

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 16/01/2023

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**LAMIVUDINE ARROW 150 mg, comprimé pelliculé sécable**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de lamivudine.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Comprimé pelliculé blanc à blanchâtre, en forme de losange, marqué d'un « Z » et « 25 » de part et d'autre de la barre de sécabilité sur une face et lisse avec une barre de sécabilité sur l'autre face. Les dimensions sont 13,9 mm x 6,9 mm.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

LAMIVUDINE ARROW est indiqué dans le cadre d'associations antirétrovirales, pour le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), chez l'adulte et l'enfant.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

La prescription initiale doit être faite par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

#### Mode d'administration

LAMIVUDINE ARROW peut être administré au cours ou en dehors des repas.

Les comprimés doivent être idéalement avalés sans les écraser, afin de garantir l'administration de la dose complète.

La lamivudine est également disponible sous forme de solution buvable pour les enfants de plus de trois mois et pesant moins de 14 kg ou pour les patients dans l'incapacité d'avaler des comprimés (voir rubrique 4.4).

Les patients passant de la forme solution buvable au comprimé, ou inversement, doivent respecter les recommandations posologiques spécifiques à chaque formulation (voir rubrique 5.2).

Une autre alternative pour les patients dans l'incapacité d'avaler des comprimés est d'écraser le(s) comprimé(s) et de le(s) mélanger à une petite quantité de nourriture semi-solide ou de liquide, le tout devant être ingéré immédiatement (voir rubrique 5.2).

#### Posologie

##### Adultes, adolescents et enfants (pesant au moins 25 kg)

La posologie recommandée de LAMIVUDINE ARROW est de 300 mg par jour. Cette dose peut être administrée soit en deux prises journalières de 150 mg chacune, soit en une prise journalière unique de 300 mg (voir rubrique 4.4).

Le comprimé à 300 mg ne peut être utilisé que dans le cadre d'une prise journalière unique.

##### Enfants (pesant moins de 25 kg)

Il est recommandé d'ajuster la posologie par tranche de poids pour les comprimés de lamivudine.

*Enfants pesant de 20 kg à < 25 kg* : la posologie recommandée est de 225 mg par jour. Cette dose peut être administrée en deux prises journalières, 75 mg (un demi-comprimé de 150 mg) le matin et 150 mg (un comprimé de 150 mg en entier) le soir ou en une prise journalière unique de 225 mg (un comprimé et demi de 150 mg).

*Enfants pesant de 14 kg à < 20 kg* : la posologie recommandée est de 150 mg par jour. Cette dose peut être administrée en deux prises journalières de 75 mg (un demi-comprimé de 150 mg) deux fois par jour ou en une prise journalière unique de 150 mg (un comprimé de 150 mg en entier).

*Enfants à partir de trois mois* : le comprimé de 300 mg, non sécable, ne permettant pas d'obtenir une dose précise pour cette population, il est recommandé d'utiliser le comprimé de lamivudine de 150 mg, sécable, en suivant les instructions posologiques correspondantes.

*Enfants de moins de trois mois* : Les données disponibles sont limitées et insuffisantes pour proposer une recommandation posologique spécifique (voir rubrique 5.2).

Les patients passant de deux prises journalières à une seule prise journalière devront prendre la dose journalière unique recommandée (comme décrit ci-dessus) en respectant un intervalle d'environ 12 heures après la dernière des deux prises journalières, puis continuer à prendre la dose recommandée une fois par jour (comme décrit ci-dessus) environ toutes les 24 heures. Les patients revenant à un schéma posologique en deux prises journalières devront prendre la première des deux prises journalières environ 24 heures après la dernière prise journalière unique.

#### Populations particulières

*Sujets âgés* : aucune donnée spécifique n'est disponible ; toutefois, une attention particulière devra être portée chez le sujet âgé en raison de modifications liées à l'âge, telles qu'une diminution de la fonction rénale et une altération des paramètres hématologiques.

*Insuffisance rénale* : en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, les concentrations de lamivudine sont augmentées en raison d'une diminution de sa clairance. La posologie doit donc être adaptée, en utilisant la solution buvable de lamivudine, chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (cf. tableaux).

*Recommandations posologiques - Adultes, adolescents et enfants pesant au moins 25 kg :*

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose initiale	Dose d'entretien
≥ 50	300 mg ou 150 mg	300 mg une fois par jour ou 150 mg deux fois par jour
30 - < 50	150 mg	150 mg une fois par jour
< 30	Des doses inférieures à 150 mg étant nécessaires, l'utilisation de la solution buvable est recommandée	
De 15 à < 30	150 mg	100 mg une fois par jour
De 5 à < 15	150 mg	50 mg une fois par jour
< 5	50 mg	25 mg une fois par jour

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de la lamivudine chez l'enfant insuffisant rénal. En se basant sur l'hypothèse d'une corrélation similaire chez l'enfant et l'adulte entre la clairance de la créatinine et celle de la lamivudine, il est recommandé de diminuer la posologie chez l'enfant insuffisant rénal en fonction de la clairance de la créatinine, ceci dans les mêmes proportions que celles recommandées chez l'adulte. L'utilisation de la solution buvable de lamivudine 10 mg/ml peut être plus adaptée pour atteindre les doses recommandées chez les enfants insuffisants rénaux âgés de 3 mois et plus et pesant moins de 25 kg.

