

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fibclot 1,5 g, poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

fibrinogène humain

Chaque flacon de Fibclot contient une quantité nominale de 1,5 g de fibrinogène humain.

Après reconstitution avec 100 mL de solvant (eau pour préparations injectables), Fibclot contient une quantité nominale de 15 mg/mL de fibrinogène humain.

L'activité est déterminée selon la monographie de la Pharmacopée européenne pour le fibrinogène humain.

Produit à partir du plasma de donneurs humains.

Excipients à effet notoire :

Contient au maximum 69 mg (3 mmol) de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion.

Poudre ou solide friable blanc ou jaunâtre dans un flacon.

Solvant : solution transparente et incolore.

Ce produit reste stable après un traitement thermique à sec dans un intervalle de pH de 6,5-7,5.

L'osmolalité de ce produit est entre 450-550 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement et prévention péri-opératoire des saignements chez les patients atteints d'une hypofibrinogénémie ou d'une afibrinogénémie congénitale et sujets aux saignements. Fibclot est indiqué pour tous les groupes d'âge.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement des troubles de coagulation.

Posologie

La posologie et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du trouble, de la localisation et de l'ampleur du saignement et de l'état clinique du patient.

Le taux de fibrinogène (fonctionnel) doit être mesuré afin de calculer la posologie individuelle, et la quantité et la fréquence d'administration doivent être déterminées sur une base individuelle par le biais de mesures régulières du taux plasmatique de fibrinogène et d'une surveillance du tableau clinique du patient ainsi que des autres traitements substitutifs utilisés.

Le taux plasmatique de fibrinogène normal est compris entre 1,5 et 4,5 g/L. Dans l'hypofibrinogénémie ou l'afibrinogénémie congénitale, le taux plasmatique de fibrinogène critique en deçà duquel une hémorragie peut apparaître est d'environ 0,5 à 1,0 g/L.

En cas d'intervention chirurgicale majeure, une surveillance étroite du traitement substitutif par des tests de la coagulation est nécessaire.

Traitement et prévention des saignements chez les patients atteints d'une hypofibrinogénémie ou d'une afibrinogénémie congénitale et sujets aux saignements.

Pour le traitement des épisodes hémorragiques non chirurgicaux, il est recommandé d'élever les taux de fibrinogène à 1 g/L et de le maintenir à ce niveau jusqu'à ce que l'hémostase soit contrôlée et supérieure à 0,5 g/L et jusqu'à la fin de la cicatrisation.

Pour la prévention des saignements excessifs pendant une intervention chirurgicale, il est recommandé d'élever les taux de fibrinogène à 1 g/L et de le maintenir à ce niveau jusqu'à ce que l'hémostase soit contrôlée et supérieure à 0,5 g/L et jusqu'à la fin de la cicatrisation de la plaie.

En cas d'intervention chirurgicale ou de traitement d'un saignement non chirurgical, la dose doit être calculée de la manière suivante :

$$\text{Dose (g)} = [\text{taux cible (g/L)} - \text{taux initial (g/L)}] \times 1/\text{taux de récupération (g/L)/(g/kg)} \times \text{poids corporel (kg)}$$

Le rapport « 1/taux de récupération » est défini en fonction du taux de récupération du patient* (voir rubrique 5.2), ou si le taux de récupération n'est pas connu :

- 0,053 (g/kg)/(g/L) pour les enfants et les adolescents <40 kg de poids corporel
- 0,043 (g/kg)/(g/L) pour les adultes et les adolescents ≥40 kg de poids corporel.

* Exemple de taux de récupération du patient et de calcul de la dose

Pour un patient de 60 kg avec un taux initial de fibrinogène indétectable et une augmentation à 1,20 g/L à 1 heure après la perfusion de 0,060 g par kg de Fibclot :

- Calcul du taux de récupération du patient :

$$1,20 \text{ (g/L)} / 0,060 \text{ (g/kg)} = 20,0 \text{ (g/L)/(g/kg)}$$

- Calcul de la dose pour une augmentation à 1,0 g/L :

$$1,0 \text{ g/L} \times 1 / 20,0 \text{ (g/L)/(g/kg)} [\text{ou } 0,050 \text{ (g/kg)/(g/L)}] \times 60 \text{ kg} = 3 \text{ g.}$$

Dans les situations d'urgence où le taux de fibrinogène initial n'est pas connu, la dose initiale recommandée est de 0,05 g par kg de poids corporel, par voie intraveineuse chez les adultes et les adolescents ≥40 kg de poids corporel, et 0,06 g par kg de poids corporel chez les patients pédiatriques <40 kg.

