RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zeffix 100 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lamivudine.

Pour la liste complète des excipients voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés de couleur caramel, oblongs, biconvexes, de dimension d'environ 11 mm x 5 mm et gravés « GX CG5 » sur l'une des faces.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zeffix est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant :

- Une maladie hépatique compensée avec l'évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées. La mise sous traitement par lamivudine doit être envisagée seulement lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique plus élevée n'est disponible ou approprié (voir rubrique 5.1).

- Une maladie hépatique décompensée, en association à un deuxième antiviral exempt de résistance croisée à la lamivudine (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Zeffix doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite B chronique.

Posologie

Adultes
La posologie recommandée de Zeffix est de 100 mg une fois par jour.

Chez les patients présentant une atteinte hépatique décompensée, la lamivudine doit systématiquement être utilisée en association à un deuxième antiviral, exempt de résistance croisée à la lamivudine, afin de réduire le risque de résistance et d'obtenir rapidement l'inhibition du virus.

Durée du traitement
La durée optimale de traitement n'est pas connue.

- Chez les patients atteints d'hépatite B chronique Ag HBe positifs, sans cirrhose, le traitement doit être administré pendant au moins 6-12 mois après confirmation de la séroconversion Ag HBe (détection des Ac anti-HBe avec disparition de l'Ag HBe et indétectabilité de l'ADN du VHB) afin de limiter le risque de rechute virologique, ou jusqu'à la séroconversion Ag HBs ou en cas de perte d'efficacité (voir rubrique 4.4). Les taux d'ALAT et d'ADN du VHB devront être régulièrement contrôlés après l'arrêt du traitement afin de détecter une éventuelle rechute virologique tardive.

- Chez les patients atteints d'hépatite B chronique Ag HBe négatifs ("pré-core" mutants), sans cirrhose, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion Ag HBs, ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité. En cas de traitement prolongé, il est recommandé de procéder à une réévaluation régulière afin de confirmer que la poursuite du traitement choisi reste la meilleure option pour le patient.

- Chez les patients présentant une atteinte hépatique décompensée ou une cirrhose et les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé (voir rubrique 5.1).

Si le traitement par lamivudine est interrompu, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de dépister d'éventuels signes de rechute de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

Résistance clinique
Chez les patients atteints d'hépatite B chronique, soit Ag HBe positifs, soit Ag HBe négatifs, le développement de mutants YMDD (tyrosine-méthionine-aspartate-aspartate) peut entraîner une diminution de la réponse thérapeutique à la lamivudine se traduisant par une augmentation des taux d'ADN du VHB et d'ALAT comparativement à ceux mesurés précédemment durant le traitement. Afin de réduire le risque de résistance chez les patients traités par lamivudine en monothérapie, un autre médicament exempt de résistance croisée à la lamivudine doit être envisagé en remplacement ou en association à la lamivudine, selon les recommandations thérapeutiques en vigueur, lorsque leurs taux d'ADN du VHB sont toujours détectables à, ou au-delà de 24 semaines de traitement (voir rubrique 5.1).

Populations spéciales

Insuffisance rénale
Les concentrations sériques (ASC) de la lamivudine sont augmentées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère, en raison d'une diminution de la clairance rénale. Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min, la posologie doit donc être réduite. Si des doses inférieures à 100 mg sont nécessaires, la solution buvable devra être utilisée (voir Tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1 : Posologie de Zeffix chez les patients ayant une diminution de la clairance de la créatinine.

Clairance de la créatinine ml/min	Dose initiale solution buvable*	Dose d'entretien en une prise journalière
30 ≤ Cl < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 ≤ Cl < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 ≤ Cl < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
Cl < 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

* Zeffix solution buvable contient de la lamivudine à la concentration de 5 mg/ml.

Les données recueillies chez des patients traités par hémodialyse intermittente (séances de dialyse de durée inférieure ou égale à 4 heures, 2 ou 3 fois par semaine) montrent que l'adaptation initiale de la posologie de la lamivudine en fonction de la clairance de la créatinine ne nécessite pas d'autres ajustements posologiques au cours de la dialyse.

Insuffisance hépatique
Les données obtenues chez des patients présentant une insuffisance hépatique, y compris ceux au stade terminal en attente d'une transplantation hépatique, montrent que la présence d'une atteinte hépatique n'a pas de retentissement significatif sur la pharmacocinétique de la lamivudine. Ainsi, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients, excepté si l'insuffisance hépatique est associée à une insuffisance rénale.

Co-infection par le VIH
Chez les patients co-infectés par le VIH et recevant déjà ou envisageant de recevoir une association d'antirétroviraux incluant de la lamivudine, la dose de lamivudine prescrite pour l'infection par le VIH (en général 150 mg deux fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux) doit être utilisée.

Personnes âgées
Chez les patients âgés, une diminution de la fonction rénale liée à l'âge n'a pas montré d'effets cliniquement significatifs sur l'exposition à la lamivudine, excepté chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min.

