

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Paracetamol B. Braun 10 mg/ml solution pour perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution pour perfusion contient 10 mg de paracétamol.

Une ampoule de 10 ml contient 100 mg de paracétamol.

Chaque flacon de 50 ml contient 500 mg de paracétamol.

Chaque flacon de 100 ml contient 1000 mg de paracétamol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

La solution est limpide et incolore à légèrement rose-orangeâtre. La perception peut varier.

Osmolarité théorique 305 mOsm/l

pH 4,5 – 5,5

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Paracetamol B. Braun est indiqué dans :

- le traitement à court terme des douleurs modérées, notamment après une intervention chirurgicale ;
- le traitement à court terme de la fièvre ;

lorsque l'administration par voie intraveineuse se justifie cliniquement par un besoin urgent de traiter la douleur ou l'hyperthermie et/ou lorsque d'autres voies d'administration ne sont pas possibles.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le flacon de 100 ml est réservé aux adultes, adolescents et enfants pesant plus de 33 kg.

Le flacon de 50 ml est réservé aux très jeunes enfants et aux enfants pesant plus de 10 kg et moins de 33 kg.

L'ampoule de 10 ml est réservée aux nouveau-nés nés à terme, aux nourrissons et aux très jeunes enfants pesant moins de 10 kg.

#### *Posologie :*

**La dose à administrer et la taille du flacon à utiliser dépendent uniquement du poids du patient. Le volume administré ne doit pas dépasser la dose établie. Le cas échéant, il faut diluer le volume souhaité dans une solution pour perfusion appropriée avant administration (voir rubrique 6.6) ou utiliser un pousse-seringue.**

Posologie basée sur le poids du patient (voir le tableau posologique ci-dessous)
--

07816.1MM1520B22

<b>Ampoule de 10 ml</b>				
<b>Poids du patient</b>	<b>Dose par administration</b>	<b>Volume par administration</b>	<b>Volume maximum de Paracetamol B. Braun (10 mg/ml) par administration, basé sur les limites de poids supérieures du groupe (ml)***</b>	<b>Dose journalière maximale**</b>
≤ 10 kg*	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg

<b>Flacon de 50 ml</b>				
<b>Poids du patient</b>	<b>Dose par administration</b>	<b>Volume par administration</b>	<b>Volume maximum par administration de Paracetamol B. Braun (10 mg/ml) basé sur la limite supérieure de poids du groupe concerné (ml)***</b>	<b>Dose journalière maximale**</b>
> 10 kg à ≤ 33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg sans dépasser 2 g

<b>Flacon de 100 ml</b>				
<b>Poids du patient</b>	<b>Dose par administration</b>	<b>Volume par administration</b>	<b>Volume maximum par administration de Paracetamol B. Braun (10 mg/ml) basé sur la limite supérieure de poids du groupe concerné (ml)***</b>	<b>Dose journalière maximale**</b>
> 33 kg à ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg sans dépasser 3 g
> 50 kg avec facteurs de risque additionnels d'hépatotoxicité	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg sans facteurs de risque additionnels d'hépatotoxicité	1 g	100 ml	100 ml	4 g

\*Nouveau-nés prématurés :

Aucune donnée sur la sécurité et l'efficacité chez les nouveau-nés prématurés n'est disponible (voir également rubrique 5.2).

**\*\*Dose journalière maximale :**

La dose journalière maximale présentée dans le tableau ci-dessus est valable pour les patients qui ne reçoivent pas d'autres produits contenant du paracétamol et devra être dûment ajustée pour tenir compte de ces produits.

**\*\*\* Les volumes devront être diminués chez les patients de plus faible poids.**

L'intervalle minimum entre chaque administration doit être d'au moins 4 heures.

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère, l'intervalle minimum entre chaque administration doit être d'au moins 6 heures.

Administration de 4 doses maximum sur 24 heures.

**Insuffisance rénale grave :**

Lors de l'administration de paracétamol à des patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine  $\leq 30$  ml/min), il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre chaque administration à 6 heures (voir rubrique 5.2).

**Adultes souffrant d'insuffisance hépatocellulaire, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique), de déshydratation :**

La dose journalière maximale ne doit pas dépasser 3 g (voir rubrique 4.4).

***Mode d'administration***

Lors de la prescription et de l'administration de Paracetamol B. Braun, toute erreur de posologie due à une confusion entre le milligramme (mg) et le millilitre (ml) doit être évitée car elle peut entraîner un surdosage accidentel d'issue fatale. Il convient donc de veiller à communiquer et administrer la dose appropriée, de mentionner dans l'ordonnance à la fois la dose totale en mg et la dose totale en volume et de s'assurer que la dose est bien mesurée et administrée avec précision.

**Voie intraveineuse.**

La solution de paracétamol est administrée par perfusion intraveineuse de 15 minutes.

**Patients d'un poids  $\leq 10$  kg :**

- Le volume à administrer doit être prélevé de l'ampoule et dilué au dixième dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) ou une solution de glucose à 5 % (50 mg/ml) ou une combinaison de ces deux solutions (soit un volume de Paracetamol B.Braun pour neuf volumes de diluant) et administré en 15 minutes (voir également rubrique 6.6).
- Il convient d'utiliser une seringue de 5 ou 10 ml pour mesurer la dose correspondant au poids de l'enfant et le volume souhaité. Toutefois, il convient de ne jamais dépasser 7,5 ml par dose.
- En ce qui concerne la posologie, l'utilisateur doit se reporter aux instructions figurant dans l'information sur le produit.

Paracetamol B.Braun doit être dilué au dixième dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) ou une solution de glucose à 5 % (50 mg/ml) ou une combinaison de ces deux solutions, soit un volume de Paracetamol B.Braun dans neuf volumes de diluant. Après quoi, la solution diluée doit être utilisée dans l'heure qui suit sa préparation (temps de perfusion inclus).

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

A usage unique seulement. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Avant administration, le produit doit être examiné visuellement pour détecter toute particule et décoloration. N'utiliser que si la solution est limpide, incolore ou légèrement rose-orangeâtre (la perception peut varier), et si le récipient et son bouchon sont intacts.

Comme pour toutes les solutions pour perfusion présentées dans des récipients contenant de l'air, il faut se rappeler qu'une surveillance étroite est nécessaire, notamment à la fin de la perfusion, quelle que soit la voie d'administration. Cette surveillance à la fin de la perfusion s'applique tout particulièrement aux perfusions par voie centrale pour éviter une embolie gazeuse.

#### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, au chlorhydrate de propacétamol (précurseur du paracétamol) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère.

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

##### RISQUE D'ERREURS DE MEDICATION

Toute erreur de posologie due à une confusion entre le milligramme (mg) et le millilitre (ml) doit être évitée car elle peut entraîner un surdosage accidentel d'issue fatale (voir la rubrique 4.2).

Une utilisation prolongée ou fréquente est déconseillée. Il est recommandé d'utiliser un traitement analgésique approprié par voie orale dès que cette voie d'administration est possible.

Afin d'éviter tout risque de surdosage, vérifier que les autres médicaments administrés ne contiennent ni paracétamol ni propacétamol. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose (voir rubrique 4.2).

Des doses supérieures à celles recommandées entraînent un risque de lésion hépatique très grave. Les signes et symptômes cliniques de lésion hépatique (y compris hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatite cytolitique) se manifestent généralement après deux jours d'administration du médicament et atteignent généralement leur maximum après 4 à 6 jours. Un traitement par antidote doit être administré dès que possible (voir rubrique 4.9).