Le schéma posologique subséquent (doses et fréquence des injections) doit être adapté en fonction du tableau clinique du patient et des résultats de laboratoire.

La demi-vie biologique du fibrinogène est de 3 à 4 jours. Ainsi, en l'absence de consommation, il n'est généralement pas nécessaire de renouveler le traitement par fibrinogène humain. Du fait de l'accumulation due à l'administration répétée en cas d'utilisation préventive, la dose et la fréquence doivent se baser sur les objectifs thérapeutiques du médecin pour un patient donné.

Population pédiatrique

Les données démontrent que la récupération et la demi-vie *in vivo* chez les enfants et les adolescents <40 kg de poids corporel sont inférieures à celles observées chez les adultes et les adolescents ≥40 kg

de poids corporel (voir rubrique 5.2). Par conséquent, il faut utiliser les taux de récupération adaptés pour le calcul de la dose de Fibclot chez les groupes de poids corporel respectifs lorsque le taux de récupération du patient particulier n'est pas connu. Un poids corporel <40 kg devrait couvrir la tranche d'âge de la naissance à environ 12 ans. Le schéma posologique (doses et fréquence des injections) doit être adapté en fonction de la réponse clinique individuelle.

Mode d'administration

Perfusion ou injection intraveineuse.

Fibclot sera administré par perfusion intraveineuse lente à un débit maximum de 4 mL/min.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.2 et la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité :

Pour améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Thrombo-embolie

Il existe un risque de thrombose lorsque les patients sont traités avec du fibrinogène humain, en particulier en cas de dose élevée ou d'administration répétée. Les patients recevant du fibrinogène humain doivent faire l'objet d'une surveillance rigoureuse afin de détecter d'éventuels signes ou symptômes de thrombose.

Chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne ou d'infarctus du myocarde, les patients souffrant d'une maladie hépatique, les patients en post-opératoire, les nouveaux nés ou les patients à risque d'événements thrombo-emboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée, le bénéfice potentiel du traitement par fibrinogène humain doit être évalué en fonction du risque de complications thrombo-emboliques. La prudence et une surveillance rigoureuse sont également de mise.

Réactions allergiques ou anaphylactiques

En présence de réactions allergiques ou anaphylactiques, l'injection/la perfusion doit être interrompue immédiatement. En cas de choc anaphylactique, le traitement symptomatique standard relatif à l'état de choc doit être instauré.

Agents transmissibles

Les mesures standard de prévention des infections inhérentes à l'utilisation de médicaments à base de sang ou de plasma humain incluent la sélection des donneurs, le dépistage des dons individuels et des pools de plasma afin de détecter des marqueurs spécifiques d'infection et l'inclusion de mesures de fabrication efficaces pour inactiver/éliminer les virus. Malgré cela, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et aux autres pathogènes.

Les mesures adoptées sont jugées efficaces pour les virus enveloppés, tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) ainsi que le virus de l'hépatite A (VHA) non enveloppé. Les mesures adoptées peuvent être d'une valeur limitée contre les virus non-enveloppés tels que le parvovirus B19. L'infection au parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection fœtale) et les personnes atteintes d'une immunodéficience ou d'une érythropoïèse accrue (par ex. anémie hémolytique).

Une vaccination adéquate (hépatites A et B) doit être envisagée chez les patients recevant du fibrinogène dérivé de plasma humain de façon régulière/répétée.

Immunogénicité

Dans le cas du traitement substitutif avec des facteurs de coagulation dans d'autres déficits congénitaux, des réactions immunitaires ont été observées, mais il n'existe pas de données avec le fibrinogène à l'heure actuelle.