Population pédiatrique
L'efficacité et le profil de sécurité d'emploi de Zeffix n'ont pas été établis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont présentées dans les rubriques 4.4 et 5.1, mais aucune recommandation posologique ne peut être émise.

Mode d'administration

Voie orale.
Zeffix peut être pris au cours ou en dehors des repas.

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

Exacerbations de l'hépatite

Exacerbations de l'hépatite au cours du traitement
Les exacerbations spontanées de l'hépatite B chronique sont relativement fréquentes et se caractérisent par une élévation transitoire des taux sériques d'ALAT. Après initiation du traitement antiviral, les taux sériques d'ALAT peuvent augmenter chez certains patients, alors que les taux sériques d'ADN du VHB diminuent. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, ces élévations des taux sériques d'ALAT ne s'accompagnent généralement pas d'une augmentation des concentrations sériques de bilirubine ou de signes révélateurs d'une décompensation hépatique.

Des sous-populations virales du VHB, présentant une diminution de la sensibilité à la lamivudine (mutant YMDD) ont été identifiées lors de traitements prolongés. Chez certains patients, le développement du mutant YMDD peut entraîner une exacerbation de l'hépatite, principalement mise en évidence par une élévation des taux sériques d'ALAT et une ré-émergence de l'ADN du VHB (voir rubrique 4.2). Chez les patients avec mutant YMDD, un autre médicament exempt de résistance croisée à la lamivudine doit être envisagé en remplacement ou en association à la lamivudine, selon les recommandations thérapeutiques en vigueur (voir rubrique 5.1).

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement
Des exacerbations aiguës de l'hépatite ont été rapportées chez des patients ayant arrêté leur traitement contre l'hépatite B, généralement détectées par des élévations des taux sériques d'ALAT et une re-émergence de l'ADN du VHB. Dans les études contrôlées de Phase III sans traitement actif pendant la phase de suivi, l'incidence des élévations des taux d'ALAT (plus de 3 fois le taux à l'inclusion) après l'arrêt du traitement s'est révélée supérieure dans le bras lamivudine (21 %) par rapport au bras placebo (8 %). Toutefois, une élévation des taux sériques d'ALAT, associée à une augmentation des taux de bilirubine, a été observée chez un faible pourcentage de patients et s'est révélée similaire dans les deux bras de traitement (voir le tableau 3 de la rubrique 5.1). Chez les patients traités par lamivudine, la majorité des élévations des taux d'ALAT post-traitement se sont produites entre 8 et 12 semaines après l'arrêt du traitement. La plupart de ces événements se sont résolus spontanément bien que quelques cas d'issue fatale aient été observés. Les patients pour lesquels le traitement par Zeffix est arrêté doivent faire l'objet d'une surveillance clinique régulière, ainsi que d'un suivi des marqueurs sériques de la fonction hépatique (taux d'ALAT et de bilirubine) pendant au moins quatre mois, puis en fonction de l'évolution des signes cliniques.

Exacerbation de l'hépatite chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée
Le risque de réplication virale est plus grand chez les patients transplantés et chez les patients atteints de cirrhose décompensée. En raison de l'altération de la fonction hépatique chez ces patients, une réactivation de l'hépatite à l'arrêt du traitement ou une perte d'efficacité pendant le traitement par la lamivudine peut conduire à une décompensation sévère, voire fatale. Pendant le traitement, ces patients doivent faire l'objet (au moins une fois par mois) d'un suivi des paramètres cliniques, virologiques et sérologiques associés à l'hépatite B, des fonctions rénale et hépatique, et de la réponse antivirale. En cas d'arrêt du traitement (quelle qu'en soit la raison), ces patients doivent faire l'objet d'un même suivi pendant une période d'au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Le suivi des paramètres biologiques sanguins doit inclure au minimum : ALAT, bilirubine, albumine, urée, créatinine, ainsi que le statut virologique du patient : antigène - anticorps VHB et concentrations sériques en ADN du VHB, si possible. Les patients ayant des signes d'insuffisance hépatique pendant ou après traitement doivent être surveillés plus fréquemment et autant que nécessaire.

En cas de réactivation de l'hépatite après arrêt du traitement, les données disponibles ne sont pas suffisantes pour permettre d'apprécier l'intérêt d'une reprise du traitement par la lamivudine.

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. Les principaux effets indésirables rapportés ont été des affections hématologiques (anémie, neutropénie), des troubles du métabolisme (hyperlipasémie). Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Les troubles neurologiques peuvent être transitoires ou permanents. Tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques devra faire l'objet d'un suivi clinique et biologique et d'un bilan approfondi à la recherche d'un éventuel dysfonctionnement mitochondrial devant tout signe ou symptôme évocateur.

Population pédiatrique

La lamivudine a été administrée à des enfants âgés de 2 ans et plus et à des adolescents atteints d'hépatite B chronique non décompensée. Les données actuelles étant limitées, l'administration de lamivudine ne peut toutefois pas être recommandée chez ce groupe de patients (voir rubrique 5.1).

