

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HALAVEN 0,44 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml contient 0,44 mg d'éribuline (sous forme de mésilate).
Chaque flacon de 2 ml contient 0,88 mg d'éribuline (sous forme de mésilate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution aqueuse limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

HALAVEN est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins deux protocoles de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé (voir rubrique 5.1).

Le traitement antérieur doit avoir comporté une anthracycline et un taxane sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements.

4.2 Posologie et mode d'administration

HALAVEN doit être administré dans des services spécialisés dans l'administration de chimiothérapies cytotoxiques et uniquement sous la supervision d'un médecin qualifié, expérimenté dans l'utilisation appropriée des médicaments cytotoxiques.

Posologie

La dose recommandée d'éribuline sous forme de solution prête à l'emploi est de 1,23 mg/m² (équivalent à 1,4 mg/m² d'éribuline mésylate) qui doit être administrée en injection intraveineuse sur 2 à 5 minutes à J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours.

Les patientes peuvent présenter des nausées ou des vomissements. Un traitement anti-émétique prophylactique incluant les corticostéroïdes doit être envisagé.

Doses différées durant le traitement

- A J1 ou J8, l'administration de HALAVEN doit être différée dans les cas suivants :
- Nombre absolu de neutrophiles (PNN) < 1 x 10⁹/l.
- Plaquettes < 75 x 10⁹/l.
- Toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4.

Réduction de la dose durant le traitement

Le tableau suivant présente les recommandations concernant la réduction des doses lors de la reprise du traitement.

Recommandations pour la réduction des doses

Effet indésirable après une administration antérieure de HALAVEN	Dose recommandée
Hématologique :	
PNN < $0,5 \times 10^9$ / l persistant plus de 7 jours	0,97 mg/m ²
PNN < 1×10^9 / l compliquée par de la fièvre ou une infection	
Plaquettes < 25×10^9 / l, thrombopénie	
Plaquettes < 50×10^9 / l, thrombopénie compliquée par une hémorragie ou nécessitant une transfusion de sang ou de plaquettes	
Non hématologique :	
Tout événement de grade 3 ou 4 lors du précédent cycle	
Réapparition de tout effet indésirable hématologique ou non, tel que précisé ci-dessus	
Malgré la réduction à 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Malgré la réduction à 0,62 mg/m ²	Envisager l'arrêt du traitement

Ne pas ré-augmenter la dose d'éribuline une fois qu'elle a été réduite.

Patients insuffisants hépatiques

Altération de la fonction hépatique en raison des métastases :

La posologie recommandée d'éribuline chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) est de 0,97 mg/m² administrée en intraveineuse sur 2 à 5 minutes à J1 et J8 d'une cure de 21 jours. La posologie recommandée d'éribuline chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) est de 0,62 mg/m² administrée en injection intraveineuse sur 2 à 5 minutes à J1 et J8 d'un cycle de 21 jours.

L'insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C) n'a pas été étudiée, mais la réduction de dose devrait être plus importante si l'éribuline est utilisée chez ces patients.

Altération de la fonction hépatique en raison d'une cirrhose :

Ce groupe de patients n'a pas été étudié. Les posologies ci-dessus peuvent être utilisées dans l'insuffisance légère et modérée, mais une surveillance étroite est recommandée car les doses pourraient nécessiter un réajustement.

Patients insuffisants rénaux

Les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 40 ml/min) peuvent nécessiter une réduction de la dose (voir rubrique 5.2). La posologie optimale chez ce groupe de patients n'a pas été déterminée. Il est recommandé de se montrer prudent et d'exercer une surveillance étroite. Aucune adaptation particulière de la posologie n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Sujets âgés

Aucune adaptation particulière de la posologie en fonction de l'âge du patient n'est recommandée (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

Il n'y a pas de justification à l'utilisation d'HALAVEN chez les enfants et adolescents dans l'indication de cancer du sein.

Mode d'administration

La dose peut être diluée dans un volume pouvant atteindre 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Elle ne doit pas être diluée dans une solution de glucose à 5 % pour perfusion. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6. Avant l'administration, il convient de s'assurer de la présence d'un accès veineux périphérique de bonne qualité ou d'une voie veineuse centrale. Rien n'indique que l'éribuline mésylate puisse être irritante ou vésicante (création de vésicules). En cas d'extravasation, le traitement doit être symptomatique. Pour des informations relatives à la manipulation des médicaments cytotoxiques, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- Allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hématologie

Les effets de myelosuppression sont proportionnels à la dose administrée et se manifestent essentiellement sous forme de neutropénie (rubrique 4.8). Une surveillance de la numération formule sanguine doit être pratiquée chez tous les patients avant l'administration de chaque dose d'éribuline. Le traitement par éribuline ne doit être instauré que chez les patients dont les numérations des PNN sont $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et le taux de plaquettes $> 100 \times 10^9/l$.

Une neutropénie fébrile a été observée chez moins de 5 % des patients atteints de cancer du sein traités par éribuline. Les patients présentant une neutropénie fébrile, une neutropénie sévère ou une thrombopénie doivent être traités selon les recommandations figurant à la rubrique 4.2.