Taux de sodium

Ce médicament contient au maximum 69 mg de sodium par flacon, cela équivaut à 3,45% de l'apport journalier maximal de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte. Ceci est à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Population pédiatrique

Les mêmes mises en garde et précautions d'emploi s'appliquent à la population pédiatrique.

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

Aucune interaction n'est connue entre les produits de fibrinogène humain et d'autres médicaments.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

La sécurité d'emploi des produits de fibrinogène issu du plasma humain pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

L'expérience clinique avec les produits de fibrinogène dans le traitement des complications obstétriques suggère qu'aucun effet nocif n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, ni sur le fœtus et le nouveau-né.

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

Fibclot n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous ont été rapportés à partir de données chez 47 patients atteints d'un déficit congénital en fibrinogène inclus dans trois études cliniques interventionnelles et une étude de sécurité d'emploi non interventionnelle post-AMM. Pendant ces études, 39 effets indésirables ont été rapportés chez 14/47 (29,8 %) patients ayant reçu un total de 631 perfusions de Fibclot.

Les réactions les plus fréquemment rapportées suivant l'administration de Fibclot sont des céphalées qui ont été observées dans 1,4 % des perfusions (9/631 perfusions). Toutes ont été d'intensité faible à modérée, sont survenues dans les 48 heures suivant la perfusion et se sont résolues sans séquelle.

Les effets indésirables sont présentés conformément à la classification MedDRA (classes de systèmes d'organes et termes préférentiels). Les fréquences ont été estimées par perfusion selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1 : Effets indésirables chez la population pédiatrique et adulte dans le déficit constitutionnel

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence par perfusion
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques/anaphylactiques (dont choc anaphylactique, pâleur, vomissements, toux, pression artérielle diminuée, frissons, urticaire)	Peu fréquent*
Affections du système nerveux	Céphalée Sensations vertigineuses	Fréquent Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène	Peu fréquent
Affections vasculaires	Evènements thrombo-emboliques (dont thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse superficielle) (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Asthme	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissements**	Peu fréquent
Affections cutanées et du tissu sous-cutané	Eruption érythémateuse	Peu fréquent
	Erythème	Peu fréquent
	Irritation cutanée	Peu fréquent
	Sueurs nocturnes	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de chaleur	Peu fréquent

* « fréquent » chez les patients pédiatriques

**vomissements associés à des céphalées

Pour connaître les informations de sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Le profil de sécurité global ne diffère pas chez les patients traités par Fibclot dans d'autres situations cliniques exigeant un traitement par fibrinogène.

Population pédiatrique :

Sur les 47 patients inclus dans l'analyse de sécurité dans le déficit congénital en fibrinogène, 26 étaient âgés de < 18 ans, dont 5 entre 12 et 17 ans, 11 entre 7 et 11 ans et 10 ≤6 ans. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont similaires chez les adultes et les patients pédiatriques, sauf pour les réactions allergiques/anaphylactiques qui sont fréquentes (chez 2 enfants âgés d'1 et 5 ans).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

Pour éviter tout surdosage, une surveillance régulière du taux plasmatique de fibrinogène est indiquée (voir rubrique 4.2).

En cas de surdosage, le risque de développement de complications thrombo-emboliques est majoré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, fibrinogène humain, code ATC : B02BB01

Le fibrinogène humain (facteur de coagulation I) injecté se transforme en fibrine sous l'action de la thrombine, et, en présence de facteur de coagulation XIII activé (FXIIIa) et d'ions calcium, forme un réseau de fibrine tridimensionnel stable et élastique.

L'administration de fibrinogène humain offre une augmentation du taux plasmatique de fibrinogène et peut momentanément corriger le défaut de coagulation chez les patients atteints d'un déficit en fibrinogène.

Dans le déficit constitutionnel en fibrinogène, 3 études cliniques multicentriques en ouvert, non-randomisées (une chez les adultes, une chez les adultes, les adolescents et les enfants et une chez les enfants) ont évalué la pharmacologie clinique, la sécurité et l'efficacité de Fibclot. Par ailleurs, une étude non interventionnelle de sécurité post-AMM a inclus des patients adultes et pédiatriques.