Hépatite Delta ou hépatite C

L'efficacité de la lamivudine chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite Delta (D) ou de l'hépatite C n'a pas été établie et la prudence est recommandée.

Traitements immunosuppresseurs

De même, les données actuelles sont limitées quant à l'utilisation de la lamivudine chez les patients Ag HBe négatifs ("pré-core" mutants) et chez ceux recevant un traitement immunosuppresseur concomitant, y compris une chimiothérapie anticancéreuse. La lamivudine doit être utilisée avec prudence chez ces patients.

Surveillance

Au cours du traitement par Zeffix, les patients doivent être régulièrement suivis. Les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être évalués tous les trois mois et, chez les patients Ag HBe positifs, les taux d'Ag HBe doivent être évalués tous les six mois.

Co-infection par le VIH

Chez les patients co-infectés par le VIH et recevant déjà ou envisageant de recevoir une association d'antirétroviraux incluant de la lamivudine, la dose de lamivudine prescrite pour l'infection par le VIH (en général 150 mg deux fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux) doit être utilisée.

La dose habituelle de 100 mg de lamivudine utilisée pour le traitement du VHB n'est pas appropriée pour les patients qui contractent le VIH ou qui sont co-infectés par le VHB et le VIH. Si un patient atteint d'une infection par le VIH non diagnostiquée ou non traitée se voit prescrire la dose de lamivudine recommandée pour le traitement du VHB, l'émergence rapide d'une résistance au VIH et une limitation des options thérapeutiques sont susceptibles d'en résulter en raison de la dose infra-thérapeutique et de l'utilisation inappropriée de la monothérapie pour le traitement du VIH. Un accompagnement et un dépistage du VIH doit être proposé à tous les patients avant le début du traitement du VHB par la lamivudine et régulièrement au cours du traitement.

Transmission de l'hépatite B

L'information disponible sur la transmission materno-fœtale du virus de l'hépatite B chez les femmes enceintes recevant un traitement par la lamivudine est limitée. Il convient donc de suivre les schémas thérapeutiques classiquement recommandés pour immuniser les nourrissons contre le virus de l'hépatite B.

Les patients doivent être informés qu'il n'a pas été prouvé que le traitement par la lamivudine réduise le risque de transmission du virus de l'hépatite B à d'autres personnes. Les précautions appropriées doivent donc être maintenues.

Interactions avec d'autres médicaments

Zeffix 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).

Excipients

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’interaction

Les études d’interaction n’ont été réalisées que chez l’adulte.

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

La lamivudine est essentiellement éliminée au niveau rénal par sécrétion tubulaire active via le système de transport cationique organique. Les interactions potentielles avec des médicaments co-administrés doivent donc être envisagées, notamment s’il s’agit de produits dont la principale voie d’élimination est une sécrétion rénale active via le système de transport cationique organique (ex. : triméthoprime). D’autres médicaments (ex. : ranitidine ou cimétidine) éliminés partiellement par ce mécanisme n’ont pas montré d’interaction avec la lamivudine.

Il ne devrait pas exister d’interactions cliniquement significatives entre la lamivudine et les produits éliminés en forte proportion par sécrétion anionique organique active ou par filtration glomérulaire.

L’administration concomitante de triméthoprime et de sulfaméthoxazole (à la dose de 160 mg et 800 mg) entraîne une augmentation d’environ 40 % de l’exposition à la lamivudine. La lamivudine n’a pas d’effet sur la pharmacocinétique du triméthoprime ni sur celle du sulfaméthoxazole. Si ces deux traitements sont prescrits de manière concomitante, il n’est donc pas nécessaire d’ajuster la posologie de la lamivudine, sauf en cas d’insuffisance rénale.

Une augmentation modérée de la C_{max} (28 %) de la zidovudine a été observée lors de la co-administration de lamivudine. Cependant, l’imprégnation 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).

Aucune interaction pharmacocinétique n’a été observée entre la lamivudine et l’interféron alpha lorsque ces deux médicaments sont co-administrés. Aucun signe d’interaction cliniquement significative n’a été décelé chez des patients traités simultanément par la lamivudine et des médicaments immunosuppresseurs d’usage courant (ex. : cyclosporine A). Néanmoins, aucune étude d’interaction spécifique n’a été réalisée.

Emtricitabine

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

Cladribine

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).

Sorbitol

La co-administration de solution de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) et d’une dose unique de 300 mg (dose journalière chez l’adulte dans le traitement du VIH) de solution buvable de lamivudine a entrainé des diminutions dose-dépendantes de l’exposition à la lamivudine (ASC_{∞}) 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 Zeffix 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 VHB doivent être envisagés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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 transplacentaire de la lamivudine a été démontré dans l'espèce humaine.

Chez la femme enceinte, les données du Registre des grossesses sous traitement antirétroviral issues de plus de 1 000 grossesses exposées pendant le premier trimestre et de plus de 1 000 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. Moins de 1 % de ces femmes étaient traitées pour le VHB, alors que la majorité d'entre elles étaient traitées contre le VIH avec des doses plus élevées de lamivudine et en association avec d'autres traitements. Zeffix peut être utilisé pendant la grossesse si le traitement est justifié d'un point de vue clinique.

