

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Immuseven

600 UI de facteur VII de coagulation humain
Poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immuseven est disponible sous la forme d'une poudre lyophilisée qui contient, par flacon, 600 UI¹ de facteur VII de coagulation issu de plasma humain.

Ce produit contient environ 60 UI/ml (600 UI/10 ml) de facteur VII de coagulation issu du plasma humain après dissolution dans 10 ml d'eau pour préparations injectables.

L'activité (en UI) est déterminée par la méthode chromogénique de la Pharmacopée Européenne et mesurée contre la norme internationale pour les concentrés en facteur VII de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'activité spécifique d'Immuseven est d'au moins 2 UI de facteur VII/mg de protéine.

Le produit reconstitué contient moins de 0,20 UI de facteur II/UI de facteur VII
0,15 UI de facteur IX/UI de facteur VII et 0,35 UI de facteur X/UI de facteur VII.

Le produit contient aussi de l'héparine sodique (maximum 0,5 UI/UI de facteur VII).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre ou substance friable blanche ou légèrement colorée. Après reconstitution, la solution présente un pH compris entre 6,5 et 7,5 et une osmolalité d'au moins 240 mOsm/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement des épisodes hémorragiques liés à un déficit constitutionnel isolé en facteur VII.
- Prophylaxie des épisodes hémorragiques liés à un déficit constitutionnel isolé en facteur VII et associés à des antécédents hémorragiques, avec une activité résiduelle facteur VII-C inférieure à 25 % de la valeur normale (0,25 UI/ml).

¹ 1 UI de facteur VII (conformément à la norme de l'OMS) correspond à l'activité du facteur VII de 1 ml de plasma normal frais.

La préparation contient une quantité négligeable de facteur VII activé et ne doit pas être utilisée chez les patients hémophiles ayant des inhibiteurs.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans les traitements de substitution avec des facteurs de coagulation.

Compte-tenu de la rareté de cette pathologie, les données disponibles sur l'utilisation clinique des produits dérivés du facteur VII sont limitées. Nous ne pouvons donc fournir que des recommandations posologiques générales, les besoins individuels ne pouvant être établis que sur la base de dosages réguliers du facteur VII et d'une surveillance clinique continue du patient.

La posologie et la durée du traitement par substitution dépendent de la gravité du déficit en facteur VII, de la localisation et de l'intensité de l'épisode hémorragique ainsi que de l'état clinique du patient. La relation entre la dose individuelle de facteur VII encore présente et la tendance clinique aux saignements est plus faible qu'en cas d'hémophilie classique.

Le nombre d'unités de facteur VII administrées est exprimé en unités internationales (UI), conformément à la norme de l'OMS actuellement en vigueur pour les produits contenant du facteur VII. L'activité du facteur VII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en unités internationales (par rapport à la norme internationale pour les concentrés de facteur VII).

Une unité internationale (UI) d'activité du facteur VII correspond à la quantité de facteur VII dans 1 ml de plasma humain normal.

Le calcul de la dose requise de facteur VII est basé sur le fait qu'une unité internationale (UI) de facteur VII par kilogramme de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur VII d'environ 1,9 % (0,019 UI/ml) par rapport à l'activité normale.

La dose requise est calculée comme suit :

Nombre d'unités nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée de l'activité du facteur VII (UI/ml) x 53 {inverse de la récupération observée (ml/kg)}*

Lorsque la récupération individuelle est connue, sa valeur doit être utilisée dans le calcul.

La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à la réponse clinique de chaque individu. Ceci est particulièrement important pour le traitement du déficit en facteur VII car, dans cette pathologie, la tendance hémorragique individuelle n'est pas strictement corrélée à l'activité plasmatique du facteur VII établie en laboratoire. Les intervalles entre deux administrations doivent être adaptés à la courte demi-vie dans la circulation du facteur VII, qui est d'environ 3 à 5 heures.

* Etant donné que $1/0,019 = 52,6$

Lorsqu'Immuseven est administré en injections/perfusions intermittentes, des intervalles d'administration de 6 à 8 heures sont souvent suffisants. Normalement, dans le cadre du traitement du déficit en facteur VII, les quantités nécessaires du facteur manquant en relation avec son activité dans le plasma normal sont plus faibles que dans le cadre du traitement des hémophilies classiques (hémophilie A et B). Le tableau ci-dessous fournit des indications pour l'administration d'injections/de perfusions intermittentes, sur la base de données cliniques limitées. Les études cliniques réalisées sur l'efficacité n'ont pas permis d'établir de certitudes sur le plan médical.

