

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 06/03/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TAMOXIFENE BIOGARAN 10 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Citrate de tamoxifène.....	15,2 mg
Quantité correspondant à tamoxifène base.....	10 mg

Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement du carcinome mammaire :

- soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récidives) ;
- soit des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique.

L'efficacité de cette thérapeutique est plus importante chez les femmes dont la tumeur contient des récepteurs de l'estriadiol et/ou de la progestérone.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

- Dans l'indication traitement adjuvant, la dose recommandée est de 20 mg par jour, en une ou deux prises. Il est actuellement recommandé de traiter 5 ans ;
- dans le traitement des formes évoluées, des doses journalières comprises entre 20 et 40 mg sont utilisées, à raison d'une ou deux prises par jour.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité du tamoxifène n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- grossesse ;
- allaitement ;
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doit pas être utilisé en association avec TAMOXIFENE BIOGARAN.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Le risque d'apparition d'un cancer de l'endomètre et d'un sarcome utérin (principalement des tumeurs malignes müllériennes mixtes) est augmenté dans la population traitée par tamoxifène, comparativement à une population témoin non traitée, et justifie une surveillance gynécologique attentive (voir rubrique 4.4 « Précautions d'emploi »).

La prévention PRIMAIRE du cancer du sein par le tamoxifène (c'est-à-dire l'administration du produit à des femmes non atteintes) ne se justifie pas en l'absence d'efficacité démontrée à ce jour.

Dans la littérature, il a été montré que les individus métaboliseurs lents du CYP2D6 ont un taux plasmatique plus faible en endoxifène, un des métabolites actifs les plus importants du tamoxifène (voir rubrique 5.2).

Des traitements concomitants qui inhibent le CYP2D6 peuvent conduire à des concentrations réduites du métabolite actif, l'endoxifène. De ce fait les inhibiteurs puissants du CYP2D6 (par exemple : paroxétine, fluoxétine, quinidine, cinacalcet, bupropion ou rolapitant) doivent être chaque fois que possible évités pendant le traitement par tamoxifène (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Des réactions cutanées sévères (SCAR) incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) qui peuvent menacer le pronostic vital ou s'avérer fatals, ont été rapportées en association avec le traitement par tamoxifène. Au moment de la prescription, les patientes doivent être informées des signes et symptômes et les réactions cutanées doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Si des signes et symptômes suggérant l'apparition de ces réactions se produisent, TAMOXIFENE BIOGARAN doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être envisagé (le cas échéant). Si la patiente a développé une réaction grave telle qu'un SJS ou une NET en prenant TAMOXIFENE BIOGARAN, le traitement par TAMOXIFENE BIOGARAN ne doit pas être repris chez cette patiente, à quelque moment que ce soit.

Chez les patientes présentant un angioœdème héréditaire, le tamoxifène peut provoquer ou aggraver les symptômes d'angioœdème.

Précautions d'emploi

Chez l'ensemble des patientes traitées

- une surveillance attentive est recommandée chez les patientes présentant un risque d'accidents thromboemboliques ;
- en raison du risque de survenue d'hypertriglycéridémie et de pancréatite, une surveillance attentive est recommandée chez les patientes présentant une hypertriglycéridémie ;
- la détermination des taux de récepteurs de l'estradiol et/ou de la progestérone dans la tumeur ou dans ses métastases, avant de débuter le traitement, a une valeur pronostique (voir rubrique 4.1) ;
- un examen gynécologique complet, à la recherche d'une anomalie endométriale pré-existante, est nécessaire avant la mise en route du traitement, associé ensuite à une surveillance au moins annuelle ;
- en outre, la patiente sera avertie de la nécessité d'une consultation rapide devant tout saignement vaginal anormal : des examens approfondis doivent être pratiqués. En effet, un accroissement de la fréquence des anomalies endométriales (hyperplasies, polypes, cancers - voir rubriques 4.4 et 4.8) a été observé, vraisemblablement lié à l'activité estrogénique du tamoxifène sur l'endomètre ;
- en cas de reconstruction microchirurgicale mammaire différée, TAMOXIFENE BIOGARAN peut augmenter le risque de complications au niveau microvasculaire du lambeau ;
- effectuer une surveillance de la fonction hépatique au cours des traitements de longue durée (supérieure à deux ans) (voir rubrique 5.3).

Chez la femme non ménopausée

- le tamoxifène, en tant qu'anti-estrogène, peut occasionner de fortes élévations des concentrations plasmatiques d'estradiol (1000 à 2000 picogrammes par millilitre).

La femme non ménopausée se trouve ainsi exposée :

- au maintien de sa fertilité, avec un risque de grossesse, théoriquement contre-indiquée en cas de cancer mammaire ;
- à la survenue de kystes fonctionnels de l'ovaire, de ménométrorragies.