Dans le cas d'une grossesse survenant chez une patiente en cours de traitement par lamivudine, la possibilité d'une récidive de l'hépatite à l'arrêt du traitement devra être prise en considération.

Allaitement

Sur la base des données issues de plus de 200 paires mère-enfant traitées pour leur infection par le VIH, les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaitant de mères traitées pour leur infection par le VIH sont très faibles (moins de 4 % des concentrations sériques chez la mère), et diminuent progressivement jusqu'à être indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. La quantité totale de lamivudine ingérée par un nourrisson allaité est très faible et par conséquent susceptible d'entraîner une imprégnation produisant un effet antiviral sub-optimal. L'infection de la mère par le virus de l'hépatite B ne constitue pas une contre-indication à l'allaitement à condition que le nouveau-né bénéficie à la naissance de mesures efficaces de prévention contre l'infection par le VHB ; par ailleurs, aucun lien entre une faible concentration de lamivudine présente dans le lait maternel et la survenue de réactions indésirables chez le nourrisson allaité n'a été mis en évidence. L'allaitement peut donc être envisagé chez les mères traitées par la lamivudine dans le cadre de leur infection par le VHB, tout en tenant compte du bénéfice attendu de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement pour la mère. Dans le cas d'une transmission du VHB de la mère à l'enfant malgré une prophylaxie adéquate, l'arrêt de l'allaitement devra être envisagé en vue de réduire le risque d'apparition de mutants résistants à la lamivudine chez l'enfant.

Fertilité
Les études sur la reproduction réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir rubrique 5.3).

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).

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

Les patients doivent être informés que des cas de malaise et fatigue ont été rapportés pendant le traitement par lamivudine. L'état clinique du patient et le profil d'effets indésirables de la lamivudine doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'incidence des effets indésirables et des anomalies biologiques (à l'exception d'une élévation des ALAT et des CPK, voir ci-dessous) a été similaire chez les patients sous placebo et ceux traités par la lamivudine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été: malaise et fatigue, infections des voies respiratoires, gêne au niveau de la gorge et des amygdales, céphalées, douleur ou gêne abdominale, nausées, vomissements et diarrhée.

Tableau des effets indésirables

Les réactions indésirables sont listées ci-dessous par classe de systèmes d'organes et selon leur fréquence. La fréquence est précisée seulement pour les réactions considérées comme au moins possiblement liées à la lamivudine. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à ≤ 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

L'attribution des catégories de fréquence aux effets indésirables est principalement basée sur l'expérience acquise au cours des essais cliniques, incluant 1 171 patients atteints d'hépatite B chronique et ayant reçu 100 mg de lamivudine.

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence non connue	Thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Acidose lactique
Affections du système immunitaire	
Rare	Angioedème
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Elévations des ALAT (voir rubrique 4.4).
Des exacerbations de l'hépatite, mises en évidence principalement par des élévations des taux sériques d'ALAT ont été rapportées pendant le traitement et après l'arrêt de la lamivudine. La plupart de ces effets ont disparu spontanément, cependant quelques décès ont été très rarement observés (voir rubrique 4.4).	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Eruption cutanée, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Elévations des CPK.
Fréquent	Troubles musculaires incluant myalgies et crampes*
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyses

* Dans les essais de Phase III, la fréquence de ces effets indésirables observée dans le groupe lamivudine n'était pas supérieure à celle observée dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

Les données disponibles chez les enfants âgés de 2 à 17 ans sont limitées ; aucun nouveau signal de sécurité d'emploi n'a été identifié par rapport à la population adulte.

Autres populations spécifiques

Des cas de pancréatite et de neuropathie périphérique (ou paresthésies) ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH. L'incidence de ces troubles chez les patients traités pour une hépatite B chronique, était similaire dans les groupes lamivudine et placebo.

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 :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux pour usage systémique, inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, code ATC : J05AF05.

Mécanisme d'action

La lamivudine est un agent antiviral très actif contre le virus de l'hépatite B dans toutes les lignées cellulaires testées et chez des animaux infectés expérimentalement.

Dans les cellules infectées ou saines, la lamivudine est transformée en un métabolite triphosphate (TP), qui constitue la forme active de la molécule mère. *In vitro*, la demi-vie intracellulaire du dérivé tri-phosphaté au sein des hépatocytes varie entre 17 et 19 heures. La lamivudine triphosphate se comporte comme substrat de la polymérase du virus de l'hépatite B (VHB). L'incorporation de lamivudine-TP dans le génome du VHB bloque la formation de l'ADN et sa réplication ultérieure.

La lamivudine-TP n'interfère pas avec le métabolisme cellulaire normal des désoxynucléotides et n'inhibe que faiblement les polymérases alpha et bêta de l'ADN des cellules de mammifères. En outre, la lamivudine-TP agit peu sur le contenu en ADN des cellules de mammifères.