La partie de chaque étude clinique sur la pharmacologie clinique (voir rubrique 5.2) a inclus au total 31 patients afibrinogénémiques qui ont reçu une dose unique de Fibclot. Une normalisation de l'ensemble tests de la coagulation (par ex. temps de céphaline activée [TCA] et taux de prothrombine [TP]) a été obtenue à des taux de fibrinogène égaux ou supérieurs à 0,5 g/L. La différence médiane de la fermeté maximale du caillot (MCF) mesurée avant la perfusion et 1 heure après était de 6,3 mm pour les patients <40 kg de poids corporel et 10,0 mm pour les patients ≥40 kg de poids corporel.

Population adulte

Dans toutes les études sur le déficit congénital en fibrinogène, 19 patients ≥18 ans, avec un âge médian de 30 ans (intervalle de 19 à 78 ans) ont été inclus dans les études d'efficacité, soit pour le traitement à la demande de saignements, soit pour la chirurgie, dont 18 patients afibrinogénémiques et 1 patient dysfibrinogénémique. Fibclot a été administré pour :

- 74 épisodes hémorragiques non chirurgicaux chez 12 patients (dont 6 épisodes majeurs chez 3 patients),
- 24 interventions chirurgicales chez 8 patients (dont 8 interventions chirurgicales lourdes chez 5 patients),

La plupart (94,9 %) des événements (93/98) ont été résolus avec une dose unique de Fibclot (0,050 g/kg pour les épisodes hémorragiques et 0,055 g/kg pour les interventions chirurgicales).

Population pédiatrique

L'analyse d'efficacité clinique dans les études cliniques interventionnelles porte sur 20 patients afibrinogénémiques pédiatriques <18 ans (intervalle de 1 à 17 ans) ayant reçu Fibclot à 80 occasions, soit pour le traitement à la demande de saignements, soit pour la prévention de saignements abondants en chirurgie. Quatorze patients ont été traités avec Fibclot lors de 55 épisodes hémorragiques et 15 patients ont reçu 25 traitements lors d'une chirurgie. Les doses médianes par perfusion ont été de 0,064 g/kg pour les épisodes hémorragiques chez une population avec un poids corporel moyen de 30 kg, et de 0,069 g/kg pour des chirurgies chez une population avec un poids corporel moyen de 26 kg. La plupart (90,0%) des événements (72/80) ont été résolus avec une dose unique de Fibclot.

Dans une étude post-AMM, 9 patients (dont 4 enfants) ont reçu une prophylaxie au long cours pendant au moins 12 mois à raison d'une dose médiane de 0,059 g/kg une fois par semaine. Parmi ceux-ci, 3 patients plus jeunes ont reçu des doses plus élevées (médiane de 0,082 g/kg chez un jeune enfant et 0,075 g/kg chez deux enfants entre l'âge de 2 et 5 ans).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Dans le plasma, la demi-vie biologique du fibrinogène est de 3 à 4 jours.

Le médicament est administré par voie intraveineuse et est immédiatement disponible dans le plasma à une concentration correspondant à la dose administrée avec une récupération quasi complète allant de 79 à 110 % (moyenne géométrique de 93,6 % (CV géométrique de 21 %)), telle que rapportée dans une étude de pharmacologie clinique incluant 14 patients adultes et adolescents atteints d'afibrinogénémie.

Une modélisation pharmacocinétique de population avec mise à l'échelle allométrique (poids corporel) a été développée sur la base de données recueillies chez 31 patients afibrinogénémiques âgés de 1 à 48 ans : les paramètres estimés sont reportés dans le Tableau 2. Les enfants et les adolescents <40 kg de poids corporel ont manifesté une clairance supérieure, une demi-vie plus courte et une récupération plus faible une heure après la perfusion par comparaison avec les adolescents et les adultes ≥40 kg. Un poids corporel <40 kg devrait couvrir la tranche d'âge de la naissance à environ 12 ans.

