

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Negaban 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion

Negaban 2 g poudre pour solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Negaban 1 g

1 flacon contient 1,11 g de témocilline disodium, correspondant à 1 g de témocilline.

Negaban 2 g

1 flacon contient 2,21 g de témocilline disodium, correspondant à 2 g de témocilline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Negaban est indiqué, chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes, où des bacilles à Gram négatif sensibles sont fortement suspectés ou confirmés (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) :

- infections des voies urinaires à complications et pyélonéphrites aiguës ;
- infections des voies respiratoires inférieures (incluant les pneumonies nosocomiales) ;
- infections aiguës de la peau et des tissus mous ;
- bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.

Les recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibiotiques doivent être prises en compte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Les informations générales, tant pour la voie I. V. qu'I. M., sont reprises dans ce Résumé des Caractéristiques du Produit. Il convient donc d'être vigilant quant aux informations pertinentes correspondant à la dose et au type de voie parentérale.

Le traitement doit être instauré en milieu hospitalier.

Posologie

Le schéma thérapeutique est déterminé en fonction de la gravité, de la fonction rénale du patient et, chez les enfants, du poids corporel.

Après initiation de la thérapie, et selon les recommandations du médecin, le traitement peut être relayé par un traitement par voie orale, si cela est cliniquement indiqué. Le traitement parentéral doit être suivi par un traitement par voie orale dès que possible.

Le traitement de certaines infections peut nécessiter l'administration concomitante d'autres antibiotiques en fonction du germe concerné.

Les consensus thérapeutiques doivent être respectés

Patients présentant une fonction rénale normale

Adultes (y compris les personnes âgées)

Dose standard : 4 g par jour, à répartir en 2 administrations

Dose élevée notamment chez les patients gravement malades : 6 g par jour, à répartir en 3 administrations ou sous forme d'une perfusion continue. Une dose de charge de 2 g doit être administrée avant de commencer la perfusion continue (voir Mode d'administration).

L'incertitude règne actuellement quant à la posologie recommandée.

Des études sont en cours sur 6 g/jour en cas d'infections sévères et/ou impliquant des souches multi-résistantes (entérobactéries productrices de BLSE [bêta-lactamases à spectre étendu]).

Population pédiatrique

25 à 50 mg par kg par jour, à répartir en 2 administrations, avec un maximum de 4 g/jour. En cas d'infections sévères, la plus forte dose est recommandée (50 mg/kg par jour).

L'incertitude règne actuellement quant à la posologie recommandée.

L'incertitude règne actuellement quant à l'adéquation de la posologie inférieure recommandée de 25 mg/kg/jour dans chaque indication. La pertinence de cette posologie inférieure est actuellement à l'étude, de même que la nécessité de dépasser les 50 mg/kg/jour en cas d'infections sévères et/ou impliquant des souches multi-résistantes (entérobactéries productrices de BLSE [bêta-lactamases à spectre étendu]).

Population	Posologie par 24 heures	
	Dosage standard	Dosage élevé*
Adultes	4 g en 2 administrations (2 g/12 h) (injections I. M., I. V. ou perfusion)	6 g en 3 administrations (2 g/8 h) (injections I. V. ou perfusion) ou sous forme de perfusion continue (administrer une dose de charge de 2 g avant de commencer la perfusion continue)
	avec antibiothérapie complémentaire éventuelle	
Enfants	25 mg/kg/24 h en 2 administrations (injections I. M., I. V. ou perfusion)	50 mg/kg/24 h en 2 administrations (injections I. V. ou perfusion)

* La dose élevée est essentiellement appuyée par les données PK/PD et des données cliniques très limitées. D'autres données cliniques découleront des études en cours.

Remarque : Sur base des données disponibles, l'utilisation de la voie I. M. ne doit être envisagée que lorsque la voie I. V. n'est pas réalisable (la probabilité d'atteinte de la cible PK/PD n'a pas été évaluée par cette voie d'administration).

Patients présentant une insuffisance rénale

La posologie doit être réduite selon le degré d'insuffisance rénale déterminé par les valeurs de la clairance de la créatinine d'après le schéma suivant :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie : dose standard	
	Dose par administration	Intervalle entre administrations
supérieure à 60	2 g	12 h
60 à 30	1 g	12 h
30 à 10	1 g	24 h

Il existe actuellement des incertitudes sur la posologie recommandée pour les patients atteints d'insuffisance rénale et un ajustement approprié à une dose plus élevée au sein de cette population.