Lors de tests visant à évaluer les effets potentiels de la lamivudine sur la structure, le contenu en ADN et la fonction des mitochondries, la lamivudine n'a pas induit de signes toxiques notables. La lamivudine a un très faible potentiel de réduction du contenu en ADN mitochondrial. Elle n'est pas incorporée de façon permanente dans l'ADN des mitochondries et n'agit pas comme un antagoniste de la polymérase gamma de l'ADN mitochondrial.

Efficacité clinique et tolérance

Expérience chez les patients Ag HBe positifs ayant une hépatite B chronique compensée
Au cours d'études contrôlées, un traitement d'une année par la lamivudine a :

- supprimé de manière significative la réplication de l'ADN du VHB [(34 – 57 % des patients avaient un taux inférieur aux limites de détection) (Méthode d'hybridation Abbott Genostics -limite inférieure de détection < 1,6 pg/ml)],
- normalisé le taux des ALAT (40 – 72 % des patients),
- induit une séroconversion de l'Ag HBe (disparition de l'Ag HBe et détection des anticorps anti-HBe avec disparition de l'ADN du VHB [déterminé par des méthodes standards], 16 – 18 % des patients),
- amélioré l'histologie (38 – 52 % des patients ont eu une diminution de 2 points ou plus de leur score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell [HAI]),
- réduit la progression de la fibrose (3– 17 % des patients) et celle de la cirrhose.

La poursuite du traitement pendant deux années supplémentaires chez des patients n'ayant pas développé de séroconversion Ag HBe a permis de continuer à améliorer la fibrose septale, comme démontré dans des études contrôlées après un an de traitement initial. Les patients 41/82 (50 %) avec mutant YMDD et les patients 40/56 (71 %) sans mutant YMDD ont eu une amélioration de l'inflammation hépatique. Les patients 19/30 (63 %) sans mutant YMDD et les patients 22/44 (50 %) avec mutant ont eu une amélioration de la fibrose septale. Cinq pour cent (3/56) des patients sans mutant YMDD et 13 % (11/82) des patients avec mutant YMDD ont montré une aggravation de leur inflammation hépatique par rapport à la période avant traitement. L'évolution vers la cirrhose s'est produite chez 4/68 (6 %) des patients avec mutant YMDD et chez aucun patient sans mutant YMDD.

Dans une étude avec prolongation du traitement réalisée chez des patients asiatiques (NUCB3018), le taux de séroconversion Ag HBe et la normalisation du taux d'ALAT au terme de la 5ème année de traitement étaient respectivement de 48 % (26/58) et 47 % (15/32). Chez les patients avec un taux élevé d'ALAT, la séroconversion Ag HBe était augmentée ; 77 % (20/26) des patients ayant un taux d'ALAT à l'inclusion > 2 x LSN ont eu une séroconversion. Au terme des 5 années, tous les patients avaient un taux d'ADN du VHB indétectable ou en dessous de celui avant traitement.

Les résultats complémentaires issus de cette étude, présentés en fonction de la présence ou non de la mutation YMDD, sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité à 5 ans en fonction du statut YMDD (étude asiatique) – NUCB3018

	Patients, % (nombre)	
Présence ou non du mutant YMDD	Présence YMDD[1]	Absence YMDD[1]
Séroconversion Ag HBe		
Ensemble des patients	38 (15/40)	72 (13/18)
Patients avec taux d'ALAT à l'inclusion ≤ 1 x LSN[2]	9 (1/11)	33 (2/6)
Patients avec taux d'ALAT à l'inclusion > 2 x LSN	60 (9/15)	100 (11/11)
Taux d'ADN du VHB indétectable		
A l'inclusion[3]	5 (2/40)	6 (1/18)
A la semaine 260[4]		
Négatif	8 (2/25)	0
Positif et < à l'inclusion	92 (23/25)	100 (4/4)
Positif et > à l'inclusion	0	0
Retour à la normale du taux d'ALAT		
A l'inclusion	28 (11/40)	33 (6/18)
Normal	73 (29/40)	67 (12/18)
Supérieur à la normale		
A la semaine 260	46 (13/28)	50 (2/4)
Normal	21 (6/28)	0
Supérieur à la normale et < à l'inclusion	32 (9/28)	50 (2/4)
Supérieur à la normale et > à l'inclusion		

1 Sont considérés comme patients mutant YMDD ceux avec plus de 5 % de mutant YMDD, quelle que soit la date du contrôle annuel au cours des 5 années de traitement - sont comptabilisés comme non mutant YMDD les patients avec plus de 95 % de VHB du type sauvage, à tous les contrôles annuels, durant les 5 années de traitement
2 Limite supérieure de la normale
3 Méthode d'hybridation Abbott Genostics (limite inférieure de détection < 1,6 pg/ml)
4 Méthode Chiron Quantiplex (limite inférieure de détection 0,7 MEq/ml)

Des données comparatives d'histologie étaient également disponibles en fonction de la présence ou non de mutant YMDD, mais elles étaient limitées à 3 ans. Parmi les patients avec mutant YMDD, 18/39 (46 %) ont présenté une amélioration de l'activité nécro-inflammatoire et 9/39 (23 %) une aggravation. Chez les patients sans mutant, 20/27 (74 %) ont présenté une amélioration et 2/27 (7 %) une aggravation de l'activité nécro-inflammatoire.

