Epivir

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Epivir 10 mg/ml, solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution buvable contient 10 mg de lamivudine.

Excipients à effet notoire :
Chaque dose de 15 ml contient 3 g de sucrose (20 % p/v).
Parahydroxybenzoate de méthyle
Parahydroxybenzoate de propyle
Chaque dose de 15 ml contient 300 mg de propylène glycol.
Chaque dose de 15 ml contient 39 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Solution limpide, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Epivir 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.

Epivir peut être administré au cours ou en dehors des repas.

Epivir est également disponible sous forme de comprimé pour les patients pesant au moins 14 kg (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).

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

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

La posologie recommandée d'Epivir est de 300 mg par jour. Cette dose peut être administrée soit en deux prises journalières de 150 mg (15 ml) chacune, soit en une prise journalière unique de 300 mg (30 ml) (voir rubrique 4.4).

Enfants (pesant moins de 25 kg) :

Enfants à partir de un an : La posologie recommandée d'Epivir est de 0,5 mL/kg (5 mg/kg), deux fois/jour, ou 1 mL/kg (10 mg/kg) une fois par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Enfants âgés de trois mois à un an : La posologie recommandée est de 0,5 mL/kg (5 mg/kg) deux fois par jour. Dans le cas où une posologie en deux prises par jour ne serait pas réalisable, la posologie en une prise par jour (10 mg/kg/jour) peut être envisagée, bien que les données sur son utilisation dans cette population soient très limitées (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

Enfants de moins de trois mois : Les données limitées actuellement disponibles sont insuffisantes pour proposer une recommandation posologique dans cette tranche d'âge (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 (cf. tableaux ci-dessous) :

Recommandations posologiques - Adultes, adolescents et enfant (pesant au moins 25 kg):

Clairance de la créatinine (Cl en ml/min)	Dose initiale	Dose d'entretien
Cl ≥ 50	300 mg (30 ml) ou 150 mg (15ml)	300 mg (30 ml) une fois par jour ou 150 mg (15 ml) deux fois par jour
30 ≤ Cl < 50	150 mg (15ml)	150 mg (15 ml) une fois par jour
15 ≤ Cl < 30	150 mg (15ml)	100 mg (10 ml) une fois par jour
5 ≤ Cl < 15	150 mg (15ml)	50 mg (5 ml) une fois par jour
Cl < 5	50 mg (5ml)	25 mg (2,5 ml) 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. La solution buvable d'Epivir 10 mg/mL peut être la formulation la 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 (Cl en ml/min)	Dose initiale	Dose d'entretien
Cl ≥ 50	10 mg/kg ou 5 mg/kg	10 mg/kg une fois par jour 5 mg/kg deux fois par jour
30 ≤ Cl < 50	5 mg/kg	5 mg/kg une fois par jour
15 ≤ Cl < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg une fois par jour
5 ≤ Cl < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kgune fois par jour
Cl < 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

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie

sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

L'utilisation d'Epivir 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 comportant deux analogues nucléosidiques et un analogue nucléotidique : 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 Epivir 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 Epivir 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 nucléos(t)idiques 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 présente 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 évènements 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 Zeffix.

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 Epivir 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 réplication du VHB, l'interruption de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation de l'hépatite (cf. RCP de Zeffix).

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).

Excipients : Les patients diabétiques doivent être informés que chaque dose (150 mg = 15 ml) contient 3 g de saccharose.
Les patients ayant un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose, de malabsorption glucose-galactose ou une insuffisance sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Epivir contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle. Cela peut causer des réactions allergiques (réactions tardives possibles).

Ce médicament contient 39 mg de sodium par dose de 15 ml, ce qui équivaut à 1,95 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

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 Epivir sous forme de solution buvable en comparaison à ceux recevant la forme comprimé.

L'administration sous forme de comprimé uniquement doit dans la mesure du possible être privilégiée chez l'enfant, quel que soit le traitement. La solution buvable d'Epivir ne doit être co-administrée avec des médicaments contenant du sorbitol qu'en cas d'impossibilité d'administrer le traitement sous forme de comprimé uniquement, et à condition que le bénéfice attendu du traitement l'emporte sur les risques potentiels, y compris celui d'une diminution de la suppression virologique. Lorsqu'Epivir est utilisé avec des médicaments administrés de façon chronique contenant du sorbitol [par exemple : Ziagen solution buvable], des contrôles plus fréquents de la charge virale du VIH-1 doivent être envisagés. Bien que non étudié, un effet similaire est attendu avec d'autres polyols à action osmotique ou alcools monosaccharidiques (ex : xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) (voir rubrique

4.5).

