

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

HALAVEN 0,44 mg/mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL contient du mésilate d'éribuline équivalent à 0,44 mg d'éribuline.

Chaque flacon de 2 mL contient du mésilate d'éribuline équivalent à 0,88 mg d'éribuline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injectable).

Solution aqueuse limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

HALAVEN est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé (voir rubrique 5.1). Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements.

HALAVEN est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un liposarcome non résecable ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

HALAVEN ne doit être prescrit que par un médecin qualifié, expérimenté dans l'utilisation appropriée de médicaments anticancéreux. Il ne doit être administré que par un professionnel de santé disposant des qualifications appropriées.

Posologie

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

Remarque :

Dans l'Union européenne, la dose recommandée fait référence à la substance active sous forme de base (éribuline). Le calcul de la dose individuelle à administrer à une patiente doit être basé sur le dosage de la solution prête à l'emploi qui contient 0,44 mg/mL d'éribuline et sur la recommandation posologique de 1,23 mg/m². Les recommandations pour la diminution de la dose présentées ci-dessous sont également exprimées en dose d'éribuline à administrer sur la base du dosage de la solution prête à l'emploi.

Dans les études pivots, les publications des études et dans certaines autres régions, par exemple les États-Unis et la Suisse, la dose recommandée est basée sur la forme sel (mésilate d'éribuline).

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

Doses différées durant le traitement

À J1 ou J8, l'administration de HALAVEN doit être différée dans les cas suivants :

- Nombre absolu de neutrophiles (PNN) $< 1 \times 10^9/l$.
- Plaquettes $< 75 \times 10^9/l$.
- 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 d'éribuline recommandée
Hématologique :	
PNN $< 0,5 \times 10^9/l$ persistant plus de 7 jours	0,97 mg/m ²
PNN $< 1 \times 10^9/l$ compliquée par de la fièvre ou une infection	
Plaquettes $< 25 \times 10^9/l$, thrombopénie	
Plaquettes $< 50 \times 10^9/l$, 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

La dose d'éribuline ne doit pas être ré-augmentée après avoir 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

L'exposition à l'éribuline peut être augmentée chez certains patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min) pour qui une réduction de la dose peut être

nécessaire. La prudence et une surveillance étroite sont recommandées chez tous les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

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'existe pas d'utilisation justifiée de HALAVEN dans la population pédiatrique dans l'indication de cancer du sein.

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de HALAVEN dans la population pédiatrique dans l'indication de sarcome des tissus mous (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

HALAVEN doit être administré par voie intraveineuse. 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 mésilate 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 mentionnés à la rubrique 6.1.
- Allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hématologie

Les effets de myélosuppression 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 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.

L'incidence des neutropénies de grade 4 et des neutropénies fébriles était plus élevée chez les patients dont les taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). 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 $> 1,5 \times$ LSN.

Des cas fatals de neutropénie fébrile, de sepsis neutropénique, de sepsis et de choc septique ont été rapportés.

Une neutropénie sévère peut être corrigée par l'utilisation de facteur de croissance granulocytaire (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 en ouvert non contrôlée portant sur l'ECG de 26 patients, un allongement du QT a été observé le 8^e jour indépendamment des concentrations d'éribuline, sans allongement du QT le 1^{er} jour. Une surveillance ECG est recommandée chez les patients commençant un traitement par HALAVEN lorsqu'ils présentent une insuffisance cardiaque congestive, une bradyarythmie, des troubles électrolytiques ou lorsqu'ils sont traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, y compris les anti-arythmiques de classes Ia et III. L'hypokaliémie, l'hypocalcémie ou 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 régulièrement pendant la durée du traitement. L'éribuline doit être évitée chez les patients présentant un syndrome de QT long congénital.

Excipients

Ce médicament contient de petites quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 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'éribuline n'est pas un substrat des transporteurs BCRP (protéine de résistance du cancer du sein), OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 (transporteurs d'anions organiques), MRP2, MRP4 (protéine de résistance multiple aux médicaments) et BESP (pompe d'exportation des sels biliaires).

Une interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 n'est pas attendue. L'exposition à l'éribuline (ASC et C_{max}) n'a pas été altérée par le kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P_{gp}) et par la rifampicine, un inducteur du CYP3A4.

