 4.4) ;<br/>Troubles du sommeil ;<br/>Apathie ; Anxiété</td><td></td></tr><tr><td>Affections du système nerveux</td><td></td><td>Somnolence dont léthargie et insomnie</td><td>Coordination anormale ;<br/>Désorientation ;<br/>Agitation ;<br/>Ralentissement ;</td><td>Akathisie ;<br/>Bradykinésie ;<br/>Syndrome extrapyramidal (voir rubrique 4.4)<br/>Dyskinésies dont torticolis ;</td></tr><tr><td>Affections gastro-intestinales</td><td></td><td>Constipation ;<br/>Gêne gastrique ;<br/>Nausées</td><td></td><td></td></tr></table> |                           |                                               |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     | Affections psychiatriques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                     |         | Syndrome dépressif (voir rubrique 4.4) ;<br>Troubles du sommeil ;<br>Apathie ; Anxiété |  | Affections du système nerveux                       |  | Somnolence dont léthargie et insomnie | Coordination anormale ;<br>Désorientation ;<br>Agitation ;<br>Ralentissement ; | Akathisie ;<br>Bradykinésie ;<br>Syndrome extrapyramidal (voir rubrique 4.4)<br>Dyskinésies dont torticolis ; | Affections gastro-intestinales                |                                       | Constipation ;<br>Gêne gastrique ;<br>Nausées |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  | <div>[...]</div> <table><tr><td>Affections psychiatriques</td><td></td><td>Dépression ;<br/>Insomnie</td><td>Syndrome dépressif (voir rubrique 4.4) ;<br/>Troubles du sommeil ;<br/>Apathie ; Anxiété</td><td></td></tr><tr><td>Affections du système nerveux</td><td></td><td>Somnolence</td><td>Coordination anormale ;<br/>Désorientation ;<br/>Léthargie ; Paresthésie ;<br/>Impatience ;<br/>Ralentissement ;<br/>Acouphène ; Torticolis</td><td>Akathisie ; Bradykinésie ;<br/>roue dentée (phénomène de) ;<br/>Dyskinésies ;<br/>Tremblement essentiel ;<br/>Syndrome extrapyramidal (voir rubrique 4.4)<br/>Parkinsonisme ; sédation ;<br/>Tremblements</td></tr><tr><td>Affections cardiaques</td><td></td><td></td><td>Palpitations</td><td></td></tr><tr><td>Affections vasculaires</td><td></td><td></td><td>Hypotension</td><td></td></tr><tr><td>Affections gastro-intestinales</td><td></td><td>Constipation ;<br/>Gêne gastrique ;<br/>Nausées</td><td>Occlusion intestinale ;<br/>Sécheresse buccale ;<br/>Troubles gastro-intestinaux</td><td></td></tr><tr><td>Affections hépatobiliaires</td><td></td><td></td><td></td><td>Transaminases hépatiques augmentées</td></tr></table> |  |  |                          |                     | Affections psychiatriques                       |  | Dépression ;<br>Insomnie | Syndrome dépressif (voir rubrique 4.4) ;<br>Troubles du sommeil ;<br>Apathie ; Anxiété |                     | Affections du système nerveux |  | Somnolence                | Coordination anormale ;<br>Désorientation ;<br>Léthargie ; Paresthésie ;<br>Impatience ;<br>Ralentissement ;<br>Acouphène ; Torticolis | Akathisie ; Bradykinésie ;<br>roue dentée (phénomène de) ;<br>Dyskinésies ;<br>Tremblement essentiel ;<br>Syndrome extrapyramidal (voir rubrique 4.4)<br>Parkinsonisme ; sédation ;<br>Tremblements | Affections cardiaques |  |  | Palpitations |  | Affections vasculaires |  |  | Hypotension |  | Affections gastro-intestinales |  | Constipation ;<br>Gêne gastrique ;<br>Nausées | Occlusion intestinale ;<br>Sécheresse buccale ;<br>Troubles gastro-intestinaux |  | Affections hépatobiliaires |  |  |  | Transaminases hépatiques augmentées |
| Affections psychiatriques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                           |                                               | Syndrome dépressif (voir rubrique 4.4) ;<br>Troubles du sommeil ;<br>Apathie ; Anxiété                                                 |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| Affections du système nerveux                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                           | Somnolence dont léthargie et insomnie         | Coordination anormale ;<br>Désorientation ;<br>Agitation ;<br>Ralentissement ;                                                         | Akathisie ;<br>Bradykinésie ;<br>Syndrome extrapyramidal (voir rubrique 4.4)<br>Dyskinésies dont torticolis ;                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| Affections gastro-intestinales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                           | Constipation ;<br>Gêne gastrique ;<br>Nausées |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| Affections psychiatriques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                           | Dépression ;<br>Insomnie                      | Syndrome dépressif (voir rubrique 4.4) ;<br>Troubles du sommeil ;<br>Apathie ; Anxiété                                                 |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| Affections du système nerveux                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                           | Somnolence                                    | Coordination anormale ;<br>Désorientation ;<br>Léthargie ; Paresthésie ;<br>Impatience ;<br>Ralentissement ;<br>Acouphène ; Torticolis | Akathisie ; Bradykinésie ;<br>roue dentée (phénomène de) ;<br>Dyskinésies ;<br>Tremblement essentiel ;<br>Syndrome extrapyramidal (voir rubrique 4.4)<br>Parkinsonisme ; sédation ;<br>Tremblements |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| Affections cardiaques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                           |                                               | Palpitations                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| Affections vasculaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                           |                                               | Hypotension                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| Affections gastro-intestinales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                           | Constipation ;<br>Gêne gastrique ;<br>Nausées | Occlusion intestinale ;<br>Sécheresse buccale ;<br>Troubles gastro-intestinaux                                                         |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| Affections hépatobiliaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                                               |                                                                                                                                        | Transaminases hépatiques augmentées                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| <div>[...]</div> <table><tr><td>Affections musculo-squelettiques et systémiques</td><td></td><td>Myalgie</td><td>Contractions musculaires</td><td></td></tr><tr><td>Affections des organes de reproduction et des seins</td><td></td><td>Douleur mammaire</td><td>Ménorragie ;<br/>Menstruations irrégulières ;<br/>Oligoménorrhée ;</td><td>Galactorrhée</td></tr><tr><td>Manifestations générales et anomalies au site</td><td></td><td>Asthénie</td><td>Œdème périphérique</td><td></td></tr></table>                                                                                                                                                            |                           |                                               |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     | Affections musculo-squelettiques et systémiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     | Myalgie | Contractions musculaires                                                               |  | Affections des organes de reproduction et des seins |  | Douleur mammaire                      | Ménorragie ;<br>Menstruations irrégulières ;<br>Oligoménorrhée ;               | Galactorrhée                                                                                                  | Manifestations générales et anomalies au site |                                       | Asthénie                                      | Œdème périphérique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  | <div>[...]