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 : Epivir 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).

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

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 (160 mg) et de sulfaméthoxazole (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 est déconseillée.

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 (ex. : triméthoprime). D'autres médicaments (ex. : ranitidine, cimétidine), éliminés partiellement par ce mécanisme, n'ont pas montré d'interaction avec la lamivudine. Les analogues nucléosidiques (ex. : didanosine et 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 : Aire Sous la Courbe) 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).

Epivir 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, Epivir 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 (ex. : 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 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 d'Epivir 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 (voir rubrique 4.4).

4.6 Fécondité, 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 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. Epivir peut être utilisé 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 récidive 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 infectées par le VIH, il est recommandé de ne pas allaiter pour prévenir la transmission post-natale du virus, ceci quelles que soient les circonstances.

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 d'Epivir 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 Epivir.

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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) 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 : Elévation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT).
Rare : Hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Fréquent : Eruption cutanée, alopécie.
Rare : Angioedème.

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).

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 évènements 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 :

Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles
Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Link pour le formulaire :
https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : 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 donnés *in vitro* suggèrent que le maintien de la lamivudine dans un traitement anti-rétroviral, malgré l'émergence de la mutation M184V, permettrait d'obtenir une activité anti-rétrovirale résiduelle (probablement liée à une réduction de la capacité réplicative 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'INTIs 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 uniquement de la mutation M184V. 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_4. Les données d'évolution clinique de la maladie montrent que la lamivudine associée à la zidovudine diminuent 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 Zeffix). 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.

Prise journalière unique (300 mg une fois par jour) : une étude clinique a démontré la non infériorité du traitement par Epivir en une prise par jour par rapport à Epivir 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 (%)**
Semaine 0 (après ≥ 36 semaines de traitement)		
ARN VIH-1 plasmatique < 80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Différence entre les traitements (une prise par jour - deux prises par jour)	-4,8 % (IC 95 % : -11,5 % ; +1,9 %), p=0,16	
Semaine 48		
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 95% : -8,4 % ; +5,2 %), p=0,65	
Semaine 96		
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 95% : -9,3 % ; +4,7 %), p=0,52	

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 pré-définie 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, < 1 000c/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.
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.

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

	Administration en deux prises par jour ARN VIH-1 plasmatique < 80 copies/ml n/N (%)	Administration en une prise par jour ARN VIH-1 plasmatique < 80 copies/ml n/N (%)
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 > 1 000 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 $_{0-12h}$ 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 $_{0-24h}$) est de 8,9 µg.h/ml (CV : 21 %).

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 % des taux de pic plasmatique. Cette augmentation n'est pas significative en termes 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 indique 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 la fraction active, le triphosphate de lamivudine intracellulaire, a une demi-vie terminale prolongée dans la cellule (16 à 19 heures). Dans une étude réalisée chez 60 volontaires sains adultes, une équivalence pharmacocinétique entre Epivir 300 mg x 1/jour et Epivir 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.

Elimination

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 du 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_{∞} 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'immaturité 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 pharmacocinétiqes sont issues de 3 études pharmacocinétiques (PENTA 13, PENTA 15 et sous-étude PK de 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 (µg.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) µg.h/ml pour la prise en une seule fois par jour et de 9,24 (4,66 ; 18,3) µg.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 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.

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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose 20 % p/v (3 g/15 ml)
Parahydroxybenzoate de méthyle
Parahydroxybenzoate de propyle
Acide citrique anhydre
Propylène glycol
Citrate de sodium
Arôme artificiel fraise
Arôme artificiel banane
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Deux ans.

Ne pas conserver plus d'un mois après ouverture du flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte contenant 240 ml de solution de lamivudine dosée à 10 mg/ml, dans un flacon blanc en polyéthylène de haute densité (HDPE), avec fermeture de sécurité. La boîte contient également une seringue doseuse pour usage oral de 10 ml, composée d'un cylindre en polypropylène (gradué en ml) et d'un piston en polyéthylène, ainsi qu'un adaptateur pour la seringue, en polyéthylène.

La seringue graduée est insérée dans la boîte afin de mesurer avec précision la dose de solution buvable prescrite. Les instructions pour son utilisation sont détaillées dans la notice.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigence particulière pour l'élimination.

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

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

EU/1/96/015/002

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

Date de première autorisation : 8 août 1996
Date du dernier renouvellement : 28 juillet 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

16 septembre 2021 (version 47)

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