Après séroconversion Ag HBe, la réponse sérologique et la rémission clinique sont généralement durables après arrêt du traitement par la lamivudine. Toutefois, une rechute peut survenir après une séroconversion. Dans une étude de suivi à long terme de patients ayant préalablement présenté une séroconversion et arrêté leur traitement par lamivudine, une rechute virologique tardive est survenue chez 39 % des patients. Par conséquent, après séroconversion Ag HBe, les patients doivent être périodiquement suivis afin de s'assurer que les réponses sérologique et clinique soient bien maintenues. Chez les patients pour lesquels la réponse sérologique n'est pas durablement maintenue, la reprise du traitement par lamivudine ou par un autre agent antiviral devra être envisagée afin de contrôler de nouveau l'infection à VHB.

Après un an de traitement, chez des patients suivis pendant 16 semaines après l'arrêt du traitement, les élévations des taux d'ALAT mesurées à l'arrêt du traitement se sont révélées plus fréquentes dans le groupe lamivudine que dans le groupe placebo. Le tableau 3 présente une comparaison après traitement des élévations des taux d'ALAT, de la 52ème à la 68ème semaine, entre les patients ayant arrêté leur traitement par lamivudine à la 52ème semaine et ceux, au sein des mêmes études, ayant reçu un placebo pendant toute la durée du traitement. Le pourcentage de patients avec une élévation des taux d'ALAT après traitement, associée à une augmentation des taux de bilirubine, était faible et similaire chez les patients des groupes "lamivudine" et "placebo".

Tableau 3 : Elévations des taux d'ALAT après arrêt du traitement dans 2 études contre placebo chez des adultes

Valeurs anormales	Nombre de patients avec élévation du taux d'ALAT/ Nombre de patients suivis[1]	
	Lamivudine	Placebo
ALAT ≥ 2 x la valeur à l'inclusion	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALAT ≥ 3 x la valeur à l'inclusion[2]	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALAT ≥ 2 x la valeur à l'inclusion et > 500 UI/l en valeur absolue du taux d'ALAT	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALAT ≥ 2 x la valeur à l'inclusion et taux de bilirubine > 2 x LSN et taux de bilirubine ≥ 2 x la valeur à l'inclusion	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

[1]Chaque patient peut figurer dans une ou plusieurs catégories.
[2]Comparable à une toxicité de grade 3 d'après les critères modifiés de l'OMS.
LSN = Limite Supérieure de la Normale.

Expérience chez les patients atteints d'hépatite B chronique Ag HBe négatifs
Les données initiales montrent que l'efficacité de la lamivudine, après un an de traitement, est similaire chez des patients Ag HBe négatifs et Ag HBe positifs, avec :
– 71 % des patients ayant un taux d'ADN du VHB en dessous de la limite de détection,
– 67 % des patients ayant une normalisation des ALAT et
– 38 % des patients présentant une amélioration du score de Knodell.
A l'arrêt du traitement par la lamivudine, la majorité des patients (70 %) ont eu de nouveau une réplication virale. Les données sont issues d'une étude prolongée chez des patients Ag HBe négatifs (NUCAB3017) traités par la lamivudine. Après 2 années de traitement dans cette étude, les taux d'ALAT sont revenus à la normale et les taux d'ADN du VHB indétectables chez respectivement 30/69 (43 %) et 32/68 (47 %) des patients et une amélioration du score nécro-inflammatoire a pu être observée chez 18/49 (37 %) des patients. Chez les patients sans mutant YMDD, 14/22 (64 %) ont montré une amélioration de leur score nécro-inflammatoire et 1/22 (5 %) ont vu une dégradation par comparaison avant traitement. Chez les patients avec mutant, 4/26 (15 %) ont montré une amélioration de leur score nécro-inflammatoire et 8/26 (31 %) ont vu une dégradation par comparaison avant traitement. Aucun patient n'a développé de cirrhose, quel que soit le groupe.

Fréquence de l'émergence du mutant YMDD du VHB et impact sur la réponse au traitement
La lamivudine en monothérapie a entraîné la sélection du mutant YMDD chez approximativement 24 % des patients après un an de traitement, pouvant aller jusqu'à 69 % après 5 ans de traitement. Le développement du mutant YMDD est associé à une diminution de la réponse au traitement chez certains patients, comme mis en évidence par l'augmentation des taux d'ADN du VHB et d'ALAT, comparativement aux taux précédents sous traitement, par la progression de signes et symptômes de l'hépatite et/ou l'aggravation des résultats nécro-inflammatoires. Etant donné le risque de mutant YMDD du VHB, le maintien d'une monothérapie par lamivudine n'est pas approprié chez les patients dont les taux sériques d'ADN du VHB sont détectables à, ou au-delà de 24 semaines de traitement (voir rubrique 4.4).