- *En cas d'hémodialyse intermittente à haut débit*
En règle générale, la voie I. M. doit être évitée, vu l'héparinisation du patient. Il est conseillé d'injecter Negaban par voie intraveineuse, en utilisant comme solvant de l'eau pour injection ou du sérum physiologique.
1 g (injection I. V.) par 24 heures de session inter-dialyse, de préférence à la fin de l'hémodialyse (1 g q24h, 2 g q48h, 3 g q72h).
- *En cas de dialyse péritonéale continue chez le patient ambulant*
1 g Negaban I. M. toutes les 24 heures.

Patients atteints d'une insuffisance hépatique

L'expérience limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas indiqué la nécessité d'une réduction de la posologie.

Mode d'administration

Negaban peut être administré par injection intraveineuse, perfusion intraveineuse intermittente ou continue ou injection intramusculaire.

Solutions intraveineuses : Negaban peut être administré par injection lente sur 3 à 4 minutes, par perfusion intraveineuse sur une période de 30-40 minutes. La perfusion intraveineuse continue de témocilline à 6 g par jour peut être envisagée chez les patients gravement malades lorsque les objectifs thérapeutiques sont difficiles à atteindre par administrations intermittentes malgré un dosage élevé. Une dose de charge de 2 g doit être administrée avant de commencer la perfusion continue. La perfusion intraveineuse continue de témocilline est essentiellement appuyée par les données PK/PD et des données cliniques très limitées.

Injection intramusculaire : Negaban doit être administré par voie intramusculaire après reconstitution. Dans le cas de douleur au site d'injection I. M., une solution de lidocaïne peut être utilisée.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux pénicillines ou à tout autre bêta-lactame.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant d'initier un traitement avec de la témocilline, l'activité anti-microbienne, la prévalence de résistance aux autres antibiotiques et les consensus thérapeutiques doivent être pris en considération.

Hypersensibilité

Une allergie aux bêta-lactames doit être recherchée systématiquement au préalable par une anamnèse attentive.

Une enquête minutieuse doit être faite concernant l'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines et aux autres bêta-lactames (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Une allergie croisée avec les céphalosporines est fréquente (10 à 15%).

Une prudence spéciale s'impose en cas d'antécédents d'asthme ou d'atopie.

Des réactions anaphylactiques graves et parfois fatales ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par les pénicillines. Ces réactions sont plus susceptibles de survenir chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité aux pénicillines et chez les individus atopiques. Si une réaction allergique se produit pendant le traitement par Negaban, le médicament doit être arrêté et un traitement alternatif approprié institué.

Insuffisance rénale

La témocilline est principalement éliminée par voie rénale sous forme inchangée. L'excrétion est réduite en cas d'insuffisance rénale et la demi-vie augmente en fonction de la gravité de l'insuffisance rénale. En cas d'insuffisance rénale, il y a lieu de se conformer aux posologies, adaptées au degré d'insuffisance, telles que recommandées à la rubrique 4.2.

Infection à Clostridioides difficile

Comme pour tout antibiotique, la témocilline peut être associée à une colite pseudomembraneuse induite, bien que les études chez l'animal n'aient jamais montré aucune induction d'infection à *Clostridioides difficile*. En cas de diarrhée sévère persistante, la prudence est recommandée, Negaban doit être interrompu et un traitement approprié initié. Les inhibiteurs du péristaltisme sont contre-indiqués.

Suivi

Aux doses standard, c'est-à-dire jusqu'à 4 g par jour, les répercussions sur les plaquettes et la kaliémie, et la survenue d'incidents phlébitiques et neurotoxiques peuvent être considérés comme très rares. Toutefois, au cas où des doses plus élevées s'avèrent nécessaires, l'attention sera attirée sur la possibilité de telles réactions.

Comme avec toutes les autres pénicillines, les patients peuvent présenter une excitabilité neuromusculaire ou des convulsions en cas d'administration par voie intraveineuse de doses supérieures à la dose recommandée ou en cas d'insuffisance rénale.

Des déterminations périodiques des électrolytes doivent être réalisées chez des patients avec de faibles réserves de potassium et la possibilité d'une hypokaliémie doit être envisagée chez les patients pouvant avoir de faibles réserves de potassium et recevant un traitement cytotoxique ou des diurétiques.