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

Les données *in vitro* indiquent que l'éribuline est un inhibiteur faible du CYP3A4, une enzyme importante pour le métabolisme des médicaments. Aucune donnée *in vivo* n'est disponible. La prudence doit être de mise et il est recommandé de surveiller l'apparition d'événements indésirables en cas d'utilisation concomitante de médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont éliminés essentiellement par la voie métabolique du CYP3A4 (par exemple alfentanil, ciclosporine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus).

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

Aux concentrations cliniques utilisées, l'éribuline n'a pas inhibé l'activité des transporteurs BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 et OATP1B3.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'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 justifie le traitement avec l'éribuline 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

On ne sait pas si l'éribuline/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'homme ou l'animal. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu, 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

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables liés à HALAVEN les plus fréquemment rapportés sont une aplasie médullaire se manifestant par une neutropénie, une leucopénie, une anémie, une thrombopénie et des infections associées. L'apparition ou l'aggravation d'une neuropathie périphérique préexistante a également été rapportée. Les toxicités gastro-intestinales, se manifestant par une anorexie, des nausées, des vomissements, une diarrhée, une constipation et une stomatite, sont des effets indésirables décrits. Les autres effets indésirables sont notamment : fatigue, alopecie, élévation des enzymes hépatiques, sepsis, et syndrome de douleur musculo-squelettique.

Liste tabulée des effets indésirables

Sauf indication contraire, le tableau indique les taux d'incidence des effets indésirables observés chez les patients atteints d'un cancer du sein ou d'un sarcome des tissus mous et ayant reçu la dose recommandée dans les essais de phase II et 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 ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence décroissante. Lorsque des effets de grade 3 ou 4 se sont produits, les fréquences réelles totales et celles des effets de grade 3 ou 4 sont indiquées.

Classe de système d'organe	Effets indésirables - tous les grades			
	Très fréquent (Fréquence %)	Fréquent (Fréquence %)	Peu fréquent (Fréquence %)	Rare ou fréquence indéterminée
Infections et infestations		Infection urinaire (8,5 %) (G3/4 : 0,7 %) Pneumonie (1,6 %) (G3/4 : 1,0 %) Candidose orale Herpès buccal Infection des voies respiratoires supérieures Rhinopharyngite Rhinite Zona	Sepsis (0,5 %) (G3/4 : 0,54 %) ^a Sepsis neutropénique (0,2 %) (G3/4 : 0,2 %) ^a Choc septique (0,2 %) (G3/4 : 0,2 %) ^a	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (53,6 %) (G3/4 : 46,0 %) Leucopénie (27,9 %) (G3/4 : 17,0 %) Anémie (21,8%) (G3/4 : 3,0 %)	Lymphopénie (5,7 %) (G3/4 : 2,1 %) Neutropénie fébrile (4,5 %) (G3/4 : 4,4 %) ^a Thrombopénie (4,2 %) (G3/4 : 0,7 %)		*Coagulation intravasculaire disséminée ^b
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit (22,5 %) (G3/4 : 0,7 %) ^d	Hypokaliémie (6,8 %) (G3/4 : 2,0 %) Hypomagnésémie (2,8 %) (G3/4 : 0,3 %) Déshydratation (2,8 %) (G3/4 : 0,5 %) ^d Hyperglycémie Hypophosphatémie Hypocalcémie		
Affections psychiatriques		Insomnie Dépression		
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique ^c (35,9 %) (G3/4 : 7,3 %) Céphalées (17,5 %) (G3/4 : 0,7 %)	Dysgueusie Sensation vertigineuse (9,0 %) (G3/4 : 0,4 %) ^d Hypoesthésie Léthargie Neurotoxicité		
Affections oculaires		Larmoiement excessif (5,8 %) (G3/4 : 0,1 %) ^d Conjonctivite		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige Acouphènes		
Affections cardiaques		Tachycardie		
Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices Embolie pulmonaire (1,3 %) (G3/4 : 1,1 %) ^a	Thrombose veineuse profonde	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée (15,2 %) ^a (G3/4 : 3,5 %) ^a Toux (15,0 %) (G3/4 : 0,5 %) ^d	Douleur oropharyngée Épistaxis Rhinorrhée	Pneumopathie interstitielle diffuse (0,2 %) (G3/4 : 0,1 %)	

