

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Salvacyl 11,25 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient 11,25 mg de triptoréline sous forme d'embonate de triptoréline.

Après reconstitution dans 2 ml de solvant, la suspension reconstituée contient 11,25 mg de triptoréline sous forme d'embonate de triptoréline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

- Poudre : blanche à jaune pâle.
- Solvant : suspension claire.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Salvacyl est indiqué pour la réduction réversible des taux de testostérone au niveau de castration afin de diminuer les pulsions sexuelles de l'homme adulte souffrant de déviations sexuelles sévères.

Le traitement par Salvacyl doit être instauré et contrôlé par un psychiatre. Le traitement peut être administré en combinaison avec une psychothérapie dans le but de diminuer le comportement sexuel déviant.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### **Posologie**

La dose recommandée de Salvacyl est de 11,25 mg de triptoréline (1 flacon) administrée toutes les douze semaines par injection intramusculaire unique.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Salvacyl chez les enfants n'a pas encore été établie. Salvacyl n'est pas indiqué dans la population pédiatrique.

#### *Les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique*

Aucun ajustement de la dose est nécessaire chez l'insuffisant rénal ou hépatique.

### **Mode d'administration**

Pour les intructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

#### *Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament*

Salvacyl est une suspension de microgranules, son injection accidentelle par voie intravasculaire doit être strictement évitée.

Salvacyl doit être administré sous contrôle médical (personnel soignant ou médecin).

Le bénéfice thérapeutique sera suivi régulièrement, par exemple avant une nouvelle injection.

Il est nécessaire de changer périodiquement de site d'injection.

## 4.3 Contre-indications

- Patients souffrant d'une ostéoporose grave.
- Hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH, ou à tout autre ingrédient du médicament (voir rubrique 4.8) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

Un traitement par la Salvacyl ne sera envisagé qu'au cas par cas et ne sera instauré que si les bénéfices du traitement l'emportent sur les risques, après une évaluation très prudente.

Au début du traitement, la triptoréline peut causer une augmentation transitoire du taux de testostérone sérique. Ainsi, lors de la phase initiale du traitement, le patient sera suivi attentivement par le psychiatre traitant et l'administration additionnelle d'un anti-androgène adapté sera envisagée si nécessaire, ceci afin de neutraliser l'augmentation initiale du taux sérique de testostérone et ainsi la possible aggravation des pulsions sexuelles.

A l'arrêt du traitement, il existe un risque d'augmentation de la sensibilité à la testostérone, ce qui peut conduire à une forte augmentation des pulsions sexuelles. Dès lors, l'administration additionnelle d'un anti-androgène adapté avant l'arrêt de Salvacyl peut être envisagée.

Une fois le taux de castration de la testostérone atteint à la fin du premier mois, ce taux est maintenu aussi longtemps que les patients reçoivent leur injection toutes les douze semaines.

L'évaluation de l'efficacité du traitement est essentiellement clinique. Une évaluation clinique de l'efficacité sera faite régulièrement, par exemple avant chaque injection trimestrielle. En cas de doute sur l'efficacité du traitement, cette dernière pouvant être liée à la compliance du traitement avec de la triptoréline ou à un problème technique lors de l'injection, les taux sériques de testostérone peuvent être mesurés.

La prudence est requise chez les patients traités par des anticoagulants, en raison du risque potentiel d'hématome au site d'injection.

L'administration de triptoréline aux doses thérapeutiques conduit à une suppression du système hypophyso-gonadique. Un retour à la normale est généralement obtenu après l'interruption du traitement. Des tests diagnostiques de la fonction hypophyso-gonadique effectués pendant le traitement et après l'interruption de la thérapie avec un agoniste de la LH-RH peuvent donc être erronés.

Une privation androgénique prolongée suite à une orchidectomie bilatérale ou à l'administration d'analogues de la GnRH s'accompagne d'un risque accru de perte osseuse et peut entraîner une ostéoporose et une augmentation de risque de fracture osseuse. Des résultats préliminaires montrent que la prise d'un biphosphonate en association avec un agoniste de la GnRH peut réduire la perte minérale osseuse. Une prudence particulière est de mise chez les patients présentant d'autres facteurs de risque d'ostéoporose, comme l'abus chronique d'alcool, le tabagisme, un traitement à long terme par des médicaments qui réduisent la densité minérale osseuse (par exemple les anticonvulsivants ou les corticostéroïdes, les antécédents familiaux d'ostéoporose, la malnutrition).

