

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Refludan 50 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 50 mg de lépirudine. (la lépirudine est un composé obtenu par la technique d'ADN recombinant à partir de cellules de levure). Pour les excipients, cf. 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable ou pour perfusion.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Inhibition de la coagulation chez des patients adultes atteints d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II et de maladie thrombo-embolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale. Le diagnostic devrait être confirmé par le test d'activation plaquettaire induite par l'héparine (HIPAA = Heparin Induced Platelet Activation Assay) ou un test équivalent.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Refludan devrait être débuté sous le contrôle d'un médecin ayant une expérience des troubles de l'hémostase.

#### Posologie initiale

Inhibition de la coagulation chez des patients adultes atteints d'un TIH de type II et de maladie thrombo-embolique :

- 0,4 mg/kg de poids corporel en bolus intraveineux,
- suivi de 0,15 mg/kg de poids corporel/heure en perfusion intraveineuse continue pendant 2 à 10 jours, voire plus si l'état clinique du patient le nécessite.

La posologie dépend du poids corporel du patient jusqu'à 110 kg. Chez les patients pesant plus de 110 kg, la posologie ne doit pas dépasser celle calculée pour les patients pesant 110 kg (voir aussi tableaux 2 et 3 ci-après).

#### Surveillance du traitement par Refludan et modification du schéma posologique

##### Recommandations standard

##### *Surveillance*

- En général, la posologie (c'est-à-dire la vitesse de perfusion) doit être ajustée en fonction du temps de céphaline activé (TCA).
- La première détermination du TCA doit être faite 4 heures après l'instauration du traitement par Refludan.
- Le TCA doit être contrôlé au moins une fois par jour. Des déterminations plus fréquentes peuvent s'avérer nécessaires, par exemple chez les patients qui présentent une insuffisance rénale ou un risque accru d'hémorragie.
- Valeurs cibles (fourchette thérapeutique) du TCA :
  - . sur un automate de coagulation en utilisant « l'actine FS » ou la Néothromtine », le TCA du patient doit se situer entre 1,5 et 3 fois celui du témoin ;
  - . avec les autres réactifs, la limite supérieure de la fourchette thérapeutique du TCA doit être ramenée à 2,5 fois le temps du témoin ;
  - . pour fixer des limites exactes et spécifiques pour le TCA, il est recommandé d'étalonner l'appareillage et le réactif du laboratoire en analysant un échantillon de plasma humain standardisé additionné de 0,15 µg/ml de lépirudine (limite inférieure), puis de 1,5 µg/ml de lépirudine (limite supérieure).

##### *Modification du schéma posologique*

- Toute valeur du TCA se trouvant en dehors de la fourchette thérapeutique doit être immédiatement confirmée avant d'envisager une modification posologique, sauf si l'état clinique du patient nécessite une action immédiate.
- Si la nouvelle valeur du TCA est au-dessus de la limite supérieure de la fourchette thérapeutique, la perfusion doit être interrompue pendant 2 heures. Après cette interruption, la perfusion doit être reprise à un débit réduit de moitié (aucun bolus intraveineux supplémentaire ne doit être injecté). Le TCA doit ensuite être recontrôlé 4 heures plus tard.
- Si la nouvelle valeur du TCA est au-dessous de la limite inférieure de la fenêtre thérapeutique, la vitesse de perfusion doit être augmentée de 20 %, puis le TCA recontrôlé 4 heures plus tard.
- En général, un débit de perfusion de 0,21 mg/kg/heure ne doit pas être dépassé sans recherche des anomalies de la coagulation qui pourraient empêcher d'obtenir une réponse du TCA appropriée.

### Recommandations d'emploi lorsque le relais par un traitement anticoagulant oral est envisagé

S'il est prévu de passer du traitement par Recludan à un traitement anticoagulant oral par des dérivés coumariniques (antivitamines K), la dose de Recludan administrée doit d'abord être réduite progressivement, de manière à obtenir un TCA à peine supérieur à 1,5 fois le temps du témoin au moment de commencer le traitement anticoagulant oral. Dès que l'INR atteint 2,0 le traitement par Recludan doit être arrêté.