Classe de système d'organe	Effets indésirables - tous les grades			
	Très fréquent (Fréquence %)	Fréquent (Fréquence %)	Peu fréquent (Fréquence %)	Rare ou fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Nausées (35,7 %) (G3/4 : 1,1 %) ^d Constipation (22,3 %) (G3/4 : 0,7 %) ^d Diarrhée (18,7 %) (G3/4 : 0,8 %) ^d Vomissements (18,1 %) (G3/4 : 1,0 %) ^d	Douleur abdominale Stomatite (11,1 %) (G3/4 : 1,0 %) ^d Sécheresse buccale Dyspepsie (6,5 %) (G3/4 : 0,3 %) ^d Reflux gastro-œsophagien Distension abdominale	Ulcération buccale Pancréatite	
Affections hépatobiliaires		Élévation des aspartate aminotransférases (7,7 %) (G3/4 : 1,4 %) ^d Élévation des alanine aminotransférases (7,6 %) (G3/4 : 1,9 %) ^d Élévation des gamma-glutamyltransférases (1,7 %) (G3/4 : 0,9 %) ^d Hyperbilirubinémie (1,4 %) (G3/4 : 0,4 %) ^d	Hépatotoxicité (0,8 %) (G3/4 : 0,6 %) ^d	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	Rash (4,9 %) (G3/4 : 0,1 %) ^d Prurit (3,9 %) (G3/4 : 0,1 %) ^d Affections des ongles Sueurs nocturnes Sécheresse cutanée Érythème Hyperhidrose Érythrodysesthésie palmo-plantaire (1,0 %) (G3/4 : 0,1 %) ^d	Angioœdème	**Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique ^b
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies et myalgies (20,4 %) (G3/4 : 1,0 %) ^d Dorsalgies (12,8 %) (G3/4 : 1,5 %) ^d Douleurs dans les extrémités (10,0 %) (G3/4 : 0,7 %) ^d	Douleurs osseuses (6,7 %) (G3/4 : 1,2 %) ^d Spasmes musculaires (5,3 %) (G3/4 : 0,1 %) ^d Douleur musculo-squelettique Douleur thoracique musculo-squelettique Faiblesse musculaire		
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie	Hématurie Protéinurie Défaillance rénale	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue / asthénie (53,2 %) (G3/4 : 7,7 %) ^d Pyrexie (21,8 %) (G3/4 : 0,7 %) ^d	Inflammation des muqueuses (6,4 %) (G3/4 : 0,9 %) ^d Œdème périphérique Douleur Frissons Douleur thoracique Syndrome pseudo-grippal		
Investigations	Perte de poids (11,4 %) (G3/4 : 0,4 %) ^d			

^a Inclut les événements de grade 5.

^b Notifications spontanées.

- c Comprend les termes de neuropathie périphérique, neuropathie périphérique motrice, polyneuropathie, paresthésies, neuropathie périphérique sensitive, neuropathie sensitivomotrice périphérique et neuropathie démyélinisante.
- d Aucun événement de grade 4.
- * Rare.
- ** Fréquence indéterminée.

Globalement, les profils de sécurité dans les populations de patients atteints d'un cancer du sein ou d'un sarcome des tissus mous étaient comparables.

Description d'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 ($< 0,5 \times 10^9/l$) était de 8 jours. Une numération des neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$ ayant persisté plus de 7 jours s'est produite chez 13 % des patientes atteintes de cancer du sein et traitées par l'éribuline dans l'étude EMBRACE.

Une neutropénie a été rapportée comme événement indésirable apparu sous traitement (EIAT) chez 151/404 patients de la population atteinte de sarcomes (tous grades : 37,4 %) par rapport à 902/1 559 patientes de la population atteinte d'un cancer du sein (tous grades : 57,9 %). Les fréquences d'EIAT et d'anomalies des taux de neutrophiles combinées étaient respectivement de 307/404 (76,0 %) et 1 314/1 559 (84,3 %). La durée médiane de traitement était de 12,0 semaines chez les patients atteints d'un sarcome et de 15,9 semaines chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Des cas fatals de neutropénie fébrile, de sepsis neutropénique, de sepsis et de choc septique ont été rapportés. Chez les 1 963 patients atteints d'un cancer du sein ou d'un sarcome des tissus mous ayant reçu l'éribuline à la dose recommandée dans les études cliniques, il a été rapporté un événement de sepsis neutropénique (0,1 %) et de neutropénie fébrile (0,1 %), chacun d'issue fatale. Il y a eu de plus trois événements fatals de sepsis (0,2 %) et un de choc septique (0,1 %).