**Tableau 2. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de Fibclot pour les données d'activité suivant la perfusion de 0,06 g/kg selon les paramètres pharmacocinétiques de population estimés et le taux de récupération incrémental par poids corporel et groupe d'âge :
Moyenne géométrique ((CV%) géométrique)**

	Patients <40 kg	Patients ≥ 40 kg	Enfants ≤6 ans	Enfants 7 à 12 ans	Adolescents 13 à <18 ans	Adultes ≥18 ans
Nombre de patients	12	19	6	8	3	14
ASC _{0-∞} (g.h/L)	81 (23)	133 (26)	74 (15)	93 (23)	144 (30)	136 (26)
Cl (mL/h/kg)	0,74 (23)	0,45 (25)	0,81 (15)	0,65 (23)	0,43 (27)	0,44 (25)
t _{1/2} (h)	49,0 (12)	66,7 (19)	46,6 (10)	52,1 (10)	64,2 (10)	69,3 (20)
MRT (h)	70,7 (12)	96,2 (13)	67,3 (10)	75,2 (10)	92,6 (10)	100,0 (20)
V _{ss} (mL/kg)	52,2 (16)	43,2 (17)	54,4 (10)	48,6 (19)	39,5 (19)	43,8 (18)
Concentration en fibrinogène à 1 heure (g/L)	1,15 (20)	1,40 (22)	1,12 (14)	1,21 (24)	1,56 (27)	1,38 (23)
Taux de récupération incrémental à 1 heure (g/L par g/kg)	19,1 (20)	23,3 (21)	18,7 (14)	20,1 (24)	25,4 (24)	23,1 (22)

ASC_{0-∞} : Aire sous la courbe du temps 0 à l'infini, Cl : clairance, t_{1/2} : demi-vie d'élimination terminale, MRT : Temps de résidence moyen, V_{ss} : volume de distribution à l'état d'équilibre

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration simple ou répétée, et thrombogénicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme

En raison de la nature du produit, aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée car le fibrinogène est un composant normal du corps humain.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre : Chlorhydrate d'arginine
Isoleucine
Chlorhydrate de lysine
Glycine
Citrates de sodium dihydraté
Solvant : Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments et doit être administré par une injection/ligne de perfusion séparée.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement.
Ne pas conserver le produit reconstitué.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

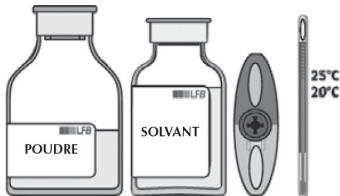
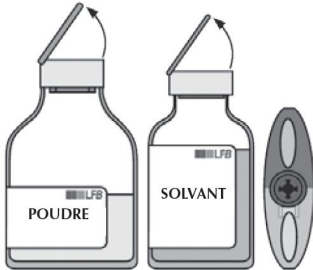
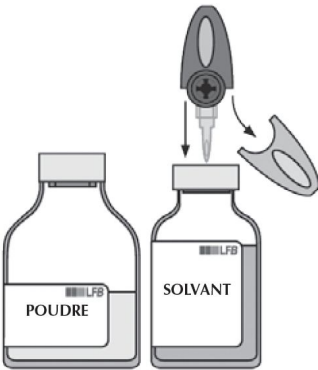
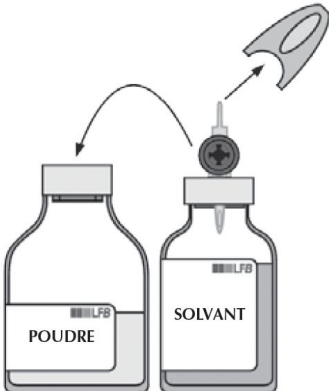
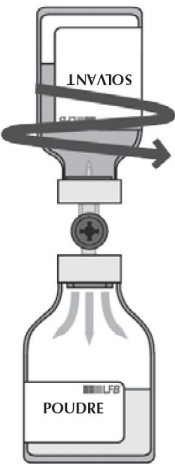
Une boîte contient :