Les patients ayant des taux d'ALAT ou ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ (limite supérieure de la normale) avait une augmentation de l'incidence des neutropénies de grade 4 et des neutropénies fébriles. Bien que les données soient limitées, l'incidence des neutropénies de grade 4 et des neutropénies fébriles était également plus élevée chez les patients dont la bilirubine était $> 1,5 \times \text{UNL}$.

Une neutropénie sévère peut être corrigée par l'utilisation de G-CSF ou d'un équivalent à l'appréciation du médecin, conformément aux recommandations appropriées (voir rubrique 5.1).

Neuropathie périphérique

Il convient d'exercer une surveillance étroite chez les patients pour déceler les signes de neuropathie périphérique motrice et sensitive. La dose doit être différée ou réduite en cas d'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère (voir rubrique 4.2).

Lors des essais cliniques, les patients présentant une neuropathie préexistante, supérieure au grade 2 ont été exclus. Néanmoins, le risque d'apparition de nouveaux symptômes ou d'aggravation des symptômes n'était pas plus élevé chez les patients présentant une neuropathie préexistante de grade 1 ou 2 que chez ceux qui entraient dans l'étude sans cette affection.

Allongement du QT

Dans une étude ouverte non contrôlée portant sur l'ECG de 26 patients, un allongement du QT a été observé le 8^{me} jour indépendamment des concentrations d'HALAVEN, sans allongement du QT le 1^{er} jour.

Un ECG est recommandé chez les patients commençant un traitement par HALAVEN lorsqu'ils présentent une insuffisance cardiaque congestive, une bradyarythmie, des troubles électrolytiques et lorsqu'ils sont traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, y compris les anti-arythmiques de classe Ia et III.

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant le début du traitement par HALAVEN. Les taux de potassium et le magnésium dans le sang doivent être contrôlés pendant la durée du traitement.

HALAVEN doit être évité chez les patients présentant un syndrome de QT long congénital.

Utilisation avec un traitement anti-HER2

Il n'y a pas d'étude sur l'utilisation d'HALAVEN en association avec un traitement anti-HER2.

Excipients

Ce médicament contient une faible quantité d'éthanol (alcool), moins de 100 mg/dose.

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

L'éribuline est essentiellement (jusqu'à 70 %) éliminée par excrétion biliaire. La protéine de transport intervenant dans ce processus n'est pas connue. L'inhibition complète du transport pourrait en théorie provoquer une augmentation de plus de 3 fois les concentrations plasmatiques. Il est déconseillé d'utiliser en même temps que l'éribuline des substances qui sont des inhibiteurs des protéines de transport hépatique comme les polypeptides de transport des anions organiques (OATP), la glycoprotéine P (Pgp), les protéines de résistance multiple aux médicaments (MRP), etc. Les molécules suivantes font partie des inhibiteurs de ces transporteurs : ciclosporine, ritonavir, saquinavir, lopinavir et certains autres inhibiteurs de protéase, efavirenz, emtricitabine, vérapamil, clarithromycine, quinine, quinidine, disopyramide, etc.

Le traitement concomitant avec des substances inductrices de ces enzymes, tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), n'est pas recommandé car il est vraisemblable que ces substances provoquent une forte diminution des concentrations plasmatiques de l'éribuline.

Une interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs du CYP3A4 n'est pas attendue, sauf avec ceux qui sont des inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (P-gp). L'exposition à l'éribuline (ASC et C_{max}) n'a pas été altérée par le kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4.

Effets de l'éribuline sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

L'éribuline peut inhiber le CYP3A4, une enzyme importante pour le métabolisme des médicaments. Cela est indiqué par des données *in vitro*, mais aucune donnée *in vivo* n'est disponible. La prudence doit être de mise lors de l'utilisation concomitante de substances essentiellement métabolisés par le CYP3A4 et il est recommandé de surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables chez les patients en raison des concentrations plasmatiques accrues de la substance utilisée de façon concomitante. Si la marge thérapeutique de la substance associée est étroite, son utilisation concomitante doit être évitée.

L'éribuline n'inhibe pas les enzymes CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1 aux concentrations cliniques utilisées.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'éribuline chez la femme enceinte. L'éribuline est embryotoxique, fœtotoxique et tératogène chez le rat. HALAVEN ne doit pas être utilisé pendant la

grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne le justifie et après évaluation minutieuse du bénéfice pour la mère et du risque pour le fœtus.

Les femmes en âge de procréer doivent être informées d'éviter toute grossesse pendant qu'elles ou leur partenaire reçoivent HALAVEN et doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion d'HALAVEN ou de ses métabolites dans le lait maternel chez l'homme ou l'animal. On ne peut exclure un risque chez le nourrisson ou l'enfant en bas-âge et par conséquent HALAVEN ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Une toxicité testiculaire a été observée chez le rat et le chien (voir rubrique 5.3). Avant traitement, les patients de sexe masculin doivent se renseigner sur les modalités de conservation du sperme en raison du risque de stérilité irréversible due au traitement par HALAVEN.