Sévérité de l'épisode hémorragique / type d'intervention chirurgicale	Activité souhaitée du facteur VII [UI/ml]*	Fréquence d'administration [heures] Durée du traitement [Jours]
Épisodes hémorragiques mineurs	0,10 – 0,20	Une seule dose
Épisodes hémorragiques sévères	0,25 – 0,40 (Concentration plasmatique minimale - maximale)	Pendant 8 à 10 jours ou jusqu'à guérison complète**
Intervention chirurgicale mineure	0,20 – 0,30	Une seule dose avant l'intervention ou, lorsque le risque hémorragique est jugé élevé, jusqu'à cicatrisation
Intervention chirurgicale importante	Avant l'opération > 0,50 Ensuite 0,25 – 0,45 (Concentration plasmatique minimale - maximale)	Pendant 8 à 10 jours ou jusqu'à cicatrisation complète**

* UI/ml = 100 UI/dl = 100 % du plasma normal. L'activité plasmatique du facteur VII est donnée soit en pourcentage (relatif au plasma normal) soit en unités internationales (basées sur la norme internationale applicable aux concentrés de facteur VII dans le plasma).

** Selon l'évaluation clinique, dans certains cas, des doses plus faibles peuvent être suffisantes vers la fin du traitement, à condition d'établir une hémostase adéquate.

Lorsqu'il est nécessaire de maintenir des concentrations élevées de facteur VII pendant une période prolongée, l'administration doit avoir lieu toutes les 8 à 12 heures.

Enfant et adolescent

Les données disponibles sont encore insuffisantes pour pouvoir recommander l'administration d'Immuseven à des enfants âgés de moins de 6 ans.

Mode d'administration

La reconstitution du médicament se fait selon la description donnée à la rubrique 6.6. La solution prête à l'emploi est administrée lentement par voie intraveineuse. Il ne faut pas dépasser une vitesse de perfusion de 2 ml par minute.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Risque élevé de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée (CID) (voir rubrique 4.4).
- Allergie connue à l'héparine ou antécédent de thrombocytopénie induite par l'héparine.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Des cas de réactions d'hypersensibilité, comprenant des réactions anaphylactiques, ont été rapportés en association avec l'utilisation de produits contenant du facteur VII. Des réactions d'hypersensibilité ont également été observées avec Immuseven (voir rubrique 4.8).

En cas de réaction allergique ou anaphylactique, il convient d'arrêter immédiatement l'administration. En cas de choc, le traitement relatif à l'état de choc devra être instauré selon les normes médicales actuelles. Il convient d'expliquer aux patients et/ou à leurs accompagnateurs les premiers signes de réaction d'hypersensibilité. Il convient aussi d'informer les patients que, en cas de survenue de ces symptômes, ils doivent interrompre immédiatement le traitement et contacter leur médecin.

En tant que dérivé du plasma, le concentré en facteur VII contient également d'autres protéines d'origine humaine.

Les mesures habituelles de prévention des infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir du sang ou de plasma sanguin comprennent la sélection des donneurs et la recherche de marqueurs spécifiques d'infection sur les différents dons de sang et sur les mélanges de plasma, ainsi que la mise en place dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant la possibilité d'une transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue en cas d'administration de médicaments dérivés du sang ou de plasma sanguin humain. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), ainsi que le virus non enveloppé de l'hépatite A (VHA). Pour des virus non enveloppés comme le parvovirus B19, il est possible que ces mesures ne présentent qu'une efficacité limitée. Les infections par le parvovirus B19 peuvent avoir des conséquences graves pour la femme enceinte (infection du fœtus) et pour les personnes atteintes de déficit immunitaire ou d'une intensification de l'érythrocytose (p. ex. anémie hémolytique) (voir rubrique 4.6).

Une vaccination contre l'hépatite A et l'hépatite B est recommandée aux patients recevant régulièrement des préparations de facteur VII produites à partir de plasma sanguin.

Il est vivement recommandé de noter la dénomination (Immuseven) et le numéro de lot du produit à chaque administration afin de pouvoir établir un lien entre le patient et le lot utilisé.