La densité minérale osseuse peut être mesurée avant le début du traitement, puis être suivie régulièrement pendant le traitement.

Afin de prévenir la perte osseuse liée au traitement, un changement du mode de vie, comprenant l'arrêt de la fumée, une modération de la consommation d'alcool et des exercices physiques réguliers entraînant une charge sur le squelette sont recommandés. Un régime alimentaire adéquat en calcium et en vitamine D est également recommandé.

Dans de rares cas, le traitement par des analogues de la LH-RH peut révéler la présence jusque là inconnue d'un adénome gonadotrophique de l'hypophyse. Ces patients peuvent présenter une apoplexie pituitaire caractérisée par l'apparition soudaine de maux de tête, des vomissements, une altération de la vision et une ophtalmoplégie.

Une augmentation des lymphocytes a été rapportée chez des patients traités par des analogues de la LH-RH. Cette lymphocytose secondaire est apparemment liée à la castration induite par la LH-RH et semble indiquer que les hormones gonadiques sont impliquées dans l'involution thymique.

Les patients traités par des agonistes de la GnRH comme la triptoréline présentent un risque accru de développement d'une dépression (qui peut être sévère). Les patients doivent en être informés et recevoir un traitement adapté en cas d'apparition de symptômes dépressifs. Les patients souffrant d'une dépression connue doivent être étroitement suivis pendant le traitement.

Un traitement de privation androgénique peut allonger l'intervalle QT.

Chez les patients qui ont des antécédents ou des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients qui reçoivent des médicaments concomitants qui pourraient allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfices/risques, y compris la possibilité de torsades de pointes, avant d'instaurer un traitement par Salvacyl.

En outre, il ressort de données épidémiologiques que des patients peuvent présenter des altérations métaboliques (par exemple une intolérance au glucose, une stéatose hépatique) ou un risque accru de maladies cardiovasculaires pendant un traitement de privation androgénique. Les données prospectives n'ont cependant pas confirmé l'existence d'un lien entre un traitement par des analogues de la GnRH et une augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Les patients présentant un risque élevé de maladies métaboliques ou cardiovasculaires doivent être soigneusement examinés avant l'instauration du traitement et doivent être suivis de façon appropriée pendant le traitement de privation androgénique.

Du fait de la suppression androgénique, le traitement par les analogues de la GnRH peut augmenter le risque d'anémie. Ce risque doit être évalué chez les patients traités et pris en charge de façon appropriée.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (12 mg) sodium par dose., c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

En cas d'administration concomitante de triptoréline et de médicaments affectant la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines, la prudence est de mise et il est recommandé de surveiller l'état hormonal du patient.

Le traitement de privation androgénique pouvant allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de Salvacyl et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou de médicaments capables d'induire des torsades de pointes comme les antiarythmiques de classe IA (par ex. quinidine, disopyramide) ou de classe III (par ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques etc. devra être soigneusement évaluée (voir rubrique 4.4).

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Salvacyl n'est pas indiqué chez la femme.

Des études chez l'animal ont mis en évidence des effets sur les paramètres de l'appareil reproducteur (voir section 5.3).

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines. L'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut cependant être altérée si le patient présente des vertiges, de la somnolence ou des troubles visuels. Il peut s'agir d'effets indésirables possibles du traitement.

#### 4.8 Effets indésirables

Comme il a été observé avec d'autres agonistes de la LH-RH, les effets indésirables les plus communément observés lors de traitement avec la triptoréline étaient dus à ses effets pharmacologiques attendus. Ces effets incluaient des bouffées de chaleur, de la dysérection (observées chez plus de 10% des patients).

A l'exception de réactions d'hypersensibilité (rare) et des douleurs au site d'injection (<5%), tous les effets indésirables sont connus pour être liés aux changements de la testostéronémie. L'utilisation au long terme des analogues de synthèse de la LH-RH peut être associée à une augmentation de la perte osseuse et conduire à une ostéoporose et augmenter le risque de fracture osseuse.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre d'essais cliniques menés sur des hommes souffrant d'un cancer de la prostate à un stade avancé et chez des hommes volontaires en bonne santé. La plupart de ces effets sont connus comme étant liés à une castration biochimique ou chirurgicale.