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

HALAVEN peut provoquer des effets indésirables tels que fatigue et sensations vertigineuses pouvant avoir une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire ni utiliser de machines s'ils se sentent fatigués ou s'ils présentent des sensations vertigineuses.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'éribuline sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Le tableau indique les taux d'incidence des effets indésirables observés chez 827 patientes atteintes d'un cancer du sein et ayant reçu la dose recommandée dans deux essais de phase II et un essai de phase III. Les catégories de fréquences sont définies ainsi : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence décroissante. Les fréquences réelles sont indiquées lorsque des effets de grade 3 ou 4 se sont produits à une fréquence $\geq 1\ %$.

Classe de système d'organe	Effets indésirables - tous les grades		Effets de grade 3 et 4 $\geq 1\ %$ Fréquence %
	Très fréquent (Fréquence %)	Fréquent (Fréquence %)	
Infections et infestations		Infection urinaire Candidose orale Infection des voies respiratoires supérieures Rhinopharyngite Rhinite	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (54,5 %) Leucopénie (22,1 %) Anémie (20,3 %)	Neutropénie fébrile (4,7 %) Thrombopénie Lymphopénie	Neutropénie 48,3 % Leucopénie 14 % Neutropénie fébrile 4,6 % ^a Anémie 1,4 %

Classe de système d'organe	Effets indésirables - tous les grades		Effets de grade 3 et 4 ≥ 1 % Fréquence %
	Très fréquent (Fréquence %)	Fréquent (Fréquence %)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Hypokaliémie Hypomagnésémie Déshydratation Hyperglycémie Hypophosphatémie	
Affections psychiatriques		Insomnie Dépression	
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique ^b (32,0 %) Céphalées	Dysgueusie Sensation vertigineuse Hypoesthésie Léthargie Neurotoxicité	Neuropathie périphérique ^b 6,9 %
Affections oculaires		Larmoiement excessif Conjonctivite	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige	
Affections cardiaques		Tachycardie	
Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée Toux Douleur oropharyngée Epistaxis Rhinorrhée	
Affections gastro-intestinales	Nausées (35,1 %) Constipation Diarrhée Vomissements	Douleur abdominale Stomatite Sécheresse buccale Dyspepsie Reflux gastro-œsophagien Ulcération buccale Distension abdominale	Nausées 1,1 % ^c
Affections hépatobiliaires		Elévation des alanine-aminotransférases (3,0 %) Elévation des aspartate-aminotransférases	Elévation des alanine-aminotransférases 1,1 % ^c
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	Eruption cutanée Prurit Affections des ongles Sueurs nocturnes Erythrodysesthésie palmaire et plantaire Sécheresse cutanée Erythème Hyperhydrose	

Classe de système d'organe	Effets indésirables - tous les grades		Effets de grade 3 et 4 ≥ 1 % Fréquence %
	Très fréquent (Fréquence %)	Fréquent (Fréquence %)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies et myalgies	Douleurs des extrémités Spasmes musculaires Douleur musculo-squelettique et douleur thoracique musculo-squelettique Faiblesse musculaire Douleurs osseuses Mal de dos	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue / asthénie (52,8 %) Pyrexie	Inflammation des muqueuses (9,8 %) Œdème périphérique Douleur Frissons Syndrome pseudo-grippal Douleur thoracique	Fatigue / asthénie 8,4 % Inflammation des muqueuses 1,3 % ^c
Investigations		Perte de poids	

^a dont 1 cas de grade 5

^b comprend les termes de neuropathie périphérique, neuropathie périphérique motrice, polyneuropathie, paresthésies, neuropathie périphérique sensitive, neuropathie sensitivomotrice périphérique et neuropathie démyélinisante.

^c aucun grade 4

Dans la même population de patientes atteintes de cancer du sein lors des études cliniques, les effets indésirables suivants, cliniquement significatifs, ont été décrits comme rares (≥ 1/1 000 à < 1/100).

Infections et infestations : Pneumonie, sepsis neutropénique, herpès buccal, zona

Affections de l'oreille et du labyrinthe : Acouphènes

Affections vasculaires : Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire

Affections respiratoires : Pneumopathie interstitielle

Affections hépatobiliaires : Hyperbilirubinémie

Affections de la peau : Angioedème

Affections rénales : Dysurie, hématurie, protéinurie, insuffisance rénale

Effets indésirables sélectionnés

Neutropénie

La neutropénie observée était réversible et non cumulative ; le délai moyen pour atteindre le nadir était de 13 jours et le délai moyen avant résolution d'une neutropénie sévère (< 0,5 x 10⁹/l) était de 8 jours.

Une numération des neutrophiles < 0,5 x 10⁹/l ayant persisté plus de 7 jours s'est produite chez 13 % des patientes atteintes de cancer du sein et traitées par l'éribuline.

Une neutropénie sévère peut être corrigée par l'utilisation de G-CSF ou d'un équivalent à l'appréciation du médecin, conformément aux recommandations. Lors d'une étude de phase III, 18 % des patientes atteintes de cancer du sein et traitées par l'éribuline ont reçu du G-CSF.