*Recommandations posologiques - Enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant moins de 25 kg :*

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose initiale	Dose d'entretien
≥ 50	10 mg/kg ou 5 mg/kg	10 mg/kg une fois par jour ou 5 mg/kg deux fois par jour
30 à < 50	5 mg/kg	5 mg/kg une fois par jour
15 à < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg une fois par jour
5 à < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg une fois par jour
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg une fois par jour

*Insuffisance hépatique* : en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère, les paramètres pharmacocinétiques de la lamivudine ne sont pas significativement altérés. Aussi, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients, excepté si l'insuffisance hépatique est associée à une insuffisance rénale.

#### 4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

L'utilisation de LAMIVUDINE ARROW en monothérapie n'est pas recommandée.

*Atteinte rénale* : en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, la demi-vie plasmatique de la lamivudine est augmentée en raison d'une diminution de sa clairance rénale. La posologie doit donc être ajustée (voir rubrique 4.2).

**Trithérapie nucléosidique** : des taux élevés d'échec virologique et d'émergence de résistance ont été rapportés à un stade précoce lorsque la lamivudine était associée au ténofovir disoproxil fumarate et à l'abacavir ainsi qu'au ténofovir disoproxil fumarate et à la didanosine selon un schéma posologique en une prise par jour.

**Infections opportunistes** : l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible sous lamivudine comme avec les autres traitements antirétroviraux. Une surveillance clinique adaptée, par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH, demeure donc nécessaire.

**Pancréatite** : de rares cas de pancréatite ont été observés. Cependant, la responsabilité respective des traitements antirétroviraux et de l'évolution de l'infection par le VIH n'a pas pu être formellement établie. Le traitement par la lamivudine doit être interrompu immédiatement en cas de signes cliniques ou biologiques évocateurs de pancréatite.

**Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero** : les analogues nucléosidiques et nucléotidiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés in utero et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour.

Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé in utero à des analogues nucléos(t)idiques qui présentent des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques.

Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

**Poids corporel et paramètres métaboliques** : une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

**Syndrome de Restauration Immunitaire** : chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii* (souvent désignées par PPC). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des cas d'affections auto-immunes (telle que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

**Atteinte hépatique** : si la lamivudine est utilisée concomitamment pour le traitement de l'infection par le VIH et par le virus de l'hépatite B, des informations supplémentaires sur l'utilisation de la lamivudine dans le traitement de l'hépatite B sont disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la spécialité à base de lamivudine 100 mg.

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Si le traitement par la lamivudine est interrompu chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B, il est recommandé de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des marqueurs de la répllication du VHB, l'interruption de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation de l'hépatite (cf. RCP de la spécialité à base de lamivudine 100 mg).

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique, y compris une hépatite chronique active, ont au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé (voir rubrique 4.8).

**Population pédiatrique** : dans une étude réalisée chez des patients pédiatriques (voir rubrique 5.1 - étude ARROW), une diminution des taux de suppression virale et une augmentation de la fréquence de résistance virale ont été rapportés chez les enfants recevant de la lamivudine sous forme de solution buvable en comparaison à ceux recevant la forme comprimé. Quand cela est possible, la lamivudine sous forme de comprimé doit être privilégié chez l'enfant.

**Ostéonécrose** : l'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou

ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

*Interactions médicamenteuses* : LAMIVUDINE ARROW ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant de la lamivudine ou un médicament contenant de l'emtricitabine (voir rubrique 4.5).

L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

*LAMIVUDINE ARROW contient du sodium* : ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé sécable, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

La probabilité d'interactions métaboliques est faible en raison du métabolisme réduit, de la faible liaison aux protéines plasmatiques et de l'élimination essentiellement rénale de la lamivudine.

L'administration de triméthoprime/sulfaméthoxazole 160 mg/800 mg entraîne une augmentation de 40 % de l'exposition à la lamivudine en raison du triméthoprime ; il n'y a pas d'interaction avec le sulfaméthoxazole. Il n'est cependant pas nécessaire d'adapter la posologie de la lamivudine, sauf en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). La lamivudine ne modifie pas la pharmacocinétique du triméthoprime ou du sulfaméthoxazole. Lorsque l'administration concomitante est indiquée, une surveillance clinique est nécessaire. La co-administration de lamivudine et de fortes doses de cotrimoxazole pour le traitement des pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (PPC) et de la toxoplasmose devrait être évitée.