La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classification par système et organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Autres effets indésirables post-commercialisation Fréquence inconnue
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytose		Anémie

Affections cardiaques			Palpitations		Allongement du QT* (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Vertiges		
Affections endocriniennes					Apoplexie hypophysaire**
Affections oculaires			Altération de la vision	Sensation anormale dans l'œil Perturbation visuelle	
Affections gastro-intestinales		Bouche sèche Nausées	Douleur abdominale Constipation Diarrhée Vomissements	Distension abdominale Dysgeusie Flatulence	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Réaction au site d'injection (y compris érythème, inflammation et douleur) Œdèmes	Léthargie Œdème périphérique Douleur Rigidité Somnolence	Douleur thoracique Dystasie Syndrome grippal Fièvre	Malaise
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Réaction anaphylactique	Choc anaphylactique
Infections et infestations				Nasopharyngite	
Investigations		Augmentation du poids	Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation de la créatininémie Augmentation de la tension artérielle Augmentation de l'urée sanguine Augmentation de la gamma-glutamyl transférase Diminution du poids	Augmentation des phosphatases alcalines dans le sang	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie Diabète Goutte Hyperlipidémie Augmentation de l'appétit		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgie	Douleurs musculo-squelettiques Extrémités douloureuses	Arthralgies Douleurs osseuses Crampes musculaires Faiblesse musculaire Myalgies	Rigidité articulaire Tuméfaction articulaire Rigidité musculo-squelettique Ostéoarthrite	
Affections du système nerveux	Paresthésie au niveau des membres inférieurs	Sensation vertigineuse Céphalée	Paresthésies	Troubles de mémoire	
Affections psychiatriques	Diminution de la libido	Perte de la libido Dépression* Sautes d'humeur*	Insomnie Irritabilité	Confusion Diminution de l'activité Humeur euphorique	Anxiété

Affections du rein et des voies urinaires			Nycturie Rétention urinaire		Incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction érectile (y compris incapacité à éjaculer, troubles de l'éjaculation)	Douleurs pelviennes	Gynécomastie Douleur dans la poitrine Atrophie testiculaire Douleur testiculaire		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Epistaxis	Orthopnée	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose		Acné Alopécie Érythème Prurit Eruption cutanée Urticaire	Formation de vésicules Purpura	Œdème angio-neurotique
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Hypertension		Hypotension	

\* Cette fréquence s'appuie sur les fréquences des effets de cette classe de médicaments et qui sont communes à tous les agonistes de la GnRH.

\*\* Rapporté après l'administration initiale chez des patients avec un adénome hypophysaire.

#### 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

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

Les formes pharmaceutiques de Salvacyl et son mode d'administration rendent le risque de surdosage accidentel ou intentionnel improbable. Des tests réalisés chez l'animal suggèrent qu'aucun autre effet que les effets thérapeutiques sur la concentration d'hormones sexuelles et sur l'appareil reproducteur n'est attendu avec des doses plus élevées de Salvacyl. En cas de surdosage, celui-ci sera traité de façon symptomatique.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Hormones et apparentés, analogue de l'hormone entraînant la libération des gonadotrophines  
Code ATC: L02A E04

### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

La triptoréline, un agoniste de la LH-RH, agit comme inhibiteur puissant de la sécrétion des gonadotrophines lorsqu'elle est donnée de façon continue et à doses thérapeutiques. Chez l'homme, des études ont montré qu'après administration de triptoréline, survient dans un premier temps une augmentation transitoire des taux circulants de l'hormone lutéinique (LH), de l'hormone de stimulation folliculaire (FSH) et de la testostérone.

Cependant, une administration chronique et continue de triptoréline provoque une diminution de la sécrétion de la LH et de la FSH ainsi que la suppression de la synthèse des stéroïdes testiculaires. Une diminution des taux sériques de testostérone à des taux observés chez les hommes castrés chirurgicalement survient approximativement entre 2 et 4 semaines après le début du traitement. Ceci entraîne une atrophie des organes sexuels accessoires. Ces effets sont généralement réversibles après arrêt du médicament.