L'apparition de ces effets secondaires peut nécessiter la mise au repos de l'ovaire.

Population pédiatrique

L'utilisation de TAMOXIFENE BIOGARAN n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents car la tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe de patients.

Liées aux excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- Antivitamines K

Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les antivitamines K et la chimiothérapie.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

- Agents cytotoxiques

Risque d'augmentation des accidents thrombo-emboliques.

Une interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs du CYP2D6, montrant une réduction de 65-75 % des taux plasmatiques de l'endoxifène, l'une des formes les plus actives du médicament, a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études avec l'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS - inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (par exemple paroxétine). Une réduction de l'effet du tamoxifène ne pouvant être exclue, une co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (par exemple : paroxétine, fluoxétine, quinidine, cinacalcet, terbinafine ou bupropion) doit être évitée chaque fois que possible (voir rubriques 4.4 et 5.2).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En raison d'un effet malformatif du tamoxifène, retrouvé en expérimentation animale, il convient d'éliminer, avant toute prescription et jusqu'à 9 mois après l'arrêt du traitement, la possibilité d'une grossesse.

Assurer une contraception efficace, ne faisant pas appel à un dérivé estrogénique (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Des données limitées suggèrent que le tamoxifène et ses métabolites actifs sont éliminés et s'accumulent au cours du temps dans le lait maternel, par conséquent, l'utilisation du médicament n'est pas recommandée pendant l'allaitement. La décision d'interrompre l'allaitement ou le traitement par TAMOXIFENE BIOGARAN doit tenir compte de l'importance du médicament pour la mère.

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

Il convient d'attirer l'attention des conducteurs ou utilisateurs de machines sur les risques de troubles visuels et de fatigue attachés à l'utilisation de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés par fréquence et par Système Organe Classe (SOC). Les fréquences d'apparition des effets indésirables sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Sauf indication particulière, les fréquences ont été calculées à partir du nombre d'événements indésirables rapportés dans une large étude de phase III, réalisée chez 9366 patientes ménopausées présentant un cancer du sein opérable traitées pendant 5 ans et sauf indication particulière, la fréquence au sein des groupes de traitement de comparaison ou l'existence, selon l'investigateur, d'un lien de causalité avec le médicament à l'étude n'ont pas été prises en compte.

Tableau 1 Effets indésirables observés avec le tamoxifène		
Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Fréquent	Fibromes utérins
	Peu fréquent	Cancer de l'endomètre
	Rare	Sarcome utérin (surtout des tumeurs müllériennes mixtes malignes) ^a
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Anémie
	Peu fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie
	Rare	Neutropénie ^a , agranulocytose ^a
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Rétention hydrosodée
	Peu fréquent	Hypercalcémie (chez les patientes avec des métastases osseuses)
Affections du système nerveux	Fréquent	Evénements vasculaires cérébraux ischémiques, céphalées, sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies, dysesthésies, dysgueusies et neuropathies périphériques sensitives)
	Rare	Névrites optiques
Affections oculaires	Fréquent	Cataractes, rétinopathie
	Rare	Modifications cornéennes, neuropathie optique ^a
Affections vasculaires	Très fréquent	Bouffées de chaleur
	Fréquent	Evénements thrombo-emboliques (y compris thrombose veineuse profonde, complications microvasculaires au niveau du lambeau de reconstruction et embolie pulmonaire)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Pneumonie interstitielle
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Vomissement, diarrhée, constipation
	Peu fréquent	Pancréatite aiguë
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Enzymes hépatiques anormales, stéatose hépatique
	Peu fréquent	Cirrhose hépatique
	Rare	Hépatite aiguë, cholestase ^a , insuffisance hépatocellulaire ^a , nécrose hépatique ^a
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée
	Fréquent	Alopécie
	Rare	Angioœdème, syndrome de Stevens-Johnson ^a , vascularite cutanée ^a , pemphigoïde bulleuse ^a , érythème multiforme ^a , nécrolyse épidermique toxique ^a
	Très rare	Lupus cutané érythémateux ^b
	Indéterminée	Exacerbation de l'angioœdème héréditaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Crampes des membres inférieurs, myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Très fréquent	Ménométrorragies, leucorrhées
	Fréquent	Prurit vulvaire, épaissement au niveau de l'endomètre (y compris hyperplasie et polypes)
	Rare	Poussée tumorale ^a , endométriose ^a , augmentation du volume de kystes

		ovariens ^a , polyposes vaginaux
Affections congénitales, familiales et génétiques	Très rare	Porphyrie cutanée tardive ^b
Investigations	Fréquent	Hypertriglycéridémie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Très rare	Résurgence des réactions radiques
Affections psychiatriques	Très fréquent	Dépression

^a Cet effet indésirable n'a pas été rapporté dans le bras tamoxifène ($n = 3094$) de l'étude ci-dessus, mais il a été rapporté dans d'autres essais ou d'autres sources. La fréquence a été calculée en utilisant la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour l'estimation ponctuelle (basé sur 3/X, où X représente la taille de l'échantillon total par exemple 3094). Elle est calculée comme 3/3094 ce qui correspond à la catégorie de fréquence « rare ».

^b Cet évènement n'a pas été observé dans d'autres études cliniques majeures. La fréquence a été calculée en utilisant la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour l'estimation ponctuelle (basé sur 3/X, où X représente la taille de l'échantillon total de 13 357 patientes dans les études cliniques majeures). Elle est calculée comme 3/13 357 ce qui correspond à la catégorie de fréquence « très rare ».

Chez l'ensemble des patientes traitées, il peut être observé :

- un accroissement de la fréquence des anomalies endométriales (atrophies pseudo-hyperplasiques, hypertrophies, polyposes, cancers) imposant une exploration rapide et approfondie de toute patiente signalant des métrorragies (voir rubrique 4.4) ;
- des incidences peu fréquentes des cancers de l'endomètre et des cas rares de sarcomes utérins (principalement des tumeurs malignes müllériennes mixtes) ont été rapportées ;
- accidents cérébraux vasculaires ischémiques et accidents thrombo-emboliques fréquents, incluant thrombose profonde, complications microvasculaires au niveau du lambeau de reconstruction en cas de microchirurgie reconstructrice retardée (voir rubrique 4.4) et embolie pulmonaire. Le risque thrombo-embolique est augmenté en cas d'association aux agents cytotoxiques ;
- des troubles visuels incluant des cataractes fréquentes, des modifications cornéennes rares et/ou des rétinopathies fréquentes, et pour lesquels un suivi ophtalmologique est recommandé ;
- des cas de neuropathies et de névrites optiques ont été rapportés chez des patientes recevant du tamoxifène pouvant se compliquer par une cécité uni ou bilatérale ;
- fréquemment : des paresthésies, des dysesthésies, des dysgueusies et des neuropathies périphériques sensitives ;
- des bouffées de chaleur et un prurit vulvaire en rapport avec l'effet anti-estrogène ;
- des phénomènes nauséens rares cédant au fractionnement de la thérapeutique ;
- des leucorrhées peu importantes ;
- des manifestations cutanées : éruptions cutanées, urticaire. De rares cas de manifestations cutanées sévères, tels que érythème polymorphe, pemphigus bulleux, syndrome de Stevens-Johnson, vascularites cutanées ont été décrits ;
- fréquemment des réactions allergiques dont des angioédèmes ;
- une alopécie ;
- des céphalées ;
- en début de traitement sont possibles mais rares une aggravation transitoire des symptômes du cancer (douleur et/ou augmentation du volume apparent de la tumeur) ;
- en début de traitement, peu fréquemment, des patientes présentant des métastases osseuses ont développé une hypercalcémie ;
- une leucopénie parfois associée à une anémie et/ou une thrombocytopénie, exceptionnellement une neutropénie sévère ; rarement des cas d'agranulocytose ont été rapportés ;
- des modifications des enzymes hépatiques et des anomalies hépatiques plus sévères, avec certaines d'évolution fatale, à type de stéatose, cholestase, hépatite, nécrose hépatique, cirrhose et insuffisance

hépatocellulaire ;

- rarement des douleurs au niveau de la tumeur et très rarement une rétention hydrosodée ;
- des cas fréquents d'hypertriglycéridémie ou de pancréatite ont été rapportés (voir rubrique 4.4) ;
- des pneumopathies interstitielles ont été signalées peu fréquemment ;
- des cas fréquents d'arthralgie ont été rapportés ;
- des crampes des membres inférieurs et des myalgies ont été fréquemment rapportées ;
- rarement, une augmentation du volume de kystes ovariens ;
- rarement des polypes vaginaux ont été observés ;
- très rarement des cas de lupus cutané érythémateux ont été observés ;
- très rarement des cas de porphyrie cutanée tardive ont été observés ;
- des cas de fatigue ont été très fréquemment rapportés ;
- une résurgence des réactions radiques a été très rarement observée chez les patientes sous tamoxifène.

Chez la femme non ménopausée, certains effets indésirables sont plus spécifiquement rapportés :

- une aménorrhée ou des irrégularités du cycle ;
- une élévation éventuellement importante des taux d'estradol circulant, associée à des kystes ovariens et/ou des ménometrorragies (voir 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 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

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été observés après l'administration de tamoxifène à des doses plusieurs fois supérieures à la dose recommandée, lors d'études cliniques.

Des manifestations neurologiques (tremblements, hyperréflexie, dysmétrie, vertiges, troubles de la marche, convulsions) ont été observées chez des patientes recevant des fortes doses de tamoxifène lors d'études cliniques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiestrogènes, code ATC : L02BA01 (L : Antinéoplasiques et Immunomodulateurs).

Mécanisme d'action

Anti-estrogène par inhibition compétitive de la liaison de l'estradol avec ses récepteurs.

Par ailleurs, le tamoxifène possède un effet estrogénique sur plusieurs tissus tels l'endomètre et l'os (diminution de la perte osseuse post-ménopausique) et sur les lipides sanguins (diminution du LDL cholestérol).

Efficacité et sécurité clinique

Chez les patientes dont la tumeur présente des récepteurs aux estrogènes positifs ou si ceux-ci sont inconnus, un traitement par le tamoxifène a montré une réduction significative des récidives de la maladie et une amélioration de la survie à 10 ans.

L'effet est significativement supérieur pour un traitement de 5 ans par rapport à des traitements de 1 ou 2 ans. Cette efficacité paraît indépendante de l'âge, du statut ménopausique, de la dose de tamoxifène et d'une éventuelle chimiothérapie additionnelle.

L'efficacité et la sécurité des effets à long terme du tamoxifène n'ont pas été étudiées.

Le statut du polymorphisme CYP2D6 peut être associé à une variabilité de la réponse clinique au tamoxifène. Le statut de métaboliseur lent peut être associé à une réponse réduite. Les conséquences de ces constatations pour le traitement des métaboliseurs lents du CYP2D6 n'ont pas été complètement élucidées (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

Génotype CYP2D6

Les données cliniques disponibles suggèrent que les patientes qui sont homozygotes pour les allèles CYP2D6 non-fonctionnelles, peuvent présenter une diminution de l'effet du tamoxifène dans le traitement du cancer du sein. Les études disponibles ont principalement été réalisées chez des femmes ménopausées (voir les rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Un essai non contrôlé a été mené sur un groupe de 28 filles âgées de 2 à 10 ans présentant un syndrome de McCune Albright (MAS) et ayant reçu 20 mg de tamoxifène par jour pendant 12 mois. Une réduction de la fréquence des épisodes de saignements vaginaux ainsi qu'une diminution de la progression de la maturation osseuse et de la croissance ont été observées. Deux patientes ont présenté des effets indésirables liés au traitement (augmentation des transaminases et alopecie).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le pic de concentration sérique de tamoxifène est atteint en 4 à 7 heures.

Le produit est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %).

La demi-vie de la molécule-mère est de 7 jours et l'équilibre pharmacocinétique des concentrations (plateau) est donc atteint après 5 à 6 semaines de traitement environ.

Le métabolisme se fait par hydroxylation, déméthylation et conjugaison, ce qui conduit à la formation de plusieurs métabolites. Le 4-hydroxytamoxifène est un métabolite actif, à l'activité anti-estrogène puissante : son affinité pour les récepteurs de l'estradiol est en effet 100 fois supérieure à celle de la molécule-mère.

Le tamoxifène est principalement métabolisé par le CYP3A4 en N-desméthyl-tamoxifène, qui est ensuite métabolisé par le CYP2D6 en un autre métabolite actif l'endoxifène. Chez les patientes qui n'ont pas l'enzyme CYP2D6, les concentrations d'endoxifène sont inférieures d'approximativement 75 % en comparaison aux patientes ayant une activité CYP2D6 normale. L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 réduit les taux d'endoxifène circulant à un niveau similaire.

L'excrétion se fait principalement dans les fèces après un cycle entéro-hépatique ; à l'arrêt du traitement, le tamoxifène est encore présent dans l'organisme pendant 5 à 6 semaines et cela en raison de sa longue demi-vie.

Une analyse pharmacocinétique a été réalisée au cours de l'étude clinique ayant inclus 28 filles âgées de 2 à 10 ans présentant le syndrome de McCune Albright (MAS) qui ont reçu 20 mg de tamoxifène une fois par jour pendant 12 mois. Comparativement à une population de femmes adultes ayant un cancer du sein, une baisse de la clairance (âge-dépendante) et une augmentation de l'exposition (C_{max} et AUC) (avec des valeurs supérieures à 50 % chez les plus jeunes patientes) ont été observées dans cette population pédiatrique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Selon les espèces animales et les tests employés, le tamoxifène s'est montré irrégulièrement mutagène, carcinogène et tératogène (hépatocarcinome chez le rongeur). Le tamoxifène s'est montré génotoxique lors de tests *in vitro* et de tests *in vivo* menés chez des rongeurs. Toutefois, en clinique, la responsabilité du tamoxifène dans la survenue de cancers hépatiques n'est pas établie.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de pomme de terre, cellulose microcristalline, povidone, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium/Polyamide).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 346 393 0 2 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium/Polyamide).

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.