La neutropénie a entraîné l'arrêt du traitement chez moins de 1 % des patientes recevant de l'éribuline.

Neuropathie périphérique

Parmi les 827 patientes atteintes de cancer du sein, l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt du traitement par éribuline était la neuropathie périphérique (4 %). Le délai médian d'apparition d'une neuropathie de grade 2 était de 85 jours (après 4 cycles).

L'apparition d'une neuropathie périphérique de grade 3 ou 4 est survenue chez 7 % des patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par l'éribuline. Lors des essais cliniques, le risque d'apparition de nouveaux symptômes ou d'aggravation de ces symptômes était similaire chez les patientes présentant une neuropathie préexistante et chez celles qui entraient dans l'étude sans cette affection.

Chez les patientes présentant une neuropathie périphérique de grade 1 ou 2 préexistante, la fréquence des neuropathies périphériques de grade 3 survenant pendant le traitement était de 10 %.

Populations particulières

Sujets âgés

Lors des études, sur les 1 222 patients traités par éribuline, 244 (20,0 %) étaient âgés de 65 à 75 ans et 66 (5,4 %) avaient plus de 75 ans. Parmi les 827 patientes ayant reçu la dose recommandée d'éribuline lors des études de phase II/III dans le cancer du sein, 121 patientes (14,6 %) étaient âgées de 65 à 75 ans et 17 (2,1 %) étaient âgées de plus de 75 ans. Le profil de sécurité de l'éribuline chez les sujets âgés (> 65 ans) était comparable à celui observé chez les patientes de 65 ans et moins. Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée dans la population de sujets âgés.

Patients insuffisants hépatiques

L'incidence des neutropénies de grade 4 et des neutropénies fébriles était plus forte chez les patients ayant des taux d'ALAT ou ASAT > 3 × ULN. Bien que les données soient limitées, l'incidence des neutropénies de grade 4 et des neutropénies fébriles était également plus forte chez les patients dont la bilirubine était > 1,5 × ULN (voir aussi rubriques 4.2 et 5.2).

4.9 Surdosage

Dans un cas de surdosage, le sujet a reçu par erreur 8,6 mg d'éribuline mésylate (environ 4 fois la dose prévue) et a présenté par la suite une réaction d'hypersensibilité (grade 3) et une neutropénie (grade 3) à J7. Les deux réactions se sont résolues après traitement symptomatique.

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage à l'éribuline. En cas de surdosage, une surveillance étroite du patient s'impose. La prise en charge du surdosage doit comprendre des interventions médicales pour traiter les manifestations cliniques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, code ATC : L01XX41

HALAVEN (éribuline mésylate) est un inhibiteur de la dynamique des microtubules n'appartenant pas à la famille des taxanes, mais à la classe des agents antinéoplasiques de type halichondrine. L'éribuline mésylate est un analogue de synthèse à structure simplifiée de l'halichondrine B, une substance isolée de l'éponge marine *Halichondria okadai*.

L'éribuline inhibe la phase de croissance des microtubules sans altérer la phase de raccourcissement et piège la tubuline dans des agrégats non productifs. L'éribuline exerce ses effets par un mécanisme antimitotique au niveau de la tubuline, ce qui entraîne le blocage de la phase G₂/M du cycle cellulaire, une perturbation des fuseaux mitotiques et finalement la mort cellulaire par apoptose après un blocage mitotique prolongé.

Expérience clinique

L'efficacité de HALAVEN dans le cancer du sein est confirmée par deux études de phase II à un seul bras et une étude de phase III comparative et randomisée.

Les 762 patientes de l'étude pivot de phase III EMBRACE présentaient un cancer du sein avec récurrence locale ou métastatique et ayant reçu au préalable au moins deux protocoles de chimiothérapie comprenant une anthracycline et un taxane (sauf en cas de contre-indication). La maladie des patientes devait avoir progressé dans les 6 mois ayant suivi leur dernier protocole de chimiothérapie. Elles ont été randomisées dans les proportions 2/1 pour recevoir soit HALAVEN à la dose de 1,23 mg/m² (équivalent à 1,4 mg/m² d'éribuline mésylate) aux Jours 1 et 8 d'une cure de 21 jours, administrés en intraveineuse sur 2 à 5 minutes), soit un traitement choisi par le médecin (TCM), défini comme toute monothérapie consistant en une chimiothérapie, un traitement hormonal ou biologique approuvé dans le cancer ; ou un traitement palliatif ou une radiothérapie, reflétant les pratiques locales. Le groupe TCM consistait en une chimiothérapie dans 97 % des cas (26 % vinorelbine, 18 % gemcitabine, 18 % capécitabine, 16 % taxane, 9 % anthracycline, 10 % autre chimiothérapie) ou en une hormonothérapie dans 3 % des cas.

L'étude a atteint le critère de jugement principal avec un résultat de survie globale (SG) meilleur dans le groupe éribuline que dans le groupe TCM (différence statistiquement significative) à 55% des événements. La survie médiane du groupe HALAVEN (médiane : 399 jours/13,1 mois) comparée à celle du groupe TCM (médiane : 324 jours/10,6 mois) a été améliorée de 75 jours/2,5 mois (HR = 0,809, IC à 95 % : 0,660 - 0,991 ; $p = 0,041$).