Résistance

Comme lors de toute utilisation prolongée d'antibiotique, il y a lieu d'être attentif à l'apparition éventuelle de surinfections à espèces non-sensibles.

Sodium

Teneur en sodium : 4,8 mEq. par g.

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

Il n'y a pas d'antagonisme avec les aminoglycosides, le métronidazole, les pénicillines et les céphalosporines.

Sur base d'un principe général de ne pas combiner les antibiotiques bactéricides avec les antibiotiques bactériostatiques, il est recommandé de ne pas associer Negaban - comme toute autre pénicilline – à des agents anti-infectieux bactériostatiques, vu la possibilité d'un effet antagoniste.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de Negaban chez la femme enceinte sont insuffisantes pour juger d'une nocivité éventuelle. Les études sur animaux n'ont révélé jusqu'à présent aucune indication de nocivité.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Negaban pendant la grossesse.

Allaitement

La prudence s'impose également durant l'allaitement. La possibilité de réactions d'hypersensibilité doit être envisagée chez les nourrissons sensibles.

Des traces de pénicillines peuvent être détectées dans le lait des mères qui allaitent.

Fertilité

Les études sur animaux n'ont révélé aucun signe de nocivité.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections du système immunitaire

Risque de réactions allergiques, comme pour tous les bêta-lactames :

- urticaire
- purpura
- fièvre
- éosinophilie
- rash maculo-papuleux
- parfois oedème de Quincke
- beaucoup plus rarement choc anaphylactique

Certaines réactions telles que fièvre, arthralgies, myalgies surviennent parfois plus de 48 heures après le début du traitement.

Pour le traitement du choc anaphylactique, prière de se référer à la rubrique 4.4.

Dans tous ces cas, l'arrêt du traitement et le recours à une thérapeutique de substitution s'imposent.

Affections vasculaires

Comme pour quelques autres bêta-lactames injectables, quoique dans une mesure beaucoup moindre, après administration intraveineuse il existe un risque de :

- phlébite
- thrombophlébite

Affections du système nerveux

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, des troubles neurologiques avec convulsions sont parfois signalés après injection I. V. de doses élevées de pénicillines.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Occasionnellement, l'injection intramusculaire peut être douloureuse. Dans ce cas il est conseillé d'utiliser une solution de lidocaïne à 1% comme solvant.

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 :

Pour la Belgique :

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

Pour le Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'y a eu aucun cas rapporté de surdosage. Des posologies allant jusqu'à 8 g par jour ont été administrées à des volontaires sains sans effets indésirables. Negaban peut être éliminée de la circulation par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques bêta-lactames, pénicillines, code ATC : J01CA17

Mécanisme d'action

Negaban est un antibiotique bactéricide, à usage parentéral, appartenant à la classe des bêta-lactames, qui agissent en interférant avec la synthèse de la paroi cellulaire des micro-organismes.

Le spectre d'activité de Negaban couvre la majorité des micro-organismes aérobies Gram-négatifs, à l'exception du *Pseudomonas aeruginosa* et de l'*Acinetobacter*. Il n'est pas actif contre les Gram-positifs et les germes anaérobies.

N'étant pas actif sur la flore anaérobie, Negaban provoque moins de perturbations du microbiote intestinal normal.

Relation PK/PD

Negaban possède une activité bactéricide; les concentrations minimales bactéricides sont proches des concentrations minimales inhibitrices, ou sont seulement deux à quatre fois supérieures.

Negaban possède une grande stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases chromosomiques et plasmidiques ; grâce à sa demi-vie relativement longue (4,5 h), les concentrations sériques et tissulaires restent suffisamment élevées pour proposer une posologie de 2 administrations par jour.

Les concentrations sériques moyennes après administration de Negaban sont détaillées dans la rubrique 5.2.

Mécanisme de résistance

Grâce à la stabilité du Negaban vis-à-vis de pratiquement toutes les bêta-lactamases tant chromosomiques que plasmidiques (y compris les céphalosporinases) il n'y a qu'un très faible pourcentage de souches résistantes.

Les souches de germes facultatifs Gram-négatifs résistants aux céphalosporines de 2^e et 3^e générations sont souvent sensibles à Negaban, puisqu'il n'existe pratiquement aucune résistance croisée avec celles-ci.