Tout traitement par un produit contenant le facteur VII de coagulation issu de plasma humain est associé à un risque de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée (CID). Des thromboses veineuses cérébrales, thromboses veineuses profondes et thrombophlébites ont été observées en association avec Immuseven. Il convient donc de surveiller, chez les patients traités par facteur VII de coagulation, les signes et symptômes de coagulation intravasculaire ou de thrombose. Compte-tenu du risque de complications thromboemboliques, l'administration de doses élevées de concentrés de facteur VII de coagulation issus de plasma humain chez

- les patients présentant un antécédent de coronaropathie
- les patients présentant une affection hépatique
- les patients en post-opératoire
- les nouveau-nés
- les patients à risque d'événements thromboemboliques ou de CID

nécessite la plus grande prudence. Dans tous ces cas, il conviendra d'évaluer les bénéfices du traitement par Immuseven par rapport au risque de complications possibles.

Le traitement de substitution par facteur VII humain, dont Immuseven, peut entraîner la formation d'anticorps anti-facteur VII circulants. En présence de tels inhibiteurs, l'efficacité clinique s'avère insuffisante.

Précautions

Immuseven contient entre 1,56 et 1,90 mmol (env. 40 mg) de sodium par flacon. Ceci est à prendre en compte par les patients qui suivent un régime pauvre en sodium.

Il convient de tenir compte de l'obligation de documentation prévue par la loi sur les transfusions.

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

Aucune interaction n'est connue entre les produits contenant du facteur VII de coagulation dérivé de plasma humain et d'autres médicaments.

Effets sur les analyses sérologiques :

Lors de la réalisation de tests de coagulation qui réagissent à l'héparine chez des patients recevant des doses importantes d'Immuseven, il convient de prendre en compte la concentration en héparine administrée avec le produit.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Les effets d'Immuseven sur la fertilité n'ont pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés.

L'innocuité d'Immuseven pendant la grossesse n'a pas été démontrée dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

Les études sur l'animal ne permettent pas d'évaluer l'innocuité eu égard au déroulement de la grossesse, au développement embryonnaire et fœtal, à l'accouchement ni au développement post-natal. En conséquence, le concentré de facteur VII ne doit être prescrit à la femme enceinte que s'il est strictement indiqué et après évaluation des risques potentiels.

Concernant le risque d'infection par le parvovirus B19 pendant la grossesse, voir rubrique 4.4.

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

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est connu.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants proviennent de rapports d'études cliniques et ont été observés après mise sur le marché d'Immuseven :

La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours d'une étude clinique portant sur 57 enfants et adultes présentant un déficit constitutionnel en facteur VII et ayant reçu des concentrés en facteur VII dans le cadre d'un traitement des hémorragies aiguës, d'interventions chirurgicales et d'une prophylaxie à long terme des épisodes hémorragiques. Cette étude comprend 8 234 jours d'exposition.

Les effets indésirables issus de l'expérience clinique et de la surveillance post-commercialisation sont listés par systèmes de classes d'organe MedDRA et, dans la mesure du possible, classés selon la désignation préférentielle et par ordre de gravité :

Système de classes d'organes d'après la banque de données MedDRA	Effet secondaire	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Détection d'anticorps anti-facteur VII	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Irritabilité Insomnie Agitation	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Thrombose veineuse cérébrale Étourdissements Dysesthésie Céphalées	Fréquence indéterminée
Maladies cardiaques	Troubles du rythme cardiaque Hypotonie	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Rougeur cutanée Thrombose veineuse profonde	Fréquent ¹ Fréquence indéterminée

	Thrombophlébite superficielle Bouffées de chaleur	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme Dyspnée	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausées	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée Prurit	Fréquent ¹ Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Douleurs thoraciques Sensation anormale ² Sensation d'oppression dans la poitrine	Fréquent ¹ Fréquent ¹ Fréquent ¹ Fréquence indéterminée

¹ La fréquence est issue du nombre de patients chez lesquels on peut considérer qu'une relation au moins éventuelle peut exister entre la prise du médicament et la survenue de cet effet indésirable.

² Comprend également les états de somnolence.

Concernant la sécurité en rapport avec les agents pathogènes transmissibles, voir la rubrique 4.4.

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 le site Internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9 Surdosage

L'administration de doses élevées de produits contenant du facteur VII (complexes prothrombiniques) a été associée à des cas d'infarctus du myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. En conséquence, en cas de surdosage, le risque de survenue de complications thrombo-emboliques augmente.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques : facteur VII de coagulation humain

Code ATC : B02BD05

Le facteur VII appartient au groupe des facteurs de coagulation du plasma humain normal vitamine K dépendants. C'est une glycoprotéine à simple chaîne d'un poids

moléculaire d'environ 50 000 Daltons. Le facteur VII est le zymogène de la protéine sérase, le facteur VIIa, qui déclenche la voie extrinsèque de la chaîne réactionnelle de la coagulation sanguine. Le complexe de facteur tissulaire et de facteur VIIa active les facteurs de la coagulation IX et X, ce qui mène à la formation des facteurs IXa et Xa. Dans la suite de la cascade de coagulation, la thrombine est finalement produite, le fibrinogène est transformé en fibrine et un caillot est formé. La production normale de thrombine joue aussi un rôle vital pour la fonction plaquettaire dans le cadre de l'hémostase primaire. Le déficit constitutionnel en facteur VII est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. L'administration de facteur VII humain augmente la concentration plasmatique de facteur VII et peut annuler provisoirement l'anomalie de coagulation affectant les patients présentant un déficit en facteur VII.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse d'Immuseven, la récupération *in vivo* attendue est d'environ 60 à 100 %, avec une demi-vie moyenne d'environ 3 à 5 heures.

Le tableau ci-dessous présente les résultats d'une étude pharmacocinétique intitulée « récupération et demi-vie de concentrations de facteurs VII traités à la vapeur »¹. Il présente les données pharmacocinétiques concernant la récupération progressive (RP), l'aire sous la courbe (ASC), le temps moyen de séjour (MRT), la clairance (CI), le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vss) et la demi-vie ($t_{1/2}$) à la phase initiale ($t_{1/2}$ 1) et à la phase d'élimination ($t_{1/2}$ 2).

Résultats :

	RP	ASC	MRT	CI	Vss	$t_{1/2}$	$t_{1/2}$ 1	$t_{1/2}$ 2
Min	1,6	1,9	3,8	100	503	2,7	0,21	2,5
Q1	1,7	3,9	5,5	206	1345	3,8	0,68	2,7
Médiane	1,9	4,3	6,9	326	1893	4,8	1,19	3,1
Q3	3,0	7,2	7,4	396	3377	5,1	1,87	5,3
Max	3,4	9,8	15,1	531	6410	10,5	2,79	10,8

5.3 Données de sécurité précliniques

Le facteur VII humain contenu dans Immuseven est un constituant normal du plasma humain et se comporte comme le facteur VII propre au corps.

L'étude de la toxicité après administration unique ne peut être menée car des doses élevées entraînent une surcharge volumique. Il n'est raisonnablement pas possible de mener des études de toxicité répétée sur les animaux en raison de la réaction immunologique aux protéines hétérologues et de l'interférence des tests séquentiels.

¹ Rivard GE et al 1994. Clinical study of recovery and half-life of vapor-heated factor VII concentrate. Transfusion 1994; 34:975-979

Engl, W.: Statistical Report for the Clinical Study of Recovery and Half-Life of factor VII Concentrate (Human) IMMUNO, Vapor Heated dated August 25, 2006

Attendu que les expériences cliniques ne mentionnent aucun effet cancérogène et mutagène du facteur VII humain, les études expérimentales ne sont pas considérées comme nécessaires, en particulier dans le cas d'une espèce hétérologue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :

Citrate de sodium
Chlorure de sodium
Héparine sodique

Solvant :

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ni avec de l'héparine.

Utiliser exclusivement le kit de perfusion fourni car l'utilisation d'autres kits d'administration peut provoquer l'échec du traitement à cause de l'adsorption du facteur VII de coagulation à la surface interne.

6.3 Durée de conservation

3 ans

La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée est avérée à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pour une durée de 3 heures. Du point de vue microbiologique, Immuseven doit cependant être administré immédiatement après reconstitution. Lorsque la préparation prête à l'emploi n'est pas utilisée immédiatement, l'utilisateur est responsable de la durée et des conditions de conservation. La solution prête à l'emploi ne doit plus être réfrigérée.

6.4 Conditions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Immuseven peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum. La date de début de conservation à la température ambiante doit être notée sur l'emballage extérieur. Après conservation à température ambiante, Immuseven doit être utilisé immédiatement ou jeté. Le produit ne doit pas être de nouveau réfrigéré.

Concernant les conditions de conservation après reconstitution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

600 UI de facteur VII de coagulation en poudre lyophilisée dans un flacon (verre de type II) avec bouchon protecteur en caoutchouc.

10 ml d'eau pour préparations injectables dans un flacon (verre de type I) avec bouchon protecteur en caoutchouc.