Des interactions potentielles avec d'autres traitements médicamenteux concomitants doivent être envisagées, en particulier avec les médicaments à élimination essentiellement rénale par sécrétion tubulaire active, via le système de transport cationique (exemple : triméthoprime). D'autres médicaments (exemple : ranitidine, cimétidine), éliminés partiellement par ce mécanisme, n'ont pas montré d'interaction avec la lamivudine. Les analogues nucléosidiques (exemple : didanosine, zidovudine), ne sont pas éliminés par ce mécanisme et la probabilité d'interaction avec la lamivudine est faible.

Une augmentation modérée de la  $C_{max}$  (28 %) de la zidovudine a été observée lors de la co-administration de lamivudine. Cependant, l'exposition totale (ASC) à la zidovudine n'est pas modifiée de façon significative. La zidovudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine (voir rubrique 5.2).

LAMIVUDINE ARROW ne doit pas être administrée de façon concomitante avec d'autres analogues de la cytidine, telle que l'emtricitabine, en raison de leurs similarités. Par ailleurs, LAMIVUDINE ARROW ne doit pas être pris avec d'autres médicaments contenant de la lamivudine (voir rubrique 4.4).

*In vitro*, la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine. Par conséquent, l'utilisation concomitante de lamivudine et de cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Le métabolisme de la lamivudine ne fait pas intervenir l'isoenzyme CYP3A, les interactions avec d'autres médicaments métabolisés par le cytochrome P450 sont donc peu probables (exemple : IP).

La co-administration de solution de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) et d'une dose unique de 300 mg de solution buvable de lamivudine a entraîné des diminutions dose-dépendantes de l'exposition à la lamivudine ( $ASC_{\infty}$ ) de 14 %, 32 % et 36 % ainsi que de la  $C_{max}$  de la lamivudine de 28 %, 52 % et 55 % chez l'adulte. La co-administration chronique de LAMIVUDINE ARROW avec des médicaments contenant du sorbitol ou d'autres polyols à action osmotique ou alcools monosaccharidiques (ex : xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) doit, dans la mesure du possible, être évitée. Si elle ne peut être évitée, des contrôles plus fréquents de la charge virale du VIH-1 doivent être envisagés.

#### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

##### **Grossesse**

En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes, et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes.

Les études réalisées chez l'animal avec la lamivudine ont montré une augmentation de la mortalité embryonnaire précoce chez le lapin mais pas chez le rat (voir rubrique 5.3). Le passage placentaire de la lamivudine a été démontré dans l'espèce humaine.

Chez la femme enceinte, les données issues de plus de 1000 grossesses exposées pendant le premier trimestre et de plus de 1000 grossesses exposées pendant les deuxième et troisième trimestres n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique de la lamivudine sur le fœtus ou le nouveau-né. La lamivudine peut être utilisée pendant la grossesse si le traitement est justifié d'un point de vue clinique. Compte-tenu de ces résultats, le risque malformatif est peu probable dans l'espèce humaine.

Dans le cas d'une grossesse survenant chez une patiente co-infectée par le virus de l'hépatite et traitée par lamivudine, la possibilité d'une récurrence de l'hépatite à l'arrêt du traitement devra être prise en considération.

Dysfonctionnement mitochondrial :

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques (voir rubrique 4.4).

#### **Allaitement**

Après administration orale, la lamivudine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations comparables à celles mesurées au niveau sérique.

Les données issues de plus de 200 paires "mère/enfant" traitées pour le VIH indiquent que les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaités par une mère traitée pour le VIH sont très faibles (< 4 % des concentrations sériques de la mère), et diminuent progressivement jusqu'à être indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. Aucune donnée n'est disponible concernant l'innocuité de la lamivudine administrée à des nourrissons de moins de trois mois. Chez les femmes vivant avec le VIH, il est recommandé de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

#### **Fertilité**

Des études réalisées chez l'animal ont montré que la lamivudine n'avait pas d'effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude n'est disponible concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors du traitement de l'infection par le VIH avec la lamivudine. Les effets indésirables considérés comme pouvant être imputables au traitement sont listés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Au sein de chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

#### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Peu fréquent : neutropénie et anémie (toutes deux parfois sévères), thrombocytopénie.

Très rare : aplasie érythrocytaire.

#### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Très rare : acidose lactique

#### **Affections du système nerveux**

Fréquent : céphalées, insomnie.

Très rare : neuropathie périphérique (ou paresthésie).

#### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Fréquent : toux, symptômes au niveau nasal.

#### **Affections gastro-intestinales**

Fréquent : nausées, vomissements, douleur ou crampes abdominales, diarrhée.

Rare : pancréatite, élévation de l'amylasémie.

#### **Affections hépatobiliaires**

Peu fréquent : élévation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT).

Rare : hépatite.

#### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquent : éruption cutanée, alopécie.

Rare : angioœdème.

#### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

Fréquent : arthralgies, troubles musculaires.

Rare : rhabdomyolyse.

#### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Fréquent : fatigue, malaise, fièvre.

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

### **Syndrome de restauration immunitaire**

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto-immunes (telle que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

### **Population pédiatrique**

1206 patients pédiatriques (âgés de 3 mois à 17 ans) infectés par le VIH ont été inclus dans l'essai ARROW (COL105677), parmi lesquels 669 ont reçu de l'abacavir et de la lamivudine administrés en une ou deux prises journalières (voir rubrique 5.1). Aucun nouveau problème de sécurité n'a été mis en évidence chez les sujets pédiatriques recevant la posologie recommandée, que ce soit en une ou deux prises par jour, par rapport aux patients adultes.

### **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 système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

## **4.9. Surdosage**

Chez l'animal, l'administration unique de très fortes doses de lamivudine n'a pas entraîné de toxicité d'organe spécifique. Aucun signe ou symptôme spécifique n'a été identifié à la suite de surdosages aigus de lamivudine, en dehors de ceux mentionnés dans la section des effets indésirables.

En cas de surdosage, une surveillance médicale avec un éventuel traitement symptomatique est néanmoins nécessaire. La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : analogue nucléosidique, code ATC : J05AF05.**

#### **Mécanisme d'action**

La lamivudine est un analogue nucléosidique actif sur le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et sur le Virus de l'Hépatite B (VHB). Au niveau intracellulaire, la lamivudine est métabolisée en lamivudine 5'-triphosphate, dérivé actif qui agit principalement par arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN au niveau de la transcriptase inverse du VIH. *In vitro*, la lamivudine 5'-triphosphate présente une activité inhibitrice sélective sur la réplication des virus VIH-1 et VIH-2. Elle est également active sur les souches cliniques de VIH résistantes à la zidovudine. Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la lamivudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (abacavir, didanosine, névirapine et zidovudine).

#### **Résistance**

La résistance du VIH-1 à la lamivudine résulte de l'apparition de la mutation M184V proche du site actif de la transcriptase inverse virale. Cette mutation apparaît aussi bien *in vitro* que chez les patients infectés par le VIH-1 et recevant un traitement antirétroviral contenant de la lamivudine. Les mutants M184V montrent une importante réduction de la sensibilité à la lamivudine et une diminution de leur capacité de réplication virale *in vitro*. Des études *in vitro* ont montré que des souches résistantes à la zidovudine peuvent redevenir sensibles à celle-ci lorsqu'elles ont acquis simultanément une résistance à la lamivudine. La pertinence clinique de ces résultats n'est cependant pas bien définie.

Des données *in vitro* suggèrent que le maintien de la lamivudine dans un traitement antirétroviral, malgré l'émergence de la mutation M184V, permettrait d'obtenir une activité antirétrovirale résiduelle (probablement liée à une réduction de la capacité répliquative du virus). La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie. En effet, les données cliniques disponibles sont très limitées et ne permettent pas de tirer de conclusion fiable. Dans tous les cas, l'utilisation d'INTI actifs sur le virus est toujours préférable au maintien du traitement par lamivudine. Par conséquent, la poursuite du traitement par lamivudine malgré l'émergence de la mutation M184V ne devra être envisagée que dans les cas où aucun autre INTI actif n'est disponible.

Les résistances croisées induites par la mutation M184V de la transcriptase inverse se limitent aux agents antirétroviraux de la classe des inhibiteurs nucléosidiques. La zidovudine et la stavudine conservent leur activité antirétrovirale sur les virus VIH-1 résistants à la lamivudine. L'abacavir conserve son activité antirétrovirale sur les virus VIH-1 résistants à la lamivudine, porteurs de la mutation M184V uniquement. Les mutants M184V de la transcriptase inverse montrent une diminution de la sensibilité à la didanosine d'un facteur inférieur à 4 ; la signification clinique de ces données est inconnue. Les tests de sensibilité *in vitro* ne sont pas standardisés et les résultats peuvent varier en fonction de facteurs méthodologiques.

*In vitro*, la lamivudine présente une faible cytotoxicité sur les lymphocytes du sang circulant, sur les lymphocytes et monocytes-macrophages en lignée cellulaire continue et sur diverses cellules-souches médullaires.

### **Efficacité clinique et sécurité d'emploi**

Au cours des essais cliniques, il a été démontré que l'association de la lamivudine à la zidovudine diminue la charge virale VIH-1 et augmente le taux de lymphocytes CD<sub>4</sub>. Les données d'évolution clinique de la maladie montrent que la lamivudine associée à la zidovudine diminue de façon significative le risque de progression de la maladie et le taux de mortalité.

Des études cliniques ont montré que la lamivudine associée à la zidovudine retarde l'émergence des souches résistantes à la zidovudine chez des personnes sans traitement antirétroviral préalable.