</div> <table><tr><td>Affections musculo-squelettiques et systémiques</td><td></td><td>Myalgie</td><td>Spasmes musculaires ;<br/>Contractions musculaires</td><td>Rigidité musculaire</td></tr><tr><td>Affections des</td><td></td><td>Irrégularités</td><td>Ménorragie ;</td><td>Galactorrhée</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |  |                          |                     | Affections musculo-squelettiques et systémiques |  | Myalgie                  | Spasmes musculaires ;<br>Contractions musculaires                                      | Rigidité musculaire | Affections des                |  | Irrégularités             | Ménorragie ;                                                                                                                           | Galactorrhée                                                                                                                                                                                        |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                           | Myalgie                                       | Contractions musculaires                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| Affections des organes de reproduction et des seins                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                           | Douleur mammaire                              | Ménorragie ;<br>Menstruations irrégulières ;<br>Oligoménorrhée ;                                                                       | Galactorrhée                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| Manifestations générales et anomalies au site                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                           | Asthénie                                      | Œdème périphérique                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                           | Myalgie                                       | Spasmes musculaires ;<br>Contractions musculaires                                                                                      | Rigidité musculaire                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |
| Affections des                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                           | Irrégularités                                 | Ménorragie ;                                                                                                                           | Galactorrhée                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |         |                                                                                        |  |                                                     |  |                                       |                                                                                |                                                                                                               |                                               |                                       |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |                          |                     |                                                 |  |                          |                                                                                        |                     |                               |  |                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                       |  |  |              |  |                        |  |  |             |  |                                |  |                                               |                                                                                |  |                            |  |  |  |                                     |

| Rectificatif d'AMM du 12.11.2010                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |  |  |  | RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM du 24.02.2015)                                                                                                                                                                  |  |                                    |                                                                                              |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| d'administration                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |  |  |  | organes de reproduction et des seins                                                                                                                                                                               |  | menstruelles ;<br>Douleur mammaire | Troubles menstruels ;<br>Oligoménorrhée ;<br>Hypertrophie mammaire ; Diminution de la libido |  |
| [...]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |  |  |  | Manifestations générales et anomalies au site d'administration                                                                                                                                                     |  | Fatigue                            | Œdème généralisé ;<br>Œdème périphérique ;<br>Asthénie                                       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |  |  | [...]                                                                                                                                                                                                              |  |                                    |                                                                                              |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |  |  | [...]                                                                                                                                                                                                              |  |                                    |                                                                                              |  |
| 4.9. Surdosage                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |  |  |  | 4.9. Surdosage                                                                                                                                                                                                     |  |                                    |                                                                                              |  |
| [...]<br>Le traitement consiste en : administration de charbon, lavage gastrique, traitement symptomatique.<br>[...]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |  |  |  | [...]<br>Le traitement consiste en : administration de charbon, traitement symptomatique.<br>[...]                                                                                                                 |  |                                    |                                                                                              |  |
| 5. Propriétés pharmacologiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |  |  |  | 5. Propriétés pharmacologiques                                                                                                                                                                                     |  |                                    |                                                                                              |  |
| 5.1. Propriétés pharmacodynamiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |  |  | 5.1. Propriétés pharmacodynamiques                                                                                                                                                                                 |  |                                    |                                                                                              |  |
| [...]<br>● Elle s'oppose de façon sélective à l'entrée des ions calciques dans la cellule, ce qui se traduit par :<br>○ Sur le plan cellulaire, une protection vis-à-vis de la surcharge calcique et de ses conséquences nocives.<br>○ Au niveau des fibres musculaires lisses des parois artérielles, une inhibition du spasme vasculaire engendré par les amines vasopressives libérées par l'endothélium et les plaquettes. Cet effet est particulièrement sensible dans les territoires artériels carotidiens internes et vertébrobasilaires.<br>○ Sur le plan rhéologique, une meilleure déformabilité des globules rouges entraînant une amélioration de la microcirculation.[...] |  |  |  |  | [...]<br>La flunarizine possède une action antihistaminique H1, antidopaminergique, et anticholinergique.<br>[...]<br>La flunarizine n'a pas d'effet sur la contractilité ou la conduction cardiaque<br>[...]<br>. |  |                                    |                                                                                              |  |