Concentrations critiques

Les critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les tests de sensibilité ont été établis par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) pour la témocilline et sont repris ici :

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Les comités nationaux belge (Société Belge d'Infectiologie et de Microbiologie Clinique/Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie - Guide d'Infectiologie/Infectiologiegids SBIMC/BVIKM - IGGI) et français (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie CA-SFM) ont établi des critères nationaux pour les tests de sensibilité.

Sensibilité

La prévalence de la résistance acquise peut varier géographiquement et avec le temps pour certaines espèces et l'information locale sur la résistance est souhaitable, notamment pour le traitement d'infections sévères. Si besoin, des conseils d'experts devraient être demandés lorsque la prévalence de la résistance locale est telle que l'utilité de l'agent, dans au moins certains types d'infections, est discutable.

Espèces généralement sensibles :

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumonia*
- *Citrobacter spp.*
- *Pasteurella multocida*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus spp (indole +)*
- *Providencia stuartii*
- *Legionella pneumophila*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Salmonella Typhimurium*
- *Shigella sonnei*
- *Yersinia enterocolitica*
- *Brucella abortus*
- *Haemophilus influenzae*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Neisseria meningitidis*

Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut être un problème :

- *Enterobacter spp*
- *Serratia marcescens*
- Complexe *Burkholderia cepacia*

Espèces intrinsèquement résistantes :

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter spp.*
- Anaérobies
- Gram-positifs

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Résorption

Negaban assure des concentrations sériques élevées et prolongées de témocilline :

Administration	Concentrations sériques moyennes (mg/l)			Pourcentage recueilli dans les urines en 24 heures
	Pic sérique	après 6 h	après 12 h	
Injection I. M. 1 g	70 après 2 h	40	18	78%
Injection I. V. 1 g	172	25	12	72%
Injection I. V. 2 g	269	47	16	79%

Distribution

Le taux de liaison aux protéines sériques dépend de la concentration plasmatique de la témocilline. Pour 16 mg/l, elle est d'environ 85%.

Des concentrations prolongées de témocilline sont obtenues dans le tissu prostatique, le liquide interstitiel, le liquide lymphatique et le poumon. Après administration de Negaban, les concentrations moyennes suivantes ont été retrouvées :

Lymphes périphériques	1 g I. V.	après 1 heure	14,3 mg/l
		après 2 heures	30,6 mg/l
Prostate	2 g I. V.	après 2 heures	37,9 µg/g

Liquide interstitiel (dérivé de vésicules cutanées induites par la cantharidine)	1 g I. V.	après 1 heure	37,1 mg/l
		après 3 heures	44,3 mg/l
Poumon	2 g I. V.	après 30 min	45 mg/kg

La témocilline ne passe qu'en très faibles quantités dans le liquide céphalo-rachidien, sauf en cas d'inflammation méningée.

Élimination

Le temps de demi-vie est très long en comparaison à d'autres pénicillines :

- injection I. V. : 4,5 heures
- injection I. M. : 5,4 heures

La métabolisation de la témocilline peut être considérée comme non significative. La témocilline est éliminée principalement par excrétion tubulaire. Environ 80% de la dose administrée est éliminée en 24 heures par les reins sous forme inchangée.

Après injection intramusculaire de 1 g de témocilline, on obtient chez les sujets à fonction rénale normale des concentrations urinaires dépassant 1.300 mg/l.

Insuffisance rénale

L'élimination peut être retardée en cas d'insuffisance rénale.

Dans une étude réalisée sur des patients atteints de maladie rénale au stade terminal, la demi-vie d'élimination (médiane, 24-26h) était prolongée. 48% à 59% de la concentration résiduelle ont été éliminés par hémodialyse intermittente.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne démontrent pas de danger particulier pour l'homme, sur base d'études classiques de pharmacologie de sécurité, de toxicité de dose unique et doses répétées, toxicité mutagène et toxicité sur la reproduction et le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Néant.

6.2 Incompatibilités

Negaban ne doit pas être mis en solution dans des solutions de bicarbonate sodique, de protéines ou d'hydrolysats de protéines, et de lipides, ni dans du sang ou du plasma.

Lorsque Negaban est prescrit en même temps qu'un aminoside, les deux antibiotiques ne pourront pas être mélangés dans la seringue ou dans le récipient contenant la solution de perfusion en raison d'un risque de perte d'activité.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts

3 ans

Solutions reconstituées et diluées : voir les détails sur les solvants appropriés et les temps d'administration dans la rubrique 6.6.

La stabilité chimique et physique durant l'emploi des solutions reconstituées et diluées, aux concentrations recommandées, a été démontrée sur 24 heures à 25°C et à 2 – 8°C pour les solvants recommandés pour l'administration intraveineuse (voir section 6.6).

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode de reconstitution et de dilution exclut le risque de contamination microbienne.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacons non ouverts : à conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

Solutions reconstituées et diluées : voir en outre les rubriques 6.3 et 6.6.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Negaban 1 g : boîte contenant 1 flacon.

Negaban 2 g : boîte contenant 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

À usage unique exclusivement. Jeter toute solution inutilisée.

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

Préparation de la solution et administration de Negaban

Une technique aseptique standard doit être utilisée pour la préparation et l'administration de la solution.

Les solutions doivent être inspectées visuellement avant utilisation. Seules les solutions claires ne contenant pratiquement pas de particules peuvent être utilisées.

Du point de vue microbiologique, le produit doit toujours être utilisé immédiatement après la reconstitution et la dilution.

Dose	Solvants appropriés	Préparation et administration de la solution
<i>Injection intramusculaire</i>		
1 g	Eau pour injection Sérum physiologique Sol. de lidocaïne à 0,5 ou 1%. La solution de lidocaïne ne doit pas être administrée par voie intraveineuse.	Pour préparer la dose de 1 g, introduire l'aiguille d'une seringue dans le bouchon du flacon et injecter 3 ml de solvant dans un flacon de Negaban 1 g. Retirer l'aiguille et agiter le flacon pour obtenir une solution claire. Administer le produit immédiatement après préparation.
<i>Injection intraveineuse</i>		
1 g ou 2 g	Eau pour injection Sérum physiologique	Pour préparer une dose de 1 g, introduire l'aiguille d'une seringue dans le bouchon du flacon et injecter 10 ml de solvant dans un flacon de Negaban 1 g. Pour préparer une dose de 2 g, introduire l'aiguille d'une seringue dans le bouchon du flacon et injecter 20 ml de solvant dans un flacon de Negaban 2 g. Retirer l'aiguille et agiter le flacon pour obtenir une solution claire. Administer en 3 à 4 minutes.
<i>Perfusion intraveineuse intermittente</i>		
1 g ou 2 g	Eau pour injection Sérum physiologique (chlorure de sodium à 0,9%) Dextrose à 5% Composé de chlorure de sodium (solution de Ringer) Hartmann (composé de lactate de sodium - solution Ringer lactate)	Pour préparer la dose de 1 g, introduire l'aiguille d'une seringue dans le bouchon du flacon et injecter 10 ml de solvant dans un flacon de Negaban 1 g. Pour préparer la dose de 2 g, introduire l'aiguille d'une seringue dans le bouchon du flacon et injecter 20 ml de solvant dans un flacon de Negaban 2 g. Retirer l'aiguille et agiter le flacon pour obtenir une solution claire. Diluer dans une solution pour perfusion de 50, 100 ou 150 ml. Administer en 30 à 40 minutes.
<i>Perfusion continue</i>		
6 g	Eau pour injection Sérum physiologique (chlorure de sodium à 0,9%) Dextrose à 5% Composé de chlorure de sodium (solution de Ringer) Hartmann (composé de lactate de sodium - solution Ringer lactate)	Negaban 1 g : introduire l'aiguille d'une seringue dans le bouchon du flacon et injecter 5 ml de solvant dans chacun des 6 flacons. Negaban 2 g : introduire l'aiguille d'une seringue dans le bouchon du flacon et injecter 10 ml de solvant dans chacun des 3 flacons. Retirer l'aiguille et agiter le flacon pour obtenir une solution claire. À l'aide d'une seringue de 50 ml, prélever la solution contenue dans tous les flacons et porter le volume à 48 ml avec le même solvant. Administer la solution sur 24 heures (2 ml/heure). Remarque : une dose de charge de 2 g de témocilline est nécessaire avant de débiter la perfusion continue.

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

Eumedita Pharmaceuticals GmbH Basler Strasse 126
DE-79540 Lörrach

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

Negaban 1 g : BE467724
LU: 0316/99024937
Negaban 2 g : BE467733
V LU: 0316/99024938

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

A. Date de première autorisation : 25/10/1984
B. Date de renouvellement de l'autorisation : 25/10/2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2026
Date d'approbation AFMPS : 06/2026