La lamivudine a été largement utilisée comme traitement dans les thérapies antirétrovirales en association à d'autres agents antirétroviraux de la même classe (INTI) ou d'autres classes (IP, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse).

Des études cliniques pédiatriques portant sur l'administration de lamivudine en association avec d'autres médicaments antirétroviraux (abacavir, névirapine/éfavirenz ou zidovudine) ont montré que le profil de résistance observé chez les patients pédiatriques était similaire à celui observé chez l'adulte, en termes de substitutions génotypiques détectées et de leur fréquence relative.

Des études cliniques ont montré que les enfants recevant la solution buvable de lamivudine en association avec d'autres antirétroviraux en solution buvable développaient plus fréquemment une résistance virologique comparativement aux enfants recevant la forme comprimé (voir la description de l'expérience clinique acquise en pédiatrie (étude ARROW) ainsi que la rubrique 5.2).

Les traitements associant plusieurs médicaments antirétroviraux dont la lamivudine se sont montrés efficaces chez les patients non préalablement traités par antirétroviral ainsi que chez les patients porteurs de virus avec une mutation M184V.

La relation entre la sensibilité *in vitro* du VIH à la lamivudine et la réponse clinique au traitement est encore à l'étude.

La lamivudine à une posologie de 100 mg en une prise par jour s'est montrée efficace chez l'adulte pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (pour plus de renseignements concernant les études cliniques, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de la spécialité à base de lamivudine 100 mg). Cependant, pour le traitement de l'infection par le VIH, seule une posologie de 300 mg par jour (en association avec d'autres médicaments antirétroviraux) s'est montrée efficace.

La lamivudine n'a pas été spécifiquement étudiée chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB.

*En cas de prise journalière unique (300 mg une fois par jour)* : une étude clinique a démontré la non infériorité du traitement par la lamivudine en une prise par jour par rapport à la lamivudine en deux prises par jour. Ces résultats ont été obtenus dans une population de patients infectés par le VIH, non préalablement traités par un antirétroviral et pour la plupart asymptomatiques (classification CDC - stade A).

### **Population pédiatrique**

Une comparaison des schémas posologiques d'administration d'abacavir et de lamivudine en une prise versus en deux prises par jour a été effectuée dans une étude clinique multicentrique randomisée, contrôlée, réalisée chez des patients pédiatriques infectés par le VIH. 1206 patients pédiatriques âgés de 3 mois à 17 ans ont été inclus dans l'essai ARROW (COL105677) et ont été traités selon les recommandations posologiques, en fonction des tranches de poids, définies par les lignes directrices de l'Organisation Mondiale de la Santé ("Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006"). Après 36 semaines d'administration d'abacavir et de lamivudine en deux prises journalières, 669 patients éligibles ont été randomisés afin soit, de continuer le traitement en deux prises par jour, soit de passer au schéma posologique en une prise journalière unique et ce, pendant un minimum de 96 semaines. A noter que dans cet essai, aucune donnée clinique chez l'enfant de moins de un an n'était disponible. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous :

**Réponse virologique basée sur un taux d'ARN VIH-1 plasmatique < 80 copies/ml à la semaine 48 et à la semaine 96, observée avec une administration d'abacavir + lamivudine en une seule prise par jour versus en deux prises par jour selon la randomisation de l'étude ARROW (analyse en Observé)**

	Deux prises journalières N (%)	Une prise journalière unique N (%)
<b>Semaine 0 (après ≥ 36 semaines de traitement)</b>		
ARN VIH-1 plasmatique < 80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Différence entre les traitements (une prise par jour - deux prises)	-4,8 % (IC 95 % : -11,5 % ; +1,9 %), p = 0,16	

par jour)		
<b>Semaine 48</b>		
ARN VIH-1 plasmatique < 80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Différence entre les traitements (une prise par jour - deux prises par jour)	-1,6% (IC <sub>95%</sub> : -8,4 % ; +5,2 %), p = 0,65	
<b>Semaine 96</b>		
ARN VIH-1 plasmatique < 80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Différence entre les traitements (une prise par jour - deux prises par jour)	-2,3% (IC <sub>95%</sub> : -9,3 % ; +4,7 %), p = 0,52	

Dans une étude de pharmacocinétique (PENTA 15), quatre patients âgés de moins de 12 mois contrôlés virologiquement sont passés d'une administration en deux prises journalières à une administration en une prise journalière unique d'abacavir et de lamivudine en solution buvable. A la semaine 48, trois patients avaient une charge virale indétectable et un patient avait un taux d'ARN VIH à 900 copies/ml. Aucun problème de tolérance n'a été observé chez ces patients.