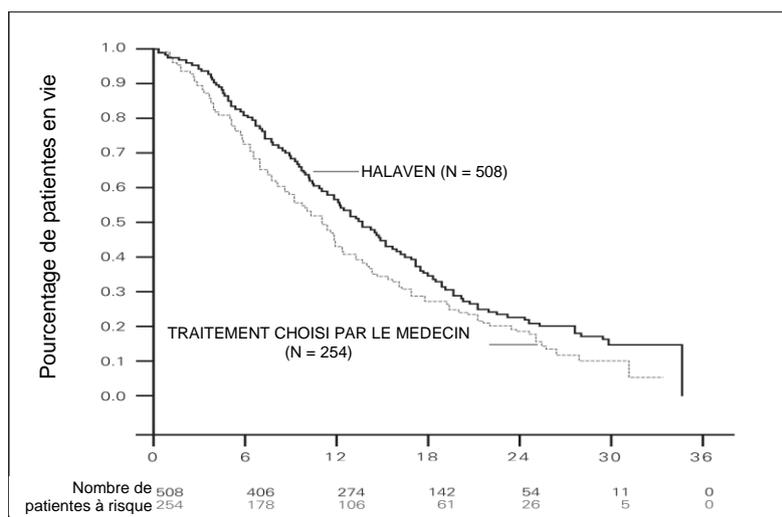
Ce résultat a été confirmé par une analyse de survie globale actualisée, menée à 77 % des événements et la survie médiane du groupe HALAVEN (médiane : 403 jours/13,2 mois) comparée à celle du groupe TCM (médiane : 321 jours/10,5 mois) a été améliorée de 82 jours/2,7 mois (HR = 0,805, IC à 95 % : 0,677 - 0,958, valeur nominale de $p = 0,014$).

Efficacité de HALAVEN comparée à celle du traitement choisi librement par le médecin (TCM) - Analyse de survie actualisée dans la population ITT

Critère d'efficacité	HALAVEN (n = 508)	TCM (n = 254)
Survie globale (SG)		
Nombre des événements	386	203
Médiane	403 jours	321 jours
IC à 95 %	(367 - 438)	(281 - 365)
Rapport des risques instantanés HR (IC à 95 %) ^a	0,805	
(risques proportionnels de Cox)	(0,677 - 0,958)	
Valeur nominale de p (log-rank) ^a	0,014	

^a Stratifié en fonction de la région géographique, du statut HER2/neu et d'un traitement antérieur par la capécitabine.

Analyse de Kaplan-Meier des données actualisées de survie globale (SG) (population ITT)



L'analyse du taux de la survie sans progression (SSP) à la date limite de collecte des données (cut-off) telle que prévue à l'origine est présentée dans le tableau suivant l'examen, en fonction de l'évaluation indépendante et de celle de l'investigateur.

Efficacité de HALAVEN comparée à celle du TCM - Survie sans progression (SSP)

	HALAVEN n = 508	TCM n = 254
Indépendant		
Nombre des événements	357	164
Médiane	113 jours	68 jours
(IC à 95 %)	(101 - 118)	(63 - 103)
Rapport des risques instantanés HR ^a (IC à 95 %)	0,865 (0,714 - 1,048)	
valeur de p ^b (Log rank)	0,137	
Investigateur		
Nombre des événements	429	206
Médiane	110 jours	66 jours
(IC à 95 %)	(100 - 114)	(60 - 79)
Rapport des risques instantanés HR ^a (IC à 95 %)	0,757 (0,638 - 0,900)	
valeur de p ^b (Log rank)	0,002	
^a Pour le rapport des risques instantanés HR (hazard ratio), une valeur inférieure à 1,00 est en faveur de l'éribuline. ^b Stratifié en fonction de la région géographique, du statut HER2/neu et d'un traitement antérieur par la capécitabine.		

Chez les patients avec une réponse évaluable et ayant reçu HALAVEN, le taux de réponse objective selon les critères RECIST était de 12,2 % (IC à 95 % : 9,4 % - 15,5 %) selon l'évaluation indépendante et de 13,2 % (IC à 95 % : 10,3 % - 16,7 %) selon l'évaluation de l'investigateur. La durée médiane de la réponse dans cette population selon l'évaluation indépendante était de 128 jours (IC à 95 % : 116 - 152 jours) (4,2 mois).

L'effet positif sur la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) a été observé dans les groupes de patients réfractaires et non réfractaires aux taxanes. Dans l'actualisation de l'OS, le HR de l'éribuline versus TCM était de 0,90 (IC à 95 % : 0,71 - 1,14) en faveur de l'éribuline pour les patients réfractaires aux taxanes et de 0,73 (IC à 95 % : 0,56 - 0,96) pour les patients non réfractaires aux

taxanes. Dans l'analyse de la PFS reposant sur l'évaluation par l'investigateur (d'après la date limite de collecte des données telle que prévue à l'origine), le HR était de 0,77 (IC à 95 % : 0,61 - 0,97) pour les patients réfractaires aux taxanes et de 0,76 (IC à 95 % : 0,58 - 0,99) pour les patients non réfractaires aux taxanes.