Chaque emballage externe contient en outre un kit de dissolution et d'administration constitué de 1 seringue à usage unique, 1 aiguille à usage unique, 1 aiguille de transfert, 1 aiguille filtre, 1 aiguille de ventilation et 1 canule à ailettes.

6.6 Mesures de précautions particulières pour l'élimination et autres instructions pour la manipulation

Dissoudre Immuseven immédiatement avant l'administration. Utiliser uniquement le kit de perfusion fourni.

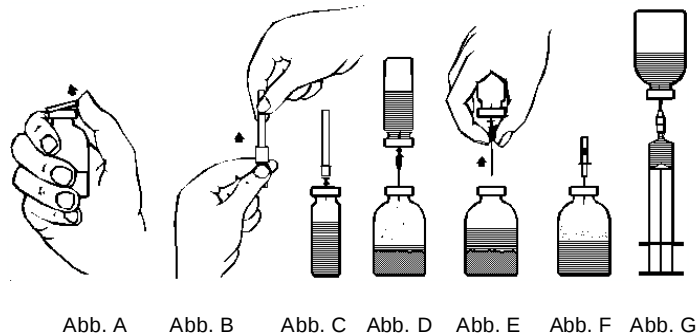
Dissolution de la substance sèche

1. Amener le flacon de solvant non ouvert à la température ambiante (max. 37 °C).
2. Retirer l'opercule des flacons de poudre et de solvant (Fig. A) et nettoyer les bouchons de caoutchouc des deux flacons.
3. Retirer l'embout protecteur d'une des extrémités de l'aiguille de transfert fournie. Pour ce faire, effectuer un mouvement de rotation tout en tirant (Fig. B). Insérer l'aiguille nue à travers le bouchon de caoutchouc du flacon de solvant (Fig. C).
4. Retirer le capuchon protecteur de l'autre extrémité de l'aiguille de transfert sans toucher à l'extrémité libre.
5. Retourner le flacon de solvant au-dessus du flacon de poudre et insérer l'extrémité libre de l'aiguille de transfert à travers le bouchon de caoutchouc du flacon de poudre (Fig. D). Le vide contenu dans le flacon de poudre permet d'aspirer le solvant.
6. Séparer les deux flacons. Pour ce faire, retirer l'aiguille de transfert du flacon de poudre (Fig. E). Accélérer le processus de dissolution par une agitation légère et régulière du flacon de la solution reconstituée.
7. Quand la poudre est entièrement dissoute, introduire l'aiguille d'aération fournie (Fig. F) afin d'éliminer la mousse éventuellement formée. Retirer ensuite l'aiguille d'aération.

Injection

1. Retirer l'embout protecteur de l'aiguille filtre fournie. Pour ce faire, effectuer un mouvement de rotation tout en tirant. Placer ensuite l'aiguille sur la seringue à usage unique. Aspirer la solution dans la seringue (Fig. G).

2. Retirer l'aiguille filtre de la seringue et injecter lentement la solution à l'aide de la canule à ailettes fournie (ou de l'aiguille à usage unique fournie), par voie intraveineuse (débit d'injection max. : 2 ml/min).
3. Dans le cas d'un traitement à domicile et d'une auto-administration, s'assurer que les aiguilles et seringues usagées sont replacées dans le carton du kit de solution, et retourner ce carton à votre centre d'hémophilie.



Éliminez le médicament ou les déchets inutilisés conformément à la réglementation nationale en vigueur.

La solution doit être incolore ou légèrement jaune à brunâtre. Les solutions troubles ou contenant un précipité ne doivent pas être utilisées. La solution reconstituée doit être inspectée visuellement avant administration pour détecter toute particule en suspension ou coloration anormale.

Immuseven doit être administré immédiatement après reconstitution.

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

Shire Deutschland GmbH
Friedrichstraße 149
10117 Berlin
Tel: + 49 (0) 30 206 582 0
Fax: + 49 (0) 30 206 582 100
info.de@shire.com

8. NUMERO D'AUTORISATION

PEI.H.03341.01.1

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

22 novembre 2005

10. MISE A JOUR DE L'INFORMATION

Décembre 2017

11. AUTRES INFORMATIONS

Pays d'origine des plasmas utilisés pour la fabrication

Allemagne, Estonie, Finlande, Autriche, Suède, Suisse, République Tchèque, Hongrie et États-Unis.

12. DELIVRANCE

Délivré sur ordonnance