Dans une étude en double aveugle chez les patients atteints d'hépatite B chronique compensée avec mutant YMDD (NUC20904), présentant une diminution de la réponse virologique et biochimique à la lamivudine (n = 95), l'ajout de 10 mg d'adéfovir dipivoxil par jour au traitement en cours (100 mg de lamivudine), pendant 52 semaines, a résulté en une diminution médiane du taux d'ADN du VHB de 4,6 $\log_{10}$ copies/ml, comparativement à une augmentation médiane de 0,3 $\log_{10}$ copies/ml chez les patients recevant la lamivudine en monothérapie. Les taux d'ALAT sont revenus à la normale chez 31 % (14/45) des patients traités par l'association vs 6 % (3/47) des patients recevant uniquement la lamivudine. La suppression virale a été maintenue (étude de suivi NUC20917) au cours de la deuxième année de traitement (jusqu'à la semaine 104) chez les patients traités par l'association, avec une amélioration persistante de la réponse virologique et biochimique.

Dans une étude rétrospective visant à déterminer les facteurs associés au rebond virologique, 159 patients asiatiques, Ag HBe positifs et traités par lamivudine, ont été suivis sur une période médiane de presque 30 mois. Le risque de développer une mutation YMDD était de 60 % chez les patients dont les taux d'ADN du VHB étaient supérieurs à 200 copies/ml après 6 mois (24 semaines) de traitement par lamivudine, comparé à 8 % pour les patients avec un taux d'ADN du VHB inférieur à 200 copies/ml. Au taux limite de 1 000 copies/ml, le risque de développer une mutation YMDD était de 63 % versus 13 % (études NUCB3009 et NUCB3018).

Expérience chez les patients atteints d'hépatite décompensée
La réalisation d'études contrôlées versus placebo n'a pas été jugée appropriée chez les patients ayant une atteinte hépatique décompensée. Dans les études non contrôlées où la lamivudine a été administrée avant et pendant une transplantation, une suppression de l'ADN du VHB et une normalisation du taux d'ALAT ont été démontrées. La poursuite du traitement par la lamivudine après la transplantation a permis une diminution de la réinfection du greffon par le VHB, une augmentation de la perte de l'Ag HBs, et un taux de survie à 1 an de 76 à 100 %.

En raison de l'immunosuppression associée, le taux d'émergence du mutant YMDD après 52 semaines de traitement a été, comme attendu, plus important (36 % - 64 %) chez les patients transplantés hépatiques que chez les patients immunocompétents avec hépatite B chronique (14 % - 32 %).

Quarante patients (Ag HBe négatif ou positif) avec, soit une maladie hépatique décompensée, soit un virus à VHB récurrent suite à une transplantation hépatique et un mutant YMDD, ont été inclus dans un bras en ouvert de l'étude NUC20904. L'ajout de 10 mg d'adéfovir dipivoxil par jour au traitement par la lamivudine (100 mg), pendant 52 semaines, a résulté en une diminution médiane du taux d'ADN du VHB de 4,6 $\log_{10}$ copies/ml. Une amélioration de la fonction hépatique a également été observée après une année de traitement. Ce niveau de suppression virale a été maintenu (étude de suivi NUC20917) chez les patients traités par l'association au cours de la deuxième année de traitement (jusqu'à la semaine 104) et la plupart des patients ont présenté une amélioration des marqueurs de la fonction hépatique et ont continué à retirer un bénéfice clinique.

Expérience chez les patients atteints d'hépatite B chronique avec fibrose avancée et cirrhose
Dans une étude contrôlée par placebo chez 651 patients avec une hépatite B chronique cliniquement compensée et avec une fibrose ou une cirrhose histologiquement confirmée, le traitement par la lamivudine (durée médiane : 32 mois) a significativement diminué le taux global de progression de la maladie (34/436, 7,8 % pour la lamivudine vs 38/215, 17,7 % pour le placebo, p = 0,001) ; ceci a été mis en évidence par une réduction significative de la proportion de patients avec augmentation du score Child-Pugh (15/436, 3,4 % vs 19/215, 8,8 %, p = 0,023) et des patients ayant développé un carcinome hépatocellulaire (17/436, 3,9 % vs 16/215, 7,4 %, p = 0,047). Le taux de progression globale de la pathologie dans le groupe lamivudine était plus élevé pour les patients dont l'ADN virale du mutant YMDD était détectable (23/209, 11 %) comparé aux patients sans mutant YMDD. Cependant, la progression de la maladie chez les patients YMDD dans le groupe lamivudine était inférieure à celle du groupe placebo (respectivement 23/209, 11 % vs 38/214, 18 %). Au cours de cette étude, une séroconversion Ag HBe a été confirmée chez 47 % (118/252) des patients traités par lamivudine et 93 % (320/345) des patients traités par lamivudine avaient un ADN du VHB indétectable (VERSANT [version 1], méthode bDNA, limite inférieure de détection < 0,7 MEq/ml).