La non-infériorité du groupe abacavir + lamivudine en une prise journalière unique a été démontrée par rapport au groupe en deux prises par jour (borne de non-infériorité prédéfinie de -12 %) pour le critère principal d'évaluation : charge virale < 80 c/ml à la semaine 48, ainsi qu'à la semaine 96 (critère d'évaluation secondaire). Pour tous les autres seuils testés (< 200c/ml, < 400c/ml, < 1000c/ml), les résultats étaient dans les limites de cette borne de non-infériorité. Les tests d'hétérogénéité en sous-groupes pour les posologies en une ou deux prises par jour n'ont mis en évidence aucun effet significatif du sexe, de l'âge ou de la charge virale au moment de la randomisation. Les conclusions supportaient la non-infériorité, quelle que soit la méthode d'analyse.

Au moment de la randomisation (administration en une seule prise par jour ou poursuite de l'administration en deux prises par jour) (Semaine 0), un taux de suppression virologique plus élevé a été observé chez les patients ayant reçu la forme comprimé par rapport à ceux traités avec une forme buvable, quel que soit le moment de leur traitement. Ces différences ont été observées au sein de chacun des différents groupes d'âge étudiés. Cette différence de taux de suppression virologique entre la forme solution buvable et la forme comprimé s'est maintenue jusqu'à la Semaine 96 avec la posologie en une seule prise par jour.

**Proportions de patients avec un taux d'ARN VIH-1 plasmatique < 80 copies/ml selon la randomisation de l'étude ARROW (administration d'abacavir + lamivudine en une seule prise par jour versus en deux prises par jour) : analyse en sous-groupe par formulation**

	<b>Administration en deux prises par jour ARN VIH-1 plasmatique &lt; 80 copies/ml n/N (%)</b>	<b>Administration en une prise par jour ARN VIH-1 plasmatique &lt; 80 copies/ml n/N (%)</b>
Semaine 0 (après 36 semaines de traitement)		
Administration par solution buvable, quel que soit le moment du traitement	14/26 (54)	15/30 (50)
Administration par comprimé pendant toute la durée du traitement	236/305 (77)	222/305 (73)
Semaine 96		
Administration par solution buvable, quel que soit le moment du traitement	13/26 (50)	17/30 (57)
Administration par comprimé pendant toute la durée du traitement	221/300 (74)	213/301 (71)

La résistance génotypique a été analysée sur des échantillons plasmatiques avec un taux d'ARN VIH-1 > 1000 copies/mL.

Des cas de résistance plus nombreux ont été détectés parmi les patients ayant reçu la solution buvable de lamivudine en association avec d'autres antirétroviraux en solution buvable, par rapport aux patients ayant reçu des doses similaires d'antirétroviraux sous forme comprimé. Ces résultats sont cohérents avec les plus faibles taux de suppression virologique observés chez ces patients.



## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

La lamivudine est bien absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal. Sa biodisponibilité par voie orale est comprise entre 80 et 85 % chez l'adulte. Après administration orale, la valeur moyenne du  $T_{max}$  pour obtenir la concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) est d'environ une heure. Sur la base des données issues d'une étude conduite chez le volontaire sain, les valeurs plasmatiques moyennes de  $C_{max}$  et de  $C_{min}$  de lamivudine, à l'état d'équilibre et après administration de 150 mg de lamivudine deux fois par jour, sont respectivement de 1,2 µg/ml (coefficient de variation / CV : 24 %) et 0,09 µg/ml (CV : 27 %). La valeur moyenne de l'Aire Sous la Courbe :  $ASC_{0 \rightarrow 12h}$  est de 4,7 µg.h/ml (CV : 18 %). Après administration de 300 mg de lamivudine une fois par jour, les valeurs moyennes de  $C_{max}$  et de  $C_{min}$  de lamivudine, à l'état d'équilibre, sont de respectivement 2,0 µg/ml (CV : 26 %) et 0,04 µg/ml (CV : 34 %). La valeur moyenne de l'Aire Sous la Courbe ( $ASC_{0 \rightarrow 24h}$ ) est de 8,9 µg.h/ml (CV : 21 %).

En ce qui concerne l' $ASC_{\infty}$ , la  $C_{max}$  et le  $T_{max}$ , le comprimé à 150 mg est bioéquivalent (proportionnellement à la dose) au comprimé à 300 mg.

Chez l'adulte, l'administration de lamivudine sous forme de comprimés est bioéquivalente à celle de la solution buvable en termes d' $ASC_{\infty}$  et de  $C_{max}$ . Des différences ont été observées en termes d'absorption entre la population adulte et la population pédiatrique (voir "Populations particulières").

L'administration de lamivudine au cours d'un repas entraîne un allongement de la valeur du  $T_{max}$  et une diminution de la valeur de la  $C_{max}$  (diminuée de 47 %). Cependant, la quantité de lamivudine absorbée ( $ASC$ ) n'est pas modifiée.