La testostérone joue un rôle majeur dans la régulation de la sexualité, de l'agression, de la cognition, des émotions et de la personnalité. En particulier, c'est un déterminant majeur du désir sexuel, des fantasmes et du comportement et de façon fondamentale, du contrôle de la fréquence, de la durée et de l'ampleur des érections spontanées. Les effets de la testostérone (et de son métabolite, le 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone [DHT]) agissent par leur action sur les récepteurs androgéniques intracellulaires.

### Efficacité et sécurité clinique

L'administration par voie intramusculaire d'un total de 3 doses (9 mois) de Salvacyl chez des patients souffrant de cancer avancé de la prostate permettait d'atteindre, après quatre semaines, une diminution des taux de castration de testostérone chez 97,6% d'entre eux, taux de castration de testostérone maintenus du deuxième au neuvième mois de traitement chez 94,1% des patients.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après une injection unique par voie intramusculaire de Salvacyl, le  $t_{max}$  était de 2 (2-6) heures et le  $C_{max}$  (0-85 jours) de 37.1 (22.4-57.4) ng/ml. La triptoréline ne s'est pas accumulée après 9 mois de traitement.

### Distribution

Les résultats d'essais pharmacocinétiques conduits chez l'homme sain indiquent qu'après une administration par voie intraveineuse en bolus, la triptoréline est distribuée et éliminée selon un modèle à trois compartiments et les demi-vies correspondantes sont d'environ 6 minutes, 45 minutes et 3 heures.

Le volume de distribution à l'état d'équilibre de la triptoréline après administration intraveineuse de 0,5 mg de triptoréline est approximativement de 30 l chez les volontaires sains masculins.

### Métabolisme

Les métabolites de la triptoréline n'ont pas été déterminés chez l'homme.

### Élimination

La triptoréline est éliminée par le foie et les reins. Après administration intraveineuse de 0,5 mg de triptoréline chez le volontaire sain, 42% de la dose était éliminée dans les urines sous forme de triptoréline inchangée. Chez ces volontaires sains, la demi-vie terminale de la triptoréline est de 2,8 heures et la clairance totale de 212 ml/min.

### Populations particulières

La clairance à la triptoréline diminue chez l'insuffisant rénal ou hépatique. Après administration intraveineuse de 0,5 mg de triptoréline chez les sujets avec une insuffisance rénale modérée ( $Cl_{creat}$  40 ml/min), la triptoréline avait une clairance de 120 ml/min ; 88,6 ml/min chez les sujets avec une insuffisance rénale sévère ( $Cl_{creat}$  8,9 ml/min) et 57,8 ml/min chez les patients avec une insuffisance hépatique ( $Cl_{creat}$  89,9 ml/min).

Au vu de l'importante marge thérapeutique de Salvacyl aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

Les effets de l'âge et de l'ethnie sur la pharmacocinétique de la triptoréline n'ont pas été étudiés.

### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

La relation pharmacocinétique/pharmacodynamique de la triptoréline n'est pas simple à évaluer car elle est non-linéaire et temps-dépendante. Ainsi, après administration aiguë chez des sujets naïfs, la triptoréline induit une augmentation dose-dépendante des réponses de la LH et de la FSH.

Lorsqu'elle est administrée sous une forme à libération prolongée, la triptoréline stimule la sécrétion de LH et de FSH pendant les premiers jours suivant l'administration et, par conséquent, la sécrétion de testostérone. Comme le montrent les résultats des différentes études de bioéquivalence, l'augmentation maximale de la testostérone est atteinte après environ 4 jours, avec une  $C_{max}$  équivalente qui est indépendante de la vitesse de libération de la triptoréline. Cette réponse initiale n'est pas maintenue en dépit de l'exposition continue à la triptoréline et est suivie d'une diminution progressive et équivalente du taux de testostérone. Dans ce cas également, le degré d'exposition à la triptoréline peut varier nettement sans affecter l'effet global sur le taux de testostérone sérique.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité de la triptoréline sur les organes extragénitaux est faible.

Les effets observés sont principalement liés à une exacerbation des effets pharmacologiques de la triptoréline.