Population pédiatrique
La lamivudine a été administrée à des enfants et des adolescents atteints d'hépatite B chronique non décompensée au cours d'une étude contrôlée versus placebo portant sur 286 patients âgés de 2 à 17 ans. Les enfants inclus dans cette étude présentaient pour la plupart une hépatite B minime. Les enfants âgés de 2 à 11 ans ont reçu une dose de 3 mg/kg en une prise par jour (sans dépasser 100 mg par jour) et les adolescents de 12 ans et plus, une dose de 100 mg en une prise par jour. Cette posologie nécessite encore d'être validée. Les taux de séroconversion Ag HBe (détection des anticorps anti-HBe avec disparition de l'Ag HBe et de l'ADN du VHB) ne se sont pas révélés significativement différents entre le placebo et la lamivudine dans cette population (taux respectifs à un an : 13 % (12/95) dans le groupe placebo vs 22 % (42/191) dans le groupe lamivudine ; p = 0,057). L'incidence de la mutation YMDD était similaire à celle observée chez les adultes, et allait de 19 % à 52 semaines et jusqu'à 45 % chez les patients recevant de la lamivudine pendant 24 mois sans interruption.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La lamivudine est bien absorbée au niveau gastro-intestinal et la biodisponibilité de la lamivudine administrée par voie orale se situe normalement entre 80 et 85 % chez l'adulte. Après administration orale, le temps moyen (T_{max}) d'obtention de la concentration sérique maximale (C_{max}) est d'environ une heure. A la dose thérapeutique (100 mg une fois par jour), la valeur de la C_{max} est de l'ordre de 1,1 à 1,5 µg/ml et celle de la concentration résiduelle de 0,015 à 0,020 µg/ml.

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} (jusqu'à 47 %). Cependant, la quantité de lamivudine absorbée (ASC) demeure inchangée, de sorte que la lamivudine peut être administrée indifféremment pendant ou en dehors des repas.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume moyen de distribution est de 1,3 l/kg. La lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle des doses thérapeutiques et sa liaison aux protéines plasmatiques, en particulier l'albumine, est faible.
Un petit nombre d'observations indique que la lamivudine pénètre dans le système nerveux central et passe dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Le rapport moyen entre les concentrations de lamivudine observées dans le LCR et le sérum 2 à 4 heures après la prise orale du médicament était d'environ 0,12.

Biotransformation

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

Elimination

La clairance systémique moyenne de la lamivudine est approximativement de 0,3 l/h/kg. Sa demi-vie d'élimination observée varie entre 18 et 19 heures. La majeure partie de la lamivudine est éliminée sous forme inchangée dans les urines, après filtration glomérulaire et sécrétion active (système de transport cationique organique). La clairance rénale représente environ 70 % de l'élimination de la lamivudine.

Populations spécifiques

Chez les patients ayant une insuffisance rénale, l'élimination de la lamivudine est altérée. Il est donc nécessaire de réduire la posologie chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min (voir rubrique 4.2).

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, la pharmacocinétique de la lamivudine est inchangée. Chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, les données sont limitées ; chez ces patients, une altération de la fonction hépatique n'a pas de retentissement significatif sur la pharmacocinétique de la lamivudine, sauf si l'atteinte hépatique est associée à une atteinte rénale.

Chez les patients âgés, le profil pharmacocinétique de la lamivudine suggère que la diminution de la fonction rénale associée à l'âge n'a pas d'influence cliniquement significative sur l'exposition à la lamivudine, sauf si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité précliniques

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. Cependant, ces troubles biologiques ont rarement été observés au cours des essais cliniques.

La lamivudine ne s'est pas avérée mutagène dans les tests bactériologiques. Cependant, comme avec de nombreux autres 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 environ 60 à 70 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.

Les études de reproduction réalisées chez l'animal ont montré que le traitement par la lamivudine n'a pas eu d'effet tératogène ni d'effet sur la fertilité des animaux mâles ou femelles. La lamivudine induit une létalité embryonnaire précoce chez la lapine gravide exposée à des concentrations de lamivudine comparables à celles obtenues chez l'être humain. Ceci n'a pas été observé chez le rat femelle, même après une exposition systémique très élevée.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
- Cellulose microcristalline
- Carboxyméthylamidon sodique
- Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé
Hypromellose
Dioxyde de titane
Macrogol 400
Polysorbate 80
Oxyde de fer synthétique jaune et rouge

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 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

Plaquettes thermoformées constituées de feuilles d'Aluminium laminé avec chlorure de polyvinyle (PVC).

Boîtes de 28 ou 84 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande
D24 YK11

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

EU/1/99/114/001
EU/1/99/114/002

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

Date de première autorisation : 29 juillet 1999
Date de dernier renouvellement : 23 Juin 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

22/07/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu