

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CYKLOKAPRON 100 mg/ml solution injectable/pour perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml contient 100 mg d'acide tranexamique.  
5 ml contiennent 500 mg d'acide tranexamique.  
10 ml contiennent 1 000 mg d'acide tranexamique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion.

Solution limpide, incolore de pH 6,5 à 8,0.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

L'acide tranexamique est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir d'un an pour la prévention et le traitement des hémorragies dues à une fibrinolyse générale ou locale.

Les indications spécifiques incluent :

- Hémorragies causées par une fibrinolyse générale ou locale telles que :
  - Ménorragies et métrorragies,
  - Hémorragies gastro-intestinales,
  - Affections urinaires hémorragiques, suite à une intervention chirurgicale prostatique ou des actes chirurgicaux affectant les voies urinaires,
- Intervention chirurgicale oto-rhino-laryngologique (adénoïdectomie, amygdalectomie, extractions dentaires),
- Intervention chirurgicale gynécologique ou affections d'origine obstétricale,
- Intervention chirurgicale thoracique et abdominale et autres interventions chirurgicales majeures telles qu'une chirurgie cardiovasculaire,
- Prise en charge d'hémorragies dues à l'administration d'un agent fibrinolytique.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### *Adultes*

Sauf prescription contraire, les doses suivantes sont recommandées :

1. Traitement standard d'une fibrinolyse locale :

0,5 g (1 ampoule de 5 ml) à 1 g (1 ampoule de 10 ml ou 2 ampoules de 5 ml) d'acide tranexamique par injection ou perfusion intraveineuse lente (= 1 ml/minute) deux à trois fois par jour.

2. Traitement standard d'une fibrinolyse générale :  
1 g (1 ampoule de 10 ml ou 2 ampoules de 5 ml) d'acide tranexamique par injection ou perfusion intraveineuse lente (= 1 ml/minute) toutes les 6 à 8 heures, équivalent à 15 mg/kg de poids corporel (PC).

#### *Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la posologie de l'acide tranexamique doit être réduite en fonction du taux de créatinine sérique :

Créatinine sérique micromol/l	Créatinine sérique mg/dl	Dose IV	Administration
120 à 249	1,35 à 2,82	10 mg/kg de poids corporel	Toutes les 12 heures
250 à 500	2,82 à 5,65	10 mg/kg de poids corporel	Toutes les 24 heures
> 500	> 5,65	5 mg/kg de poids corporel	Toutes les 24 heures

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques.

#### *Population pédiatrique*

Chez l'enfant à partir de 1 an, pour les indications actuellement approuvées et décrites à la rubrique 4.1, la posologie est de l'ordre de 20 mg/kg/jour. Cependant, les données concernant l'efficacité, la posologie et la sécurité d'emploi sont limitées pour ces indications.

L'efficacité, la posologie et la sécurité d'emploi de l'acide tranexamique chez les enfants subissant une intervention chirurgicale cardiaque n'ont pas été établies complètement. Les données actuellement disponibles sont limitées et décrites à la rubrique 5.1.

#### *Population âgée*

Aucune réduction de la posologie n'est nécessaire sauf en cas d'insuffisance rénale avérée.

#### Mode d'administration

L'administration doit être faite strictement par injection ou perfusion intraveineuse lente avec un maximum de 1 ml par minute (voir rubrique 6.6).

**L'ACIDE TRANEXAMIQUE NE DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ QUE PAR VOIE INTRA VEINEUSE et ne doit pas être administré par voie intrathécale ou épidurale** (voir rubriques 4.3 et 4.4).

POUR RÉDUIRE LE RISQUE D'ERREURS MÉDICAMENTEUSES FATALES EN RAISON D'UNE VOIE D'ADMINISTRATION INCORRECTE DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE, IL EST FORTEMENT RECOMMANDÉ D'ÉTIQUETER LES SERINGUES CONTENANT DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE (voir rubriques 4.3, 4.4 et 6.6).

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Thrombose veineuse ou artérielle aiguë (voir rubrique 4.4).
- Etats fibrinolytiques consécutifs à une coagulopathie de consommation, à l'exception de ceux qui sont associés à une activation prédominante du système fibrinolytique avec une hémorragie grave aiguë (voir rubrique 4.4).
- Antécédents de convulsions.

- Injections intrathécales, épidurales, intraventriculaires et applications intracérébrales (risque d'œdème cérébral et de convulsions et de décès).

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

Les indications et le mode d'administration décrits ci-dessus doivent être strictement suivis :

- Les injections ou perfusions intraveineuses doivent être administrées très lentement (max. 1 ml par minute).
- L'acide tranexamique ne doit pas être administré par voie intramusculaire.

##### Risque d'erreurs médicamenteuses en raison d'une voie d'administration incorrecte

Cyklokapron est uniquement réservé à l'usage intraveineux. L'utilisation intrathécale, épidurale, intraventriculaire et intracérébrale de Cyklokapron est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Des effets indésirables graves, notamment des événements d'issue fatale, ont été rapportés lorsque de l'acide tranexamique a été administré accidentellement par voie intrathécale. Ces événements ont inclus des douleurs dorsales, fessières et des membres inférieurs sévères, des myoclonies et des convulsions généralisées, ainsi que des arythmies cardiaques.

Il convient de veiller à ce que la voie d'administration de Cyklokapron soit correcte. Les professionnels de santé doivent être conscients du risque de confusion de Cyklokapron avec d'autres produits injectables, ce qui pourrait entraîner une administration intrathécale accidentelle de Cyklokapron. Cela inclut en particulier les produits injectables administrés par voie intrathécale pouvant être utilisés au cours de la même procédure que l'acide tranexamique.

Les seringues contenant Cyklokapron doivent être clairement étiquetées avec la voie d'administration intraveineuse.

##### Convulsions

Des cas de convulsions ont été rapportés en association avec un traitement par l'acide tranexamique. Lors d'une chirurgie de pontage aortocoronarien (PAC), la plupart de ces cas ont été signalés après une injection intraveineuse (IV) d'acide tranexamique à des doses élevées. Lorsque les doses plus faibles recommandées d'acide tranexamique étaient utilisées, l'incidence des crises postopératoires était similaire à celle constatée chez des patients non traités.

##### Troubles visuels

Il faut prêter attention aux troubles visuels possibles, notamment une déficience visuelle, une vision trouble, une perturbation de la vision des couleurs. Si nécessaire, le traitement doit être interrompu. Des examens ophtalmologiques réguliers (examens de l'œil et notamment acuité visuelle, vision des couleurs, fond de l'œil, champ visuel, etc.) sont indiqués lors d'une utilisation continue et prolongée de l'acide tranexamique. Si des changements ophtalmiques pathologiques sont observés, particulièrement en présence de maladies de la rétine, le médecin doit consulter un spécialiste afin de décider de la nécessité d'une utilisation à long terme de l'acide tranexamique dans chaque cas individuel.

##### Hématurie

En cas d'hématurie provenant des voies urinaires supérieures, il y a un risque d'obstruction urinaire aux niveaux inférieurs des voies urinaires.

En l'absence de traitement, l'obstruction urinaire peut entraîner des conséquences graves telles que l'insuffisance rénale, l'infection des voies urinaires, l'hydronéphrose et l'anurie. Par conséquent, une surveillance étroite est recommandée chez les patients présentant une hématurie ou un risque d'hématurie au niveau des voies urinaires supérieures.

### Evénements thrombo-emboliques

Les facteurs de risque de maladie thrombo-embolique doivent être pris en compte avant l'utilisation d'acide tranexamique. Chez les patients présentant des antécédents de maladies thrombo-emboliques ou chez les patients ayant une incidence accrue d'événements thrombo-emboliques dans leurs antécédents familiaux (patients à haut risque de thrombophilie), l'acide tranexamique ne doit être administré qu'en présence d'une forte indication médicale, après consultation d'un spécialiste de l'hémostase et sous une stricte surveillance médicale (voir rubrique 4.3).

L'acide tranexamique doit être administré avec précaution chez les patientes utilisant une contraception hormonale en raison du risque accru de thrombose (voir rubrique 4.5).

### Coagulation intravasculaire disséminée

Dans la majorité des cas, les patients souffrant de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ne doivent pas être traités par l'acide tranexamique (voir rubrique 4.3). L'administration d'acide tranexamique doit être restreinte aux personnes présentant une activation prédominante du système fibrinolytique avec hémorragie grave aiguë.

Le profil hématologique se caractérise approximativement comme suit : diminution du temps de lyse des euglobulines; allongement du temps de Quick ; réduction des taux plasmatiques de fibrinogène, des facteurs V et VIII, de la fibrinolyse issue du plasminogène et de l'alpha-2 macroglobuline ; taux plasmatiques normaux de P et du complexe P , c'est-à-dire les facteurs II (prothrombine), VIII et X ; taux plasmatiques accrus de produits de dégradation du fibrinogène ; une numération normale des plaquettes sanguines. Ce qui précède suppose que l'état pathologique sous-jacent ne modifie pas lui-même les divers éléments de ce profil. En présence de tels cas aigus, une dose unique de 1 g d'acide tranexamique est souvent suffisante pour contrôler l'hémorragie. L'administration de l'acide tranexamique en cas de CIVD ne doit être envisagée que si des installations de laboratoire d'analyses hématologiques appropriées et l'expertise nécessaire sont disponibles.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Un traitement simultané par des anticoagulants doit être administré sous la stricte surveillance d'un médecin spécialisé dans ce domaine.

Les médicaments qui agissent sur l'hémostase doivent être administrés avec précaution aux patients traités par l'acide tranexamique. Il existe un risque d'augmentation de la formation de thrombus en cas d'utilisation concomitante avec une contraception hormonale. Par ailleurs, l'effet antifibrinolytique du médicament peut être antagonisé avec des thrombolytiques.

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

### Les femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### Grossesse

Les données disponibles provenant d'études publiées, de séries de cas et de rapports de cas sur l'utilisation de l'acide tranexamique chez les femmes enceintes au cours des deuxième et troisième trimestres et au moment de l'accouchement n'ont pas permis de déterminer s'il existait un risque de fausse couche ou d'issue défavorable pour la mère ou le fœtus associé au médicament. Il existe des cas d'anomalies structurales fœtales ayant entraîné le décès du nouveau-né après l'administration d'acide tranexamique à la mère pendant la conception ou le premier trimestre de la grossesse ; toutefois, en raison d'autres

facteurs de confusion, le risque de malformations congénitales majeures lié à l'utilisation d'acide tranexamique pendant la grossesse n'est pas clairement établi.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'acide tranexamique traverse le placenta. La concentration dans le sang du cordon après une injection intraveineuse de 10 mg/kg à des femmes enceintes est d'environ 30 mg/l, aussi élevée que dans le sang maternel.

Treize études cliniques ont décrit des problèmes fonctionnels fœtaux et/ou néonataux tels qu'un faible score d'Apgar, un sepsis néonatal et un céphalématome, et neuf études cliniques ont décrit des altérations de la croissance, notamment un faible poids à la naissance et une naissance prématurée à 22–36 semaines de gestation chez des fœtus et des nourrissons exposés à l'acide tranexamique *in utero*.

Pour les décisions concernant l'utilisation de l'acide tranexamique pendant la grossesse, le risque potentiel de l'administration d'acide tranexamique sur le fœtus doit toujours être pris en compte en même temps que le besoin clinique d'acide tranexamique pour la mère ; une évaluation du rapport bénéfice/risque doit guider la décision du médecin traitant.

#### Allaitement

La littérature publiée fait état de la présence d'acide tranexamique dans le lait maternel. Les données sur les effets de l'acide tranexamique sur l'enfant allaité ou sur les effets sur la production de lait sont limitées. Les bénéfices de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être pris en compte en même temps que le besoin clinique d'acide tranexamique pour la mère et tout effet indésirable potentiel de l'acide tranexamique ou de l'affection maternelle sous-jacente sur l'enfant allaité.

En raison des données limitées, aucune évaluation finale ne peut être établie sur l'utilisation de l'acide tranexamique pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur les effets de l'acide tranexamique sur la fertilité. Dans les études effectuées chez l'animal, l'acide tranexamique n'a pas affecté la fertilité des mâles et des femelles à des doses cliniquement pertinentes (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude n'a été réalisée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables, rapportés par les études cliniques et l'expérience post-commercialisation, sont repris ci-dessous par classe de systèmes d'organes.

#### Tableau reprenant la liste des effets indésirables

Les effets indésirables signalés sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont repris selon les classes principales de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 , < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 , < 1/100	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données)
------------------------------	------------------------------	-------------------------------------	--

			disponibles)
<b>Affections du système immunitaire</b>			- Réactions d'hypersensibilité, dont une anaphylaxie
<b>Affections du système nerveux</b>			- Convulsions, particulièrement en cas de mésusage (voir les rubriques 4.3 et 4.4)
<b>Affections oculaires</b>			- Troubles visuels, dont des troubles de la perception des couleurs
<b>Affections vasculaires</b>			- Malaise avec hypotension, avec ou sans perte de conscience (généralement après une injection intraveineuse trop rapide, exceptionnellement après une administration par voie orale) - Embolie artérielle ou veineuse susceptible de survenir dans n'importe quel site.
<b>Affections gastro-intestinales</b>	- Diarrhée - Vomissements - Nausées		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		- Dermatite allergique	

#### 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 :

**Belgique** : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé,

[www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance:

Site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Les signes et symptômes peuvent inclure vertiges, céphalées, hypotension et convulsions. Il a été démontré que les convulsions tendent à survenir à une fréquence plus élevée lorsque la dose augmente. La prise en charge d'un surdosage consiste en un traitement de soutien.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-hémorragiques, antifibrinolytiques, acides aminés. Code ATC : B02AA02.

L'acide tranexamique développe une action antihémorragique par inhibition des activités fibrinolytiques de la plasmine.

Il se forme ainsi un complexe entre l'acide tranexamique et le plasminogène, l'acide tranexamique étant lié au plasminogène lors de sa transformation en plasmine.

L'activité du complexe entre l'acide tranexamique et la plasmine sur l'activité de la fibrine est moins forte que l'activité de la plasmine libre seule.

Les études *in vitro* ont démontré que l'acide tranexamique administré à des doses élevées réduit l'activité du complément.

### Population pédiatrique

*Chez l'enfant à partir d'un an :*

Un examen de la littérature a permis d'identifier 12 études d'efficacité en chirurgie cardiaque pédiatrique, ayant inclus 1 073 enfants, dont 631 ont reçu l'acide tranexamique. La plupart d'entre elles étaient des études contrôlées contre placebo. La population étudiée était hétérogène en termes d'âge, de type d'intervention chirurgicale et de schémas posologiques. Les résultats des études suggèrent que l'acide tranexamique réduit les saignements et les besoins transfusionnels en chirurgie cardiaque pédiatrique sous circulation extracorporelle (CEC), et à haut risque d'hémorragie, en particulier chez les patients cyanosés ou réopérés. Le schéma posologique le plus adapté semble être le suivant :

- un premier bolus de 10 mg/kg après induction de l'anesthésie et avant l'incision cutanée,
- une perfusion continue de 10 mg/kg/h ou une injection dans le liquide de remplissage de la pompe de la CEC, à une dose adaptée à la procédure CEC, soit en fonction du poids du patient à une dose de 10 mg/kg, soit en fonction du volume du liquide de remplissage de la pompe de la CEC, une dernière injection de 10 mg/kg à la fin de la CEC.

Bien qu'ayant été étudiées sur un très petit nombre de patients, les données limitées suggèrent que la perfusion continue est préférable étant donné qu'elle permettrait de maintenir une concentration plasmatique thérapeutique tout au long de l'intervention.

Aucune étude effet-dose spécifique et aucune étude de pharmacocinétique n'a été conduite chez l'enfant.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales d'acide tranexamique sont obtenues rapidement après une brève perfusion intraveineuse, ensuite les concentrations plasmatiques diminuent de manière multi-exponentielle.

### Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques de l'acide tranexamique est de l'ordre de 3 % aux niveaux plasmatiques thérapeutiques et semble résulter entièrement de sa liaison au plasminogène. L'acide tranexamique ne se lie pas à l'albumine sérique. Le volume de distribution initial est approximativement compris entre 9 et 12 litres.

L'acide tranexamique traverse le placenta. Après une injection intraveineuse de 10 mg/kg à 12 femmes enceintes, la concentration de l'acide tranexamique dans le sérum variait de 10 à 53 microgrammes/ml alors que celle du sang du cordon ombilical variait de 4 à 31 microgrammes/ml. L'acide tranexamique

diffuse rapidement dans le liquide articulaire et la membrane synoviale. Après une injection intraveineuse de 10 mg/kg à 17 patients subissant une chirurgie du genou, les concentrations dans les liquides articulaires étaient similaires aux concentrations observées dans les échantillons sériques correspondants. La concentration de l'acide tranexamique dans un certain nombre d'autres tissus représente une fraction de la concentration observée dans le sang (lait maternel, un centième ; liquide céphalorachidien, un dixième ; humeur aqueuse, un dixième). L'acide tranexamique a été détecté dans le sperme où il inhibe l'activité fibrinolytique mais n'a aucune répercussion sur la migration du sperme.

### Elimination

L'acide tranexamique est excrété principalement dans l'urine sous forme inchangée. L'excrétion urinaire par filtration glomérulaire est la voie d'élimination principale. La clairance rénale est équivalente à la clairance plasmatique (110 à 116 ml/min). L'excrétion de l'acide tranexamique est d'environ 90% dans les 24 premières heures qui suivent l'administration intraveineuse de 10 mg/kg poids corporel. La demi-vie d'élimination de l'acide tranexamique est approximativement de 3 heures

### Autres populations particulières

Les concentrations plasmatiques augmentent chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Aucune étude de pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez l'enfant.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune preuve de cancérogénicité ou de mutagénicité n'a été observée dans les études conventionnelles menées sur l'acide tranexamique.

### Toxicité pour la reproduction

Dans les études de toxicité sur la reproduction (études sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce, études sur le développement embryo-fœtal et études pré- et post-natales), l'acide tranexamique n'a pas eu d'effet néfaste sur les paramètres de la reproduction des souris, des rats et des lapins à des doses cliniquement pertinentes.

### Toxicologie générale

Des études non cliniques portant sur l'acide tranexamique ont mis en évidence une toxicité rétinienne. La toxicité observée était caractérisée par une atrophie rétinienne commençant par des modifications de l'épithélium pigmenté de la rétine et évoluant vers un décollement de la rétine chez les chats. La toxicité semblait liée à la dose et les changements étaient partiellement réversibles à des doses plus faibles. Des effets (certains totalement réversibles) ont été observés chez les chats à des doses cliniquement pertinentes, tandis que les effets chez les chiens n'ont été observés qu'à des multiples de la dose clinique. Des études suggèrent que le mécanisme sous-jacent pourrait être lié à une ischémie rétinienne transitoire lors d'expositions à des doses plus élevées, en rapport avec l'effet sympathomimétique connu de taux plasmatiques élevés d'acide tranexamique. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

Une activité épiléptogène a été observée chez l'animal lors d'utilisations intrathécales de l'acide tranexamique.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Eau pour préparations injectables.

## **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne peut pas être mélangé avec du sang à transfuser ou avec des solutions contenant de la pénicilline.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Après première ouverture : la solution injectable/pour perfusion est à usage unique. La solution non utilisée doit être éliminée.

La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

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

Emballages de 5 ou 10 ampoules en verre de type I de 5 ml, chaque ampoule dans un emballage extérieur contenant 500 mg d'acide tranexamique.

Emballages de 10 ampoules en verre de type I de 10 ml, chaque ampoule dans un emballage extérieur contenant 1 000 mg d'acide tranexamique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Il est fortement recommandé aux professionnels de santé d'étiqueter les seringues de Cyklokapron pendant le prélèvement du produit de l'ampoule pour une identification claire et une voie d'administration correcte afin de prévenir des erreurs médicamenteuses accidentelles pendant l'administration au patient.

Cyklokapron peut être mélangé à la plupart des solutions pour perfusion, telles que les solutions d'électrolytes, les solutions de glucides, les solutions d'acides aminés et les solutions de dextran. De l'héparine peut être ajoutée au Cyklokapron.

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

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

Pfizer NV/SA, 17 Boulevard de la Plaine, 1050, Bruxelles, Belgique.

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

5 ml ampoules: BE274811

Résumé des caractéristiques du produit  
25B20

10 ml ampoules: BE498400

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

Date de première autorisation : 01/07/1970

Date de dernier renouvellement : 23/12/2013

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

02/2025

Date d'approbation : 02/2025

**25B20**