Lors d'études de toxicologie chronique, la triptoréline induit à doses cliniques des changements macro- et microscopiques sur l'appareil reproducteur chez les rats mâles, les chiens et les singes. Ceux-ci sont considérés comme reflétant la suppression de la fonction gonadique due à l'activité pharmacologique du principe actif. Ces changements sont partiellement réversibles pendant la période de récupération. Après administration chez le rat par voie sous-cutanée de 10 microgrammes/kg du jour 6 à 15 de la gestation, la triptoréline n'a pas démontré d'embryotoxicité, de tératogénicité, ou d'effet sur le développement de la progéniture (génération F1) ou sur leur performance reproductrice. Une diminution de l'augmentation du poids maternel et une augmentation des résorptions ont été observés à 100 microgrammes/kg.

La triptoréline n'est pas mutagénique *in vitro* ou *in vivo*. Aucun effet oncogénique n'a été observé chez la souris à des doses de triptoréline allant jusqu'à 6000 microgrammes/kg, après 18 mois de traitement. Une étude de carcinogénicité conduite chez le rat pendant 23 mois, a montré une incidence de près de 100% des tumeurs bénignes pituitaires à chaque dose, conduisant à une mort prématurée. L'augmentation de l'incidence des tumeurs pituitaires chez le rat est un effet communément associé au traitement par les agonistes de la LH-RH. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Poudre

poly (d,l-lactide-co-glycolide)  
mannitol  
carmellose sodique  
polysorbate 80

#### Solvant

Eau pour préparations injectables.

### 6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### 6.3 Durée de conservation

4 ans.

Après reconstitution : la stabilité physico-chimique de la suspension reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 25°C. D'un point de vue microbiologique le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C - 8°C.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

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

Pour les conditions de conservatioin du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de poudre : flacon (verre type I) de 6 ml transparent légèrement brun à septum avec un bouchon en bromobutyle et une capsule aluminium recouverte d'un flip-off jaune-vert.

Ampoule de solvant : ampoule (verre type I) transparente et incolore contenant 2 ml de solvant stérile pour la reconstitution de la suspension.

### Chaque boîte contient :

1 flacon de poudre et 1 ampoule et une plaquette contenant une seringue vide en polypropylène et 2 aiguilles (une aiguille munie d'un système de sécurité pour l'injection et une aiguille sans système de sécurité pour la reconstitution).

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstituer la suspension injectable en utilisant une technique aseptique et en n'utilisant que l'ampoule de solvant injectable.

Les instructions de reconstitution ci-dessous ainsi que celles mentionnées dans la notice doivent être strictement suivies.

A l'aide de l'aiguille destinée à la reconstitution (20G, sans un dispositif de sécurité) le solvant pour suspension doit être aspiré dans la seringue fournie et transféré dans le flacon contenant la poudre. Le flacon doit être agité doucement pour bien disperser les particules et obtenir une suspension homogène d'aspect laiteux uniforme. Ne pas retourner le flacon.

Il est important de vérifier l'absence de poudre en suspension dans le flacon. La suspension obtenue est alors aspirée à nouveau dans la seringue, sans retourner le flacon. Remplacer ensuite l'aiguille destinée à la reconstitution par l'aiguille pour l'injection (20 G, munie d'un dispositif de sécurité), qui est à utiliser pour administrer le produit.

Étant donné que le produit est une suspension, l'injection doit s'effectuer juste après la reconstitution afin de prévenir toute précipitation.

Pour administration unique seulement.

Après utilisation, le système de sécurité doit être activé d'une seule main, soit en poussant la languette vers l'avant à l'aide d'un doigt, soit en appuyant la gaine de sécurité sur une surface plane. Dans les deux cas, procéder d'un mouvement rapide et ferme jusqu'à ce que vous entendiez distinctement un clic. Assurez-vous visuellement que l'aiguille est totalement engagée dans le système de verrouillage.

Les aiguilles utilisées, toute suspension non utilisée ou déchet doivent être disposées conformément à la réglementation en vigueur.

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

IPSEN nv  
Treurenberg 2 - 4 boîte 4  
1000 Bruxelles  
Belgique

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

BE310484

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 9 juin 2006

Date de renouvellement de l'autorisation : 9 juin 2011

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 10/2025.