Le paracétamol doit être utilisé avec précaution dans les cas suivants :

- insuffisance hépatocellulaire ;
- insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine  $\leq 30$  ml/min) (voir rubriques 4.2 et 5.2) ;
- alcoolisme chronique ;
- malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique) ;
- déshydratation ;
- patients souffrant d'un déficit génétique en G6PD (favisme) ; la survenue d'une anémie hémolytique est possible en raison de la diminution de la disponibilité de glutathion à la suite de l'administration de paracétamol.

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de paracétamol et de flucloxacilline en raison d'un risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, de septicémie, de malnutrition et d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, alcoolisme chronique), ainsi que chez ceux qui utilisent des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Une surveillance étroite, incluant la mesure de la 5-oxoproline urinaire, est recommandée.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par récipient, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

- Le **probénécide** provoque une réduction de presque la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison avec l'acide glucuronique. Une réduction de la dose de paracétamol doit être envisagée s'il doit être utilisé en même temps que le probénécide.
- Le **salicylamide** peut prolonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.

- Il faut faire preuve de prudence en cas de prise concomitante d'**inducteurs enzymatiques** (voir rubrique 4.9).
- L'utilisation concomitante de paracétamol (4000 mg par jour pendant au moins 4 jours) et d'**anticoagulants oraux** peut entraîner de légères variations des valeurs d'INR. Dans ce cas, la surveillance des valeurs d'INR doit être intensifiée pendant la période d'utilisation concomitante ainsi que pendant la semaine suivant l'arrêt du traitement par paracétamol.
- Il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante de paracétamol et de **flucloxacilline**, car la prise simultanée a été associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse :

Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité fœtale/néonatale. Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol *in utero* produisent des résultats non concluants.

Si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse ; cependant, il devra être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible et à la fréquence la plus réduite possible.

##### Allaitement :

Après administration orale, le paracétamol est excrété dans le lait maternel en petites quantités. Aucun effet indésirable n'a été signalé chez les nourrissons allaités. Par conséquent, Paracetamol B. Braun peut être utilisé pendant l'allaitement.

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

Sans objet.

#### 4.8 Effets indésirables

Comme avec tous les médicaments contenant du paracétamol, les effets indésirables du médicament sont rares ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ) ou très rares ( $< 1/10\ 000$ ). Ils sont décrits ci-dessous :

Classe de système d'organes	Rare ( $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$ )	Très rare ( $< 1/10\ 000$ )	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	—	Thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie	—
<i>Affections du système immunitaire</i>	—	Réaction d'hypersensibilité (1)	—
<i>Affections cardiaques</i>	—	—	Tachycardie (2)
<i>Affections vasculaires</i>	Hypotension	—	Bouffée congestive (2)
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Elévation des taux de transaminases hépatiques	—	—

<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	—	Réactions cutanées graves (3)	Prurit (2) Érythème (2)
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Malaise	—	—

- (1) De très rares cas de réactions d'hypersensibilité, allant de la simple éruption cutanée ou de l'urticaire au choc anaphylactique, ont été signalés et nécessitent l'arrêt du traitement.
- (2) Cas isolés
- (3) Des cas très rares de réactions cutanées graves ont été rapportés.

Des effets indésirables au site d'injection ont été fréquemment signalés durant les essais cliniques (douleur et sensation de brûlure).

#### 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou - site internet :

[www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) – e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

Il existe un risque de lésion hépatique (y compris hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique), notamment chez les personnes âgées, les jeunes enfants, les patients souffrant d'une maladie hépatique, dans les cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et les patients recevant des inducteurs enzymatiques. Le surdosage peut s'avérer mortel dans ces cas.

Les symptômes apparaissent généralement dans les premières 24 heures et comprennent : nausées, vomissements, anorexie, pâleur et douleurs abdominales. En cas de surdosage au paracétamol, il est nécessaire de prendre des mesures d'urgence immédiates, même si aucun symptôme n'est présent.

Le surdosage (7,5 g ou plus de paracétamol en une seule administration chez l'adulte ou 140 mg/kg de poids corporel en une seule administration chez l'enfant) occasionne une cytolyse hépatique susceptible de provoquer une nécrose complète et irréversible, aboutissant à une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie pouvant conduire au coma et au décès. Simultanément, une élévation des taux de transaminases hépatiques (ASAT, ALAT), de lactate déshydrogénase et de bilirubine est observée, accompagnée d'une diminution des taux de prothrombine qui peut apparaître 12 à 48 heures après l'administration. Les symptômes cliniques de lésion hépatique commencent généralement à être visibles après deux jours de traitement et atteignent leur maximum au bout de 4 à 6 jours.

### Traitement

Hospitalisation immédiate.

Avant de commencer le traitement, prélever un échantillon de sang pour doser le paracétamol plasmatique dès que possible après le surdosage.

Le traitement comprend l'administration de l'antidote, la N-acétylcystéine (NAC), par voie intraveineuse ou orale, si possible avant la 10<sup>e</sup> heure. La NAC peut néanmoins apporter un certain degré de protection même après 10 heures. Mais dans ce cas, le traitement doit être prolongé.

Traitement symptomatique.

Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et renouvelés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, le retour des transaminases hépatiques à un niveau normal en une à deux semaines permet de retrouver une fonction hépatique entièrement normale. Dans les cas très sévères, une transplantation hépatique peut cependant s'avérer nécessaire.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

Analgésiques ; Autres analgésiques et antipyrétiques ; Anilides

Code ATC : N02BE01

#### Mécanisme d'action

Le mécanisme précis à l'origine des propriétés analgésiques et antipyrétiques du paracétamol n'a pas encore été établi ; il pourrait impliquer des actions centrales et périphériques.

#### Effets pharmacodynamiques

Paracetamol B. Braun commence à soulager la douleur dans les 5 à 10 minutes qui suivent le début de l'administration. L'effet analgésique maximal est obtenu en 1 heure et la durée de cet effet est généralement de 4 à 6 heures.

Paracetamol B. Braun réduit la fièvre dans les 30 minutes qui suivent le début de l'administration, l'effet antipyrétique durant au moins 6 heures.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Adultes

##### **Absorption :**

La pharmacocinétique du paracétamol est linéaire jusqu'à 2 g après administration unique et après administrations répétées sur 24 heures.

La biodisponibilité du paracétamol après la perfusion de 500 mg et de 1 g de Paracetamol B. Braun est similaire à celle observée après la perfusion de 1 g et de 2 g de paracétamol (contenant respectivement 500 mg et 1 g de paracétamol). La concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) de paracétamol observée à la fin de la perfusion intraveineuse de 500 mg et de 1 g de Paracetamol B. Braun en 15 min est d'environ 15 µg/ml et 30 µg/ml respectivement.

##### **Distribution :**

Le volume de distribution du paracétamol est d'approximativement 1 l/kg.

Le paracétamol ne se lie pas beaucoup aux protéines plasmatiques.

Après la perfusion de 1 g de paracétamol, des concentrations significatives de paracétamol (environ 1,5 µg/ml) ont été observées dans le liquide céphalo-rachidien 20 minutes après la perfusion et au-delà.

##### **Biotransformation :**

Le paracétamol est principalement métabolisé dans le foie par deux voies hépatiques majeures : la conjugaison avec l'acide glucuronique et la conjugaison avec l'acide sulfurique. Cette dernière voie est rapidement saturée à des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Une faible proportion (moins de 4 %) est métabolisée par le cytochrome P450 en un intermédiaire réactif (N-acétyl benzoquinone

imine) qui, dans des conditions d'utilisation normale, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison avec la cystéine et l'acide mercapturique. Cependant, en cas de surdosage important, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

#### **Elimination :**

Les métabolites du paracétamol sont principalement excrétés dans les urines. 90 % de la dose administrée est excrétée dans les 24 heures, principalement sous forme de glucuroconjugué (60 à 80 %) et de sulfoconjugué (20 à 30 %). Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée. La demi-vie plasmatique est de 2,7 heures et la clairance corporelle totale est de 18 l/h.

#### **Nouveau-nés, nourrissons et enfants :**

Les paramètres pharmacocinétiques du paracétamol observés chez les nourrissons et les enfants sont similaires à ceux observés chez l'adulte, à l'exception de la demi-vie plasmatique qui est légèrement plus courte (1,5 à 2 h) que chez l'adulte. Chez les nouveau-nés, la demi-vie plasmatique est plus longue que chez les nourrissons, c.-à-d. environ 3,5 heures. Les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants jusqu'à l'âge de 10 ans excrètent significativement moins de glucuroconjugué et plus de sulfoconjugué que l'adulte.

Tableau : valeurs pharmacocinétiques en fonction de l'âge (clairance standardisée,  $*CL_{std}/F_{orale}$  [ $l \times h^{-1} \times 70 \text{ kg}^{-1}$ ])

Âge	Poids (kg)	$CL_{std}/F_{orale}$ ( $l \times h^{-1} \times 70 \text{ kg}^{-1}$ )
40 semaines après conception	3,3	5,9
3 mois post-natal	6	8,8
6 mois post-natal	7,5	11,1
1 an post-natal	10	13,6
2 ans post-natal	12	15,6
5 ans post-natal	20	16,3
8 ans post-natal	25	16,3

\* $CL_{std}$  est l'estimation de CL pour la population

#### **Populations particulières**

##### Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine : 10 à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol est légèrement retardée, la demi-vie d'élimination allant de 2 à 5,3 heures. Pour les glucuroconjugés et les sulfoconjugés, la vitesse d'élimination est 3 fois plus lente chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave que chez les sujets en bonne santé. Par conséquent, lors de l'administration de paracétamol à des patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine  $\leq 30$  ml/min), l'intervalle minimum entre deux administrations individuelles doit être augmenté à 6 heures (voir rubrique 4.2).

##### Personnes âgées :

La pharmacocinétique et le métabolisme du paracétamol ne sont pas modifiés chez les personnes âgées. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme en dehors des informations incluses dans les autres rubriques du RCP.

Les études de tolérance locale du paracétamol chez le rat et le lapin ont montré une bonne tolérabilité. L'absence d'hypersensibilité retardée de contact a été testée chez le cobaye.

Aucune étude conventionnelle s'appuyant sur les normes actuellement admises pour évaluer la toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'est disponible.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Mannitol  
Citrates de sodium dihydraté  
Acide acétique glacial (pour l'ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### 6.2 Incompatibilités

Paracetamol B. Braun 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

*Avant ouverture:*  
2 ans.

*Après la première ouverture*  
La perfusion doit commencer immédiatement après avoir relié le récipient au set de perfusion.

*Après dilution*  
La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation (y compris la durée de la perfusion) dans les solutions mentionnées dans la rubrique 6.6 a été démontrée pendant 48 heures à 23 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant et en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver le récipient dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture et après dilution, voir la rubrique 6.3.

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

Flacons en polyéthylène basse densité ; contenances : 50 ml, 100 ml  
Ampoule de polyéthylène basse densité ; contenance : 10 ml

Présentations : 20 × 10 ml, 10 × 50 ml, 10 × 100 ml  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Paracetamol B. Braun peut être dilué au dixième dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) ou une solution pour perfusion de glucose à 5 % (50 mg/ml) ou une combinaison de ces deux solutions. Pour la durée de conservation après dilution, voir la rubrique 6.3.

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

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Straße 1,  
34212 Melsungen, Allemagne

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

- 10 × 50 ml : BE416175  
- 10 × 100 ml : BE416184  
- 20 × 10 ml : BE464417

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

- Date de première autorisation :  
BE416175 et BE416184 : 23/03/2012  
BE464417 : 07/10/2014  
- Date de dernier renouvellement:

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

Date d'approbation : 08/2022