### Recommandations d'emploi en cas d'insuffisance rénale

Comme la lépirudine est excrétée et métabolisée en quasi-totalité par le rein (voir également le paragraphe 5.2), il est nécessaire de connaître l'état de la fonction rénale du patient avant de débiter l'administration du produit. En effet, en cas d'insuffisance rénale, un surdosage relatif pourrait survenir même si Recludan est administré selon le schéma posologique standard. Il convient, par conséquent, de réduire la dose administrée en bolus I.V. et la vitesse de perfusion en cas d'insuffisance rénale avérée ou suspectée (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min ou créatininémie supérieure à 15 mg/l [133 µmol/l]). Dans les essais cliniques, Recludan n'était pas administré dans un but thérapeutique à des patients présentant une TIH de type II et une insuffisance rénale notable. Les recommandations posologiques suivantes sont basées sur les résultats d'études réalisées après une administration unique chez un petit nombre d'insuffisants rénaux et ne sont donc qu'indicatives. Dans la mesure du possible, il convient d'ajuster la posologie en fonction de la clairance de la créatinine déterminée par une méthode fiable (dans un échantillon d'urine des 24 heures). Dans tous les autres cas, les ajustements posologiques seront basés sur la créatininémie. Dans tous les cas, le bolus d'attaque doit être réduit à 0,2 mg/kg de poids corporel. La vitesse de perfusion doit être réduite selon les indications données dans le tableau 1. Une surveillance plus fréquente du TCA est obligatoire.

Tableau 1 : réduction de la vitesse de perfusion en cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	Créatininémie (mg/l [µmol/l])	Début de perfusion ajusté (% de la dose initiale)
45 à 60	16 à 20 (141-177)	50 %
30 à 44	21 à 30 (178-265)	30 %
15 à 29	31 à 60 (266-530)	15 %
Inférieur à 15*	Supérieur à 60* (530)	Eviter ou arrêter la perfusion*

\*Chez les patients hémodialysés ou en cas d'insuffisance rénale aiguë (clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min ou créatininémie supérieure à 60 mg/l [530 µmol/l], il est nécessaire d'éviter ou d'arrêter la perfusion de Recludan.

Si le TCA a chuté au-dessous de la limite inférieure de la fourchette thérapeutique (voir fourchette thérapeutique sous la rubrique « Surveillance ») et seulement dans ce cas, on peut envisager d'injecter des bolus intraveineux supplémentaires de 0,1 mg/kg de poids corporel tous les deux jours.

### Mode d'administration

Reconstituer la solution comme il est indiqué au paragraphe 6.6.

### Bolus intraveineux initial

Le bolus intraveineux est préparé avec une solution dosée à 5 mg/ml.

L'injection intraveineuse doit être faite lentement.

Tableau 2 : exemples de volume standard à injecter en fonction du poids corporel

Poids corporel (kg)	Volume à injecter (ml)	
	Pour une posologie de 0,4 mg/kg de poids corporel	Pour une posologie de 0,2 mg/kg de poids corporel
50	4	2
60	4,8	2,4
70	5,6	2,8
80	6,4	3,2
90	7,2	3,6
100	8	4
☉ 110	8,8	4,4

### Perfusion intraveineuse

La perfusion intraveineuse est préparée avec une solution dosée à 2 mg/ml.

La vitesse (ml/h) de la seringue électrique doit être réglée en fonction du poids corporel.

Tableau 3 : exemples de débit de perfusion standard en fonction du poids corporel

Poids corporel (kg)	Débit de perfusion (ml/h)	
	Pour une posologie de 0,15 mg/kg de poids corporel/h	Pour une posologie de 0,1 mg/kg de poids corporel/h
50	3,8	2,5
60	4,5	3
70	5,3	3,5
80	6	4
90	6,8	4,5
100	7,5	5
⊗ 110	8,3	5,5

#### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la lépirudine, aux hirudines ou à l'un des excipients.
- Femmes enceinte ou qui allaite.

S'il existe une hémorragie en cours ou une tendance hémorragique, il n'est généralement pas recommandé d'administrer Refludan. Le médecin traitant doit soigneusement évaluer le risque associé à l'administration de Refludan par rapport au bénéfice escompté, en tenant compte des mesures possibles pour contrôler l'hémorragie.

Sont particulièrement concernées les situations suivantes où le risque hémorragique est accru :

- ponction de gros vaisseaux ou biopsie d'organe récentes,
- présence d'anomalies vasculaires ou organiques,
- antécédent récent d'accident vasculaire cérébral, ischémique ou hémorragique, ou de chirurgie intracrânienne,
- hypertension artérielle sévère non contrôlée,
- endocardite bactérienne,
- insuffisance rénale à un stade avancé,
- diathèse hémorragique,
- intervention chirurgicale majeure récente,
- hémorragie récente (par exemple : intracrânienne, gastro-intestinale, intraoculaire, pulmonaire),
- signes hémorragiques manifestes,
- poussée évolutive récente d'ulcère gastroduodéal,
- âge > 65 ans.

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

■ -Anaphylaxie : Refludan peut être à l'origine de réactions allergiques de type anaphylaxie ou choc (voir chapitre 4.8 Effets indésirables). Des réactions anaphylactiques d'évolution fatale ont été rapportées lors d'une ré-exposition au Refludan. Aussi, avant toute ré-exposition au Refludan, une autre alternative thérapeutique devra avoir été envisagée et discutée. Ces réactions étant de type immunologique, les patients précédemment traités par l'hirudine ou un analogue de l'hirudine devront être considérés comme des patients à risque. Le traitement par REFLUDAN ne devra être initié que dans une structure disposant d'une assistance médicale permettant de traiter un choc anaphylactique.

■ Les patients doivent être informés qu'ils ont été traités par REFLUDAN

- En cas d'insuffisance rénale, un surdosage relatif peut survenir, même si Refludan est administré selon le schéma posologique standard. Aussi, le médecin traitant doit évaluer soigneusement le risque associé à l'administration par rapport au bénéfice escompté. Il peut s'avérer nécessaire d'exclure les insuffisants rénaux du traitement par lépirudine. Il convient de réduire la vitesse de perfusion en cas d'insuffisance rénale avérée ou suspectée (voir les paragraphes 4.2 et 5.2)
- Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de la lépirudine chez des patients présentant une insuffisance hépatique significative. Une cirrhose du foie peut également affecter l'excrétion rénale de la lépirudine. Des lésions hépatiques graves (ex. cirrhose du foie) peuvent potentialiser l'effet anticoagulant de la lépirudine suite à des troubles de coagulation dus à une production réduite des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants.

- La formation d'anticorps anti-hirudine a été observée chez environ 40 % des patients atteints de TIH de type II et a surtout été rapportée lorsque la durée du traitement dépassait 5 jours. Cela peut se traduire par la potentialisation de l'effet anti-coagulant de la lépirudine, due peut-être à un retard dans l'élimination rénale des complexes actifs lépirudine-antihirudine. C'est pourquoi il est également nécessaire de surveiller étroitement le TCA lors d'un traitement prolongé. Aucun cas de neutralisation de la lépirudine ou de réaction allergique n'a été constaté lorsque les résultats de la recherche des anticorps étaient positifs.
- L'expérience concernant l'association aux agents thrombolytiques chez les patients atteints de TIH de type II est très restreinte. En raison du risque considérablement élevé d'hémorragie grave dans cette situation, la posologie de Refludan doit être très nettement réduite. La posologie optimale de Refludan n'est pas connue dans ces circonstances.
- Usage pédiatrique : la tolérance et l'efficacité chez l'enfant n'ont pas été démontrées.
- Patient âgé : les patients d'un âge avancé présentent un risque accru de complications hémorragiques avec les anti-coagulants. Une insuffisance rénale potentielle chez le sujet âgé doit être prise en compte en établissant la posologie. Aucun ajustement spécifique de la posologie n'est fait chez le sujet âgé. Ces ajustements sont basés sur la fonction rénale, le poids et le TCA (voir paragraphe 4.2).

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

Les interactions potentielles n'ont pas été étudiées spécifiquement.

L'administration concomitante d'agents thrombolytiques (comme le rt-PA ou la streptokinase) est susceptible de :

- majorer le risque de complications hémorragiques ;
- potentialiser considérablement l'allongement du TCA induit par Refludan.

Un traitement concomitant par des dérivés coumariniques (antivitamines K) ainsi que par des médicaments qui affectent la fonction plaquettaire peuvent également accroître le risque de saignement.

L'utilisation concomitante :

- d'agents anti-agrégants plaquettaires autres que l'acide acétylsalicylique, comme la ticlopidine ou le clopidogrel ;
- d'antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine GpIIb/IIIa comme l'éptifibatide, le tirofiban ou l'abciximab ;
- d'autres inhibiteurs de la thrombine comme les héparines de bas poids moléculaire n'a pas été évalué.

#### 4.6 Grossesse et allaitement

La tolérance de Refludan chez la femme enceinte ou qui allaite n'a pas été établie. Au cours d'une étude d'embryo-foeto-toxicité réalisée selon les procédures standard, il a été observé une réduction du taux de survie des petits et des mères. On ne dispose actuellement d'aucune information sur l'utilisation de Refludan pendant l'allaitement. Par conséquent, Refludan ne doit pas être administré à la femme enceinte ou qui allaite.

#### 4.8 Effets indésirables

Les informations suivantes sont basées sur les études cliniques réalisées chez des patients atteints de TIH de type II, chez des patients qui présentent un syndrome coronaire aigu et sur l'expérience après mise sur le marché.