Il n'est pas attendu d'impact sur la qualité pharmaceutique, ni par conséquent de modification de l'effet clinique, suite à l'administration de comprimés écrasés et mélangés à une petite quantité de nourriture semi-solide ou de liquide. Cette conclusion est basée sur les données physicochimiques et pharmacocinétiques, en supposant que le patient ingère immédiatement la totalité du comprimé écrasé.

L'administration concomitante de zidovudine entraîne une augmentation de 13 % de l'exposition à la zidovudine et une augmentation de 28 % de la concentration au pic plasmatique. Cette augmentation n'est pas significative en terme de tolérance et ne nécessite donc pas d'ajustement posologique.

### Distribution

Après injection intraveineuse, le volume moyen de distribution est de 1,3 l/kg. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 l/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (> 70 %) par le système de transport cationique.

Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire. La liaison de la lamivudine à l'albumine plasmatique est faible (< 16 % à 36 % de liaison à l'albumine sérique, *in vitro*).

Un petit nombre d'observations indiquent que la lamivudine traverse la barrière hémato-méningée et diffuse dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Deux à quatre heures après administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de lamivudine était d'environ 0,12. La pénétration réelle et le bénéfice clinique de ce passage hémato-méningé ne sont pas connus.

### Biotransformation

La demi-vie plasmatique de la lamivudine après administration orale est de 18 à 19 heures et le dérivé actif de la lamivudine (lamivudine 5'-triphosphate intracellulaire) a une demi-vie terminale prolongée (16 à 19 h). Dans une étude réalisée chez 60 volontaires sains adultes, une équivalence pharmacocinétique entre la lamivudine 300 mg x 1/jour et la lamivudine 150 mg x 2/jour a été démontrée à l'état d'équilibre pour les valeurs de l' $ASC_{24h}$  et de la  $C_{max}$  du dérivé triphosphaté intracellulaire.

La lamivudine est essentiellement éliminée par excrétion rénale sous forme inchangée. La possibilité d'interactions métaboliques entre la lamivudine et d'autres médicaments est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (5-10 %) et d'une faible liaison aux protéines plasmatiques.

### Élimination

Des études chez l'insuffisant rénal ont montré que l'élimination de la lamivudine était altérée en cas d'atteinte de la fonction rénale. La posologie recommandée pour les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min est décrite au paragraphe 4.2.

L'administration concomitante de triméthoprime, composant du cotrimoxazole, augmente l'exposition à la lamivudine de 40 % aux doses thérapeutiques. Ceci ne nécessite pas d'ajustement posologique, sauf en cas d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.5 et 4.2). L'administration concomitante de cotrimoxazole et de lamivudine doit être envisagée avec prudence en cas d'insuffisance rénale.

### Populations particulières

**Enfants** : la biodisponibilité absolue (approximativement 58 - 66 %) de la lamivudine est réduite chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Chez les enfants, l'administration des comprimés en association à d'autres antirétroviraux

en comprimés a entraîné une  $ASC_{\infty}$  et une  $C_{max}$  plasmatiques plus élevées que la solution buvable administrée en association à d'autres antirétroviraux en solution buvable. Chez les enfants traités par la solution buvable de lamivudine selon le schéma posologique recommandé, l'exposition plasmatique à la lamivudine obtenue était du même ordre de grandeur que celle observée chez l'adulte. Chez les enfants traités par des comprimés de lamivudine selon le schéma posologique recommandé, l'exposition plasmatique à la lamivudine était supérieure à celle obtenue chez les enfants recevant la solution buvable, d'une part du fait que les doses administrées avec le comprimé sont plus élevées en mg/kg, et d'autre part en raison de la plus grande biodisponibilité du comprimé (voir rubrique 4.2). Les études de pharmacocinétique réalisées en pédiatrie avec les formes comprimé et solution buvable ont montré que la posologie en une prise journalière unique permettait d'obtenir une  $ASC_{0-24}$  équivalente à celle obtenue avec une posologie en deux prises journalières pour une même dose totale journalière.

Les données de pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 3 mois sont limitées. Chez le nouveau-né âgé d'une semaine, la clairance orale de la lamivudine est réduite comparativement à celle mesurée chez les enfants plus âgés. Ceci est probablement dû à l'immaturation de la fonction rénale et à une variabilité de l'absorption. Pour obtenir une imprégnation similaire à celle de l'adulte et des enfants plus âgés, la posologie appropriée pour le nouveau-né est donc de 4 mg/kg/jour. L'estimation de la filtration glomérulaire suggère que la posologie de 8 mg/kg/jour est appropriée pour les enfants âgés de 6 semaines ou plus, afin d'obtenir une imprégnation similaire à celle de l'adulte et de l'enfant.

Les données de pharmacocinétiques sont issues de 3 études pharmacocinétiques (PENTA 13, PENTA 15 et sous-étude PK d'ARROW) portant sur des enfants de moins de 12 ans. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

**Résumé des  $ASC_{(0-24)}$  plasmatiques de la lamivudine à l'état d'équilibre ( $\mu\text{g.h/mL}$ ) et comparaison statistique pour les posologies en une seule prise par jour versus deux prises par jour à partir des différentes études**

Etude	Groupe d'âge	Lamivudine administrée en une seule prise par jour à la dose de 8 mg/kg Moyenne géométrique (IC 95 %)	Lamivudine administrée en deux prises par jour à la dose de 4 mg/kg Moyenne géométrique (IC 95 %)	Différences entre une seule prise par jour versus deux prises par jour Rapport moyen des moindres carrés géométriques (IC 90 %)
Etude ARROW Sous – étude PK Partie 1	3 à 12 ans (N = 35)	13,0 (11,4 ; 14,9)	12,0 (10,7 ; 13,4)	1,09 (0,979 ; 1,20)
PENTA 13	2 à 12 ans (N = 19)	9,80 (8,64 ; 11,1)	8,88 (7,67 ; 10,3)	1,12 (1,03 ; 1,21)
PENTA 15	3 à 36 mois (N = 17)	8,66 (7,46 ; 10,1)	9,48 (7,89 ; 11,40)	0,91 (0,79 ; 1,06)

Dans l'étude PENTA 15, la moyenne géométrique de l' $ASC_{(0-24)}$  plasmatique de la lamivudine (IC 95 %) des quatre patients âgés de moins de 12 mois qui sont passés de deux prises par jour à une seule prise par jour (voir rubrique 5.1) était de 10,31 (6,26 ; 17,0)  $\mu\text{g.h/ml}$  pour la prise en une seule fois par jour et de 9,24 (4,66 ; 18,3)  $\mu\text{g.h/ml}$  pour la prise en deux fois par jour.

Grossesse : après administration orale, la pharmacocinétique de la lamivudine en fin de grossesse est comparable à celle des femmes non enceintes.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicologie animale, l'administration de fortes doses de lamivudine n'a pas entraîné de toxicité majeure d'organe. Aux doses les plus élevées, des effets mineurs sur certains marqueurs des fonctions hépatique et rénale ont été observés avec une diminution occasionnelle du poids du foie. Les seuls effets cliniquement pertinents étaient une diminution du nombre de globules rouges et une neutropénie.

La lamivudine ne s'est pas avérée mutagène dans les tests bactériologiques. Cependant, comme avec la plupart des analogues nucléosidiques, une activité mutagène a été observée dans un test de cytogénicité *in vitro* ainsi que dans le test du lymphome de souris. La lamivudine n'est pas génotoxique *in vivo* aux posologies permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques 40 à 50 fois supérieures à celles qui peuvent être atteintes chez l'Homme. L'activité mutagène *in vitro* de la lamivudine n'ayant pas été confirmée par les tests *in vivo*, la lamivudine ne devrait pas entraîner de risque génotoxique chez les patients sous traitement.

Une étude de génotoxicité transplacentaire réalisée chez le singe a comparé la zidovudine seule par rapport à l'association zidovudine-lamivudine, avec une exposition comparable à l'homme. Chez les fœtus exposés *in utero* à l'association, cette étude a démontré une incorporation des analogues nucléosidiques à l'ADN plus importante dans divers organes du fœtus ainsi qu'un nombre plus important de raccourcissements des télomères, par rapport aux fœtus de singe exposés uniquement à la zidovudine. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Les résultats des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris n'ont pas montré de potentiel carcinogène pertinent pour l'Homme.

Une étude de fertilité chez le rat a montré que la lamivudine n'a pas d'effet sur la fertilité des animaux mâles ou femelles.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Noyau :

Cellulose microcristalline (E460), carboxyméthylamidon sodique (Type A), stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage :

Hypromellose (E464), macrogol (400), dioxyde de titane (E171), polysorbate 80 (E433)

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

4 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

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

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

1, 14, 30, 60, 120 ou 500 comprimé(s) pelliculé(s) sous plaquettes transparentes (PVC/Aclar-Aluminium).

60 ou 500 comprimés pelliculés en flacon (PEHD) muni d'une fermeture (PP).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

ARROW GENERIQUES

26 avenue TONY GARNIER

69007 LYON

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

- 34009 300 853 0 1 : 1 comprimé sous plaquette transparente (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 300 853 1 8 : 14 comprimés sous plaquettes transparentes (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 300 853 2 5 : 30 comprimés sous plaquettes transparentes (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 300 853 3 2 : 60 comprimés sous plaquettes transparentes (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 300 853 4 9 : 60 comprimés en flacon (PEHD) avec fermeture (PP).
- 34009 550 299 7 7 : 120 comprimés sous plaquettes transparentes (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 550 299 8 4 : 500 comprimés sous plaquettes transparentes (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 550 300 0 3 : 500 comprimés en flacon (PEHD) avec fermeture (PP).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

---

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.