L'effet positif sur l'OS a été observé à la fois chez les patientes n'ayant jamais reçu de capécitabine et chez celles qui avaient déjà été traitées. L'analyse de l'OS actualisée a montré un bénéfice sur la survie pour le groupe éribuline par rapport au groupe TCM aussi bien chez les patients ayant été traités au préalable par la capécitabine avec un HR de 0,787 (IC à 95 % : 0,645 - 0,961) que pour les patients n'ayant jamais reçu de capécitabine avec un HR correspondant de 0,865 (IC à 95 % : 0,606 - 1,233). L'analyse de la PFS à la date du cut-off initial, reposant sur l'évaluation par l'investigateur a également montré un effet positif dans le groupe de patients ayant été traités au préalable par la capécitabine, avec un HR de 0,68 (0,56 - 0,83). Dans le groupe n'ayant jamais été traité par la capécitabine, le HR correspondant était de 1,03 (0,73 - 1,45).

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'éribuline dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de cancer du sein.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

La pharmacocinétique de l'éribuline est caractérisée par une phase de distribution rapide suivie d'une phase d'élimination prolongée, avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 40 h. Elle a un grand volume de distribution (moyennes comprise entre 43 et 114 l/m²).

L'éribuline est peu liée aux protéines plasmatiques. La liaison de l'éribuline (100-1000 ng/ml) aux protéines plasmatiques était comprise entre 49 % et 65 % dans le plasma humain.

Métabolisme

L'éribuline sous forme inchangée constituait la principale espèce circulante dans le plasma après administration de ¹⁴C-éribuline à des patients. Les concentrations des métabolites représentaient < 0,6 % de la molécule mère, confirmant qu'il n'existe pas de métabolites humains majeurs de l'éribuline.

Élimination

La clairance de l'éribuline est faible (moyennes comprise entre 1,16 et 2,42 l/h/m²). Aucune accumulation significative d'éribuline n'a été observée avec une administration hebdomadaire. Pour des doses comprise entre 0,25 et 4,0 mg/m², les propriétés pharmacocinétiques ne sont ni dose-dépendantes ni temps-dépendantes.

L'éribuline est éliminée essentiellement par excrétion biliaire. La protéine de transport intervenant dans l'excrétion n'est pas connue actuellement. Les études précliniques indiquent que l'éribuline est transportée par la Pgp. Cependant, on ne sait pas si la Pgp participe à l'excrétion biliaire de l'éribuline.

Après administration de ¹⁴C-éribuline à des patients, environ 82 % de la dose étaient éliminés dans les fèces et 9 % dans l'urine, ce qui indique que la clairance rénale ne constitue pas une voie importante d'élimination de l'éribuline.

L'éribuline sous forme inchangée représentait l'essentiel de la radioactivité totale présente dans les fèces et dans l'urine.

Insuffisance hépatique

Une étude a évalué la PK de l'éribuline chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A ; n = 7) et modérée (Child-Pugh B ; n = 4) en raison de métastases hépatiques. Comparée à celle observée chez les patients dont la fonction hépatique est normale (n = 6), l'exposition à l'éribuline a augmenté de 1,8 fois et de 3 fois respectivement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée. L'administration de HALAVEN à une dose de 0,97 mg/m² à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère et de 0,62 mg/m² à des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée a donné lieu à une exposition à l'éribuline quelque peu accrue par rapport à celle observée à la dose de 1,23 mg/m² administrée à des patients dont la fonction hépatique est normale. HALAVEN n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C) Aucune étude n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique due à une cirrhose. Voir rubrique 4.2 pour les recommandations posologiques.

Insuffisance rénale

Une étude menée chez des patients présentant une atteinte rénale à différents degrés a montré que l'exposition à l'éribuline chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre ≥ 40 et 59 ml/min, n = 6) a été comparable à celle observée chez les patients présentant une fonction rénale normale tandis que l'exposition a été augmentée de 75 % chez les patients présentant une insuffisance grave (clairance de la créatinine < 40 ml/min, n = 4) Voir rubrique 4.2 pour les recommandations posologiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'éribuline ne s'est pas révélée mutagène lors des tests *in vitro* de mutation bactérienne inverse (test d'Ames). Les résultats des tests de mutagenèse sur le lymphome de souris étaient positifs pour l'éribuline, qui s'est avérée clastogène dans le test du micronoyau chez le rat *in vivo*.

Aucune étude du pouvoir cancérogène n'a été menée avec l'éribuline.

Aucune étude de fertilité n'a été menée avec l'éribuline, mais d'après les résultats précliniques obtenus lors d'études à doses répétées où une toxicité pour les testicules a été observée à la fois chez le rat (hypocellularité de l'épithélium séminifère avec hypospermie/aspermie) et chez le chien, le traitement par éribuline pourrait altérer la fertilité masculine.

Une étude sur le développement embryo-fœtal menée chez le rat a confirmé la toxicité sur le développement et le pouvoir tératogène de l'éribuline mésylate. Des rates gravides ont été traitées à des doses de 0,01, 0,03, 0,1 et 0,15 mg/kg aux jours 8, 10 et 12 de gestation. On a observé une augmentation du nombre de résorptions et une diminution du poids fœtal, proportionnelles à la dose, à des doses $\geq 0,1$ mg/kg et une augmentation de l'incidence des malformations (absence de mâchoire inférieure, de langue, d'estomac et de rate) à la dose de 0,15 mg/kg.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ethanol anhydre

Eau pour préparations injectables

Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)

Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons avant ouverture

4 ans.

Conservation après ouverture

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture ne prévienne le risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et durées de conservation après ouverture sont de la responsabilité de l'utilisateur.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, HALAVEN sous forme de solution non diluée dans une seringue ne doit normalement pas être conservé plus de 4 heures à 25°C et à la lumière ambiante ou 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

Les solutions diluées de HALAVEN (0,018 mg/ml à 0,18 mg/ml dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %)) ne doivent pas être conservées plus de 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce produit ne nécessite pas de condition particulière de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué après ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 5 ml en verre de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc butyle, enduit de téflon et recouvert d'un opercule détachable en aluminium, contenant 2 ml de solution.

Les conditionnements sont des boîtes de 1 ou de 6 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

HALAVEN est un médicament anticancéreux cytotoxique et, comme les autres composés toxiques, il doit être manipulé avec prudence. Il est recommandé de porter des gants, des lunettes de laboratoire et un vêtement protecteur. En cas de contact de la solution avec la peau, laver immédiatement et abondamment la peau à l'eau savonneuse. En cas de contact avec les muqueuses, celles-ci doivent être rincées abondamment à l'eau. HALAVEN ne doit être préparé et administré que par un personnel convenablement formé à la manipulation des cytotoxiques. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler HALAVEN.

HALAVEN peut être dilué jusqu'à 100 ml avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) en respectant les règles d'asepsie. Il ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments et ne doit pas être dilué dans une solution de glucose à 5 % pour perfusion.

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

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

Eisai Europe Ltd
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Royaume-Uni

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Eisai Manufacturing Ltd.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Herts AL10 9SN
Royaume-Uni

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet

• AUTRES CONDITIONS

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 1.2 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte externe

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HALAVEN 0,44 mg/ml solution injectable
Eribuline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 2 ml contient 0,88 mg d'éribuline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ethanol anhydre
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique
Hydroxyde de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon de 2 ml
6 flacons de 2 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE PRODUIT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

CYTOTOXIQUE
.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eisai Europe Ltd
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Royaume-Uni

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

EU/0/00/000/001 1 flacon
EU/0/00/000/002 6 flacons

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

HALAVEN 0,44 mg/ml injectable
Eribuline
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITES

2 ml
Chaque flacon contient 0,88 mg d'éribuline dans 2 ml.

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

HALAVEN 0,44 mg/ml solution injectable Eribuline

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que HALAVEN et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser HALAVEN
3. Comment utiliser HALAVEN
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver HALAVEN
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE HALAVEN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

HALAVEN est un médicament anticancéreux qui agit en arrêtant la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses.

Il est utilisé pour le cancer du sein localement avancé ou métastatique (le cancer du sein s'est disséminé en dehors de la tumeur d'origine) quand au moins deux autres traitements ont été essayés et qu'ils ont perdu leur efficacité.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER HALAVEN

N'utilisez jamais HALAVEN

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'éribuline mésylate ou à l'un des autres composants contenus dans HALAVEN,
- si vous allaitez.

Faites attention avec HALAVEN

- si vous avez des problèmes au foie,
- si vous avez de la fièvre ou une infection,
- si vous présentez des engourdissements, des sensations de fourmillements ou de picotements, une sensibilité au toucher ou une faiblesse musculaire.
- si vous avez des problèmes cardiaques

Si vous êtes dans l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin qui pourra décider d'arrêter le traitement ou de réduire la dose.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris des compléments alimentaires à base de plantes et des médicaments obtenus sans ordonnance, parlez-en à votre médecin.

Grossesse et allaitement

HALAVEN peut provoquer de graves malformations congénitales et ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte à moins que cela ne soit considéré comme absolument nécessaire après une évaluation minutieuse de tous les risques pour vous et le bébé. Il peut également entraîner des problèmes ultérieurs de fécondité, irréversibles, chez les hommes qui le prennent et ils doivent en discuter avec leur médecin avant de commencer le traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement par HALAVEN.

HALAVEN ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement à cause des risques possibles pour l'enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

HALAVEN peut provoquer des effets indésirables tels que fatigue (très fréquent) et sensations vertigineuses (fréquent). Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines si vous vous sentez fatigué ou si vous avez des vertiges.

Informations importantes concernant certains composants de HALAVEN

Ce médicament contient de petites quantités d'éthanol (alcool), moins de 100 mg par flacon.

3. COMMENT UTILISER HALAVEN

HALAVEN vous sera administré par un médecin ou une infirmière en injection dans une veine sur une durée de 2 à 5 minutes. La dose que vous recevrez est fonction de votre surface corporelle (exprimée en mètres carrés ou m²) et calculée à partir de votre poids et de votre taille. La posologie habituelle de HALAVEN est de 1,23 mg/m², mais elle peut être ajustée par votre médecin en fonction des résultats de vos analyses de sang ou d'autres facteurs.

A quelle fréquence recevrez-vous HALAVEN ?

HALAVEN est généralement administré à J1 et J8 de chaque cure de 21 jours. Votre médecin déterminera le nombre de cycles de traitement que vous devez recevoir. En fonction des résultats de vos analyses de sang, le médecin peut décider de différer l'administration du médicament jusqu'à ce que les analyses de sang soient à nouveau normales. Le médecin peut alors ensuite décider de réduire la dose que vous recevez.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, HALAVEN peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets secondaires très fréquents (décrits chez au moins 1 patient sur 10) :

- Diminution du nombre des globules blancs ou des globules rouges,
- Fatigue ou faiblesse,

- Nausées, vomissements, constipation, diarrhée,
- Sensations d'engourdissements, de fourmillements ou de picotements,
- Fièvre,
- Perte de l'appétit,
- Douleurs dans les articulations et les muscles,
- Maux de tête,
- Perte de cheveux.

Effets secondaires fréquents (décrits chez au moins 1 patient sur 100) :

- Diminution du nombre de plaquettes (ce qui peut entraîner l'apparition de bleus et allonger le temps nécessaire pour arrêter les saignements),
- Infection avec fièvre, frissons,
- Battements du cœur rapides, bouffées de chaleur,
- Vertige, sensation vertigineuse,
- Larmoiement excessif, conjonctivite (rougeur et douleur de la surface de l'œil), saignements du nez,
- Déshydratation, sécheresse de la bouche, lésions dans la bouche, candidose buccale (muguet), indigestion, brûlures d'estomac, douleur abdominale ou ballonnement,
- Gonflement des tissus mous, douleurs (notamment dans la poitrine, au dos et aux os), spasme ou faiblesse musculaire,
- Infections buccales, respiratoires ou urinaires, symptômes du rhume des foins,
- Angine, nez rouge, irrité ou qui coule, symptômes grippaux
- Anomalies des analyses explorant la fonction du foie, Anomalie du taux de sucre, de phosphate de potassium, de magnésium, dans le sang
- Perte de poids,
- Difficultés d'endormissement, dépression, modification du goût,
- Difficultés à respirer, toux, mal à la gorge,
- Eruption cutanée, démangeaisons, gonflement et engourdissement des pieds et des mains, problèmes aux ongles, peau sèche ou rouge.
- Transpiration excessive (y compris sueur nocturne)

Effets indésirables rares (décrits chez moins de 1 patient sur 100) :

- Infections graves avec septicémie, boutons de fièvre, zona
- Bourdonnements d'oreilles
- Caillots de sang
- Pneumonie
- Taux élevé de bilirubine dans le sang
- Gonflement localisé de la peau
- Insuffisance rénale, sang ou protéines dans les urines, miction douloureuse

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER HALAVEN

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser HALAVEN après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ce produit ne nécessite pas de condition particulière de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient HALAVEN

- La substance active est l'éribuline. Chaque flacon de 2 ml contient 0.88 mg d'éribuline.
- Les autres composants sont l'éthanol, l'eau pour préparations injectables, avec éventuellement la présence d'acide chlorhydrique et d'hydroxyde de sodium en très petites quantités.

Qu'est-ce que HALAVEN et contenu de l'emballage extérieur

HALAVEN est une solution injectable aqueuse, limpide et incolore, présentée dans des flacons en verre contenant 2 ml de solution. Chaque boîte contient 1 ou 6 flacons.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Royaume-Uni

+44 (0) 20 7538 7075

+44 (0) 800 001 4612

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 735 45 34

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 735 45 34
(Belgique/Belgien)

България

Eisai Ltd.
Тел.: + 359 2 810 39 96

Magyarország

Eisai GesmbH
Tel.: + 36 1 230 43 20

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: + 420 242 485 839

Malta

Associated Drug Company Ltd.
Tel: + 356 2124 2751

Danmark

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Nederland

Eisai B.V.
Tél/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Deutschland

Eisai GesmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Eesti

Eisai Ltd.
Tel: +44(0)20 7538 7075
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Eisai Farmacéutica, S.A.
Tel: + (34) 91 455 94 55

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0)8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 5181401

Κύπρος

Eisai Ltd.
Τηλ: +44 (0)20 7538 7075
(Ηνωμένο Βασίλειο)

Latvija

Eisai Ltd.
Tel: +44 (0)20 7538 7075
(Anglija)

Lietuva

Eisai Ltd.
Tel. +44 (0)20 7538 7075
(Jungtinė Karalystė)

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska

Eisai Ltd.
Tel.: +44 (0)20 7538 7075
(Wielka Brytania)

Portugal

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România

Eisai Ltd.
Tel: +40 21 301 7469

Slovenija

Eisai Ltd.
Tel: + 386 (0) 1 426 7015

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 845 676 1400

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

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