Fréquent (>1/10)

- Saignement

Rare (> 1/10000, 1/1000)

- Réactions allergiques cutanées (y compris les éruptions cutanées), prurit, bouffées vasomotrices, fièvre, frissons.
- Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, incluant urticaire, bronchospasme, toux, stridor, dyspnée, angio-œdème (dont : œdème facial, œdème lingual, œdème laryngé), état de choc ou décès.
- Réaction au point d'injection, y compris douleur.

Les cas de saignements rapportés comprennent :

Anémie ou baisse du taux d'hémoglobine sans cause hémorragique manifeste, hématome, saignement au niveau des sites de ponction, épistaxis, hématurie, saignement gastrointestinal, saignement vaginal, saignement rectal, hémorragie pulmonaire, hémothorax et hémopéricarde postopératoires, hémorragie intracrânienne.

Les cas d'hémorragies susceptibles de menacer le pronostic vital (dont l'hémorragie intracrânienne) ont été peu fréquents (> 1/1000, < 1/100) chez les patients avec un syndrome coronaire aigu inclus dans les études cliniques. Expérience après mise sur le marché :

Lors de la surveillance post-marketing intensifiée, dans la TIH de type II, ont été rapportées des hémorragies fatales chez 1 % des patients et des hémorragies intracrâniennes chez 0,2 % des patients.

#### 4.9 Surdosage

Un surdosage est susceptible de majorer le risque hémorragique. On ne dispose actuellement d'aucun antidote spécifique de la lépirudine. En cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital et de suspicion de concentrations plasmatiques excessives de lépirudine, les recommandations suivantes doivent être suivies :

- ARRETER immédiatement l'administration de Refludan,
- déterminer le TCA et les autres paramètres de la coagulation, si approprié,
- doser l'hémoglobine et préparer une transfusion sanguine,
- adopter les mesures actuellement préconisées en cas d'état de choc.

Des compte-rendus de cas et des données obtenues *in vitro* suggèrent par ailleurs qu'une hémofiltration ou une hémodialyse (avec une membrane de dialyse à haut flux ayant une limite de filtration de 50 000 Dalton) peuvent être utiles dans cette situation. Les résultats d'études réalisées chez le porc ont montré que l'administration de facteur de Von Willebrand (vWF, 66 UI/kg de poids corporel) réduit significativement le temps de saignement.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique. Antithrombotique (code ATC : B01AX) [autres anticoagulants]). La lépirudine ([Leu1, Thr2]-63-désulfohirudine) est une hirudine recombinante dérivée de cellules de levure. Ce polypeptide, composé de 65 acides aminés, a un poids moléculaire de 6 979,5 Daltons. L'hirudine naturelle est produite à l'état de traces par la sangsue *Hirudo medicinalis* sous forme d'une famille d'isopolypeptides ayant un haut degré d'homologie. La lépirudine est un inhibiteur direct et hautement spécifique de la thrombine. Son activité se mesure par une méthode chromogénique. Une unité antithrombine (UAT) est la quantité d'hirudine nécessaire pour neutraliser une unité de la préparation de thrombine n°89/588 de l'OMS. L'activité spécifique de la lépirudine est d'environ 16 000 UAT/mg. Son mode d'action est indépendant de l'antithrombine III. Le facteur plaquettaire 4 n'inhibe pas la lépirudine. Une molécule d'hirudine se lie à une molécule de thrombine, inhibant ainsi l'activité thrombogénique de cette dernière. De ce fait, tous les tests de coagulation thrombine-dépendants sont modifiés ; par exemple, le TCA s'allonge de façon dose-dépendante. Les informations cliniques à propos des TIH de type II présentées dans ce RCP reposent sur les données de deux essais cliniques prospectifs qui ont inclus un total de 198 patients atteints de TIH de type II traités par Refludan. Dans l'indication TIH de type II avec maladie thrombo-embolique (125 patients), la mortalité totale pendant la durée de l'étude a été approximativement de 9 % alors que des amputations et de nouvelles complications thrombo-emboliques ont été notées respectivement dans 6 et 10 % des cas.

#### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de la lépirudine administrée par voie intraveineuse sont bien décrites par un modèle bicompartimental. Sa distribution est essentiellement limitée au compartiment extracellulaire et se caractérise par une demi-vie initiale d'environ 10 minutes. L'élimination se fait selon une courbe d'ordre 1, la demi-vie d'élimination terminale étant voisine de 1,3 heure chez le volontaire sain jeune. L'excrétion et le métabolisme de la lépirudine se déroulent tous deux dans le rein et environ 45 % de la dose administrée sont retrouvées dans les urines. Environ 35 % de la dose administrée sont excrétés sous forme inchangée. La clairance systémique de la lépirudine diminue proportionnellement au taux de filtration glomérulaire. Chez la femme, la clairance systémique est inférieure d'environ 25 % à celle observée chez l'homme. Chez le patient âgé, la clairance systémique de la lépirudine est d'environ 25 % inférieure à celle observée chez le patient plus jeune. L'âge seul est responsable d'une réduction de 7 % de la clairance entre 30 et 70 ans. L'essentiel de la différence de clairance entre les patients jeunes et âgés est dû aux modifications de la fonction rénale. Chez le patient atteint d'insuffisance rénale au stade terminal, la demi-vie d'élimination est prolongée à 2 jours environ.

#### 5.3 Données de sécurité précliniques

##### Toxicité générale

Les études réalisées en administration unique ou répétée chez la souris, le rat et le singe ont mis en évidence les effets secondaires attendus d'un effet pharmacodynamique trop intense de la lépirudine. Chez le singe sont survenues des hémorragies rétinienne. De plus, chez le rat, il a été observé une histiocytose sinusale légère à modérée au niveau des ganglions régionaux et une diminution des dépôts d'hémosidérine dans la rate. La formation d'anticorps dirigés contre l'hirudine, apparus chez plusieurs des singes traités, a entraîné un allongement de la demi-vie terminale de la lépirudine et une augmentation de l'exposition systémique à celle-ci.

##### Potentiel mutagène

Les tests standard de clastogénèse ou de mutagénèse n'ont fait apparaître aucun effet mutagène ou clastogène de la lépirudine.

### 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol, hydroxyde de sodium qs pH = 7.

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception des ceux mentionnés au paragraphe 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Après reconstitution : utiliser immédiatement.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas congeler.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur.

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

*Flacon pour préparations injectables*

Flacon en verre incolore (verre de type I), fermé par un bouchon pour perfusion en caoutchouc bromobutyl avec couvercle flip-off en plastique et bague de sertissage en aluminium.

*Présentations*

- coffret avec 1 flacon
- coffret avec 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation et l'élimination**

#### Recommandations générales

- La reconstitution et la dilution ultérieure doivent être effectuées en conditions stériles.
- Refludan doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables ou une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %).
- La dilution ultérieure peut se faire avec une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 %.
- Pour réaliser une reconstitution rapide et complète, injecter 1 ml de diluant dans le flacon sous vide et agiter doucement. On obtient ainsi une solution limpide et incolore en moins de 3 minutes.
- Ne pas utiliser de solutions troubles ou contenant des particules.
- La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.
- La solution doit être ramenée à température ambiante avant d'être administrée.
- Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
- L'injection ne doit être réalisée qu'au moyen de seringues en polypropylène.

#### Préparation d'une solution de Refludan dosée à 5 mg/ml

Pour une injection en bolus intraveineux, une solution dosée à 5 mg/ml est nécessaire. Pour obtenir cette concentration :

- reconstituer le contenu d'un flacon (50 mg de lépirudine) en y ajoutant 1 ml d'eau pour préparations injectables ou d'une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ;
- transvaser cette solution dans une seringue stérile à usage unique (d'une capacité d'au moins 10 ml) et la remplir jusqu'à 10 ml avec une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 %, de manière à obtenir la concentration finale de 5 mg/ml.
- Administrer le volume de solution finale adapté au poids du patient (voir le paragraphe 4.2).

#### Préparation d'une solution de Refludan dosée à 2 mg/ml

Pour une perfusion intraveineuse continue, une solution dosée à 2 mg/ml est nécessaire. Pour obtenir cette concentration :

- reconstituer le contenu de deux flacons (contenant chacun 50 mg de lépirudine) en ajoutant 1 ml d'eau pour préparations injectables ou d'une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) dans chacun d'eux ;
- transvaser ces deux solutions dans une seringue stérile de perfuseur à usage unique (d'une capacité de 50 ml) et la remplir jusqu'à 50 ml avec une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 %, de manière à obtenir la concentration finale de 2 mg/ml ;
- régler le débit du perfuseur électrique sur la base du poids corporel (voir le paragraphe 4.2) ;
- après la mise en route de la perfusion, changer la seringue au moins toutes les 12 heures.

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

SCHERING AG, D-13342 Berlin, Allemagne.

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/97/035/001REFLUDAN 50 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion  
1 flacon

EU/1/97/035/002REFLUDAN 50 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion  
10 flacons

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

1.3.03.1997.

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