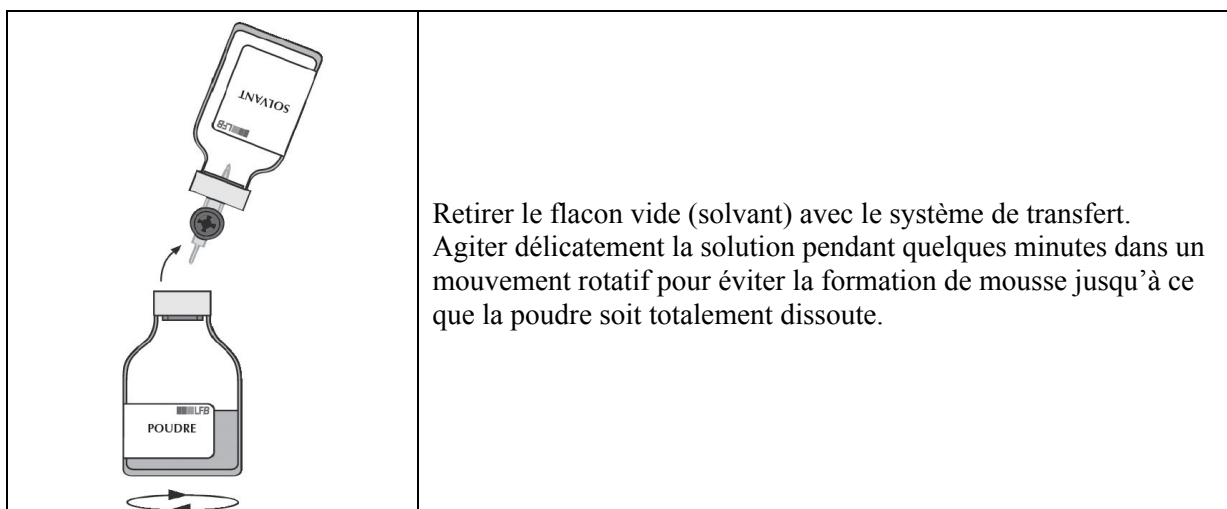
- Poudre (1,5 g de fibrinogène humain) dans un flacon en verre incolore de type I scellé avec un bouchon en bromobutyle siliconé, une capsule en aluminium et un disque en plastique.
- Solvant (100 mL d'eau pour préparations injectables) dans un flacon en verre de type II scellé avec un bouchon en bromobutyle, une capsule en aluminium et un disque en plastique.
- Système de transfert équipé d'un évent de filtration stérile.
- Kit de perfusion équipé d'un filtre de 15 µm.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution :

Suivre les directives en vigueur pour les conditions d'asepsie.

	Si nécessaire, laisser les deux flacons (poudre et solvant) atteindre la température ambiante.
	Retirer le capuchon protecteur du flacon de solvant et du flacon de poudre. Désinfecter la surface de chaque bouchon.
	Retirer la protection translucide du système de transfert et introduire complètement l'aiguille de perçage exposée dans le centre du bouchon du flacon de solvant tout en la faisant pivoter.
	Retirer la deuxième protection grise de l'autre extrémité du système de transfert. Tourner le flacon de solvant et presser rapidement l'extrémité libre de l'aiguille de perçage dans le centre du bouchon du flacon de poudre afin que le solvant s'écoule dans la poudre. Veiller à ce que l'aiguille soit toujours immergée dans le solvant pour éviter de libérer du vide prématurément.
	Pendant le transfert, diriger le jet de solvant sur toute la surface de la poudre et le long de la paroi du flacon dans un mouvement rotatif horizontal. S'assurer que tout le solvant est transféré. Le vide est automatiquement libéré à la fin de la procédure de transfert par l'air stérile à travers l'évent du système de transfert.



Le produit reconstitué doit être inspecté visuellement avant l'administration afin de garantir l'absence de particules. La solution reconstituée doit être quasiment incolore, légèrement opalescente. Ne pas utiliser une solution trouble ou qui présente des dépôts.

Administration :

Fibclot ne doit être administré que par voie intraveineuse, en dose unique, juste après la reconstitution, à un débit n'excédant pas 4 mL/min.

L'utilisation d'un kit de perfusion équipé d'un filtre de 15 µm, tel que celui fourni dans l'emballage, est obligatoire.

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

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

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

Tour W
102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage
92800 Puteaux
FRANCE
Tél. : +33 (0)1 69 82 70 10
Fax : +33 (0)1 69 82 19 03

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

BE489955

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

Date de première autorisation : 22/12/2015
Date de renouvellement d'autorisation : 22/12/2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2024