Une neutropénie sévère peut être corrigée par l'utilisation de G-CSF ou d'un équivalent à l'appréciation du médecin, conformément aux recommandations. Dans les deux études de phase III menées dans le cancer du sein (études 305 et 301 respectivement), 18 % et 13 % des patientes traitées par l'éribuline ont reçu du G-CSF. Dans l'étude de phase III menée dans les sarcomes (étude 309), 26 % des patients traités par l'éribuline ont reçu du G-CSF.

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

Coagulation intravasculaire disséminée

Des cas de coagulation intravasculaire disséminée ont été rapportés, généralement en association avec une neutropénie et/ou un sepsis.

Neuropathie périphérique

Parmi les 1 559 patientes atteintes de cancer du sein, l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt du traitement par l'éribuline était la neuropathie périphérique (3,4 %). Le délai médian d'apparition d'une neuropathie de grade 2 était de 12,6 semaines (après 4 cycles). Sur les 404 patients atteints d'un sarcome, deux patients ont arrêté le traitement par l'éribuline en raison d'une neuropathie périphérique. Le délai médian d'apparition d'une neuropathie périphérique de grade 2 était de 18,4 semaines.

L'apparition d'une neuropathie périphérique de grade 3 ou 4 est survenue chez 7,4 % des patientes atteintes d'un cancer du sein et 3,5 % des patients atteints d'un sarcome. 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 entraînent dans l'étude sans cette affection.

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein présentant une neuropathie périphérique de grade 1 ou 2 préexistante, la fréquence des neuropathies périphériques de grade 3 survenant pendant le traitement était de 14 %.

Hépatotoxicité

Des augmentations des taux d'enzymes hépatiques ont été observées après l'instauration du traitement par l'éribuline chez certaines patientes qui avaient des taux normaux ou anormaux avant le traitement.

Ces élévations ont semblé survenir en début de traitement par l'éribuline, pendant le cycle 1 ou 2 chez la majorité de ces patientes, et bien qu'elles soient considérées comme étant probablement un phénomène d'adaptation par le foie au traitement par l'éribuline et non un signe de toxicité hépatique chez la plupart des patientes, une hépatotoxicité a également été rapportée.

Populations particulières

Sujets âgés

Lors des études, sur les 1 559 patientes atteintes de cancer du sein et traitées à la dose recommandée d'éribuline, 283 (18,2%) étaient âgées de 65 ans et plus. Dans la population de 404 patients atteints d'un sarcome, 90 patients (22,3 %) traités par l'éribuline étaient âgés de 65 ans et plus. Le profil de sécurité de l'éribuline chez les sujets âgés (≥ 65 ans) était comparable à celui observé chez les patients de 65 ans et moins, à l'exception de l'asthénie/fatigue, dont l'incidence tendait à augmenter avec l'âge. 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 $> 3 \times$ LSN. 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 $> 1,5 \times$ LSN (voir aussi rubriques 4.2 et 5.2).

Population pédiatrique

Trois études en ouvert, les études 113, 213 et 223, ont été menées chez des patients pédiatriques présentant des tumeurs solides et des lymphomes réfractaires ou récidivants, mais excluant les tumeurs du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 5.1).

Le profil de sécurité de l'éribuline en monothérapie a été évalué chez 43 patients pédiatriques ayant reçu jusqu'à $1,58 \text{ mg/m}^2$ à J1 et J8 d'un cycle de 21 jours (études 113 et 223). Le profil de sécurité de l'éribuline en association avec l'irinotécan a également été évalué chez 40 patients pédiatriques ayant reçu $1,23 \text{ mg/m}^2$ d'éribuline à J1 et J8 et 20 ou 40 mg/m^2 d'irinotécan de J1 à J5 d'un cycle de 21 jours, ou 100 ou 125 mg/m^2 à J1 et J8 d'un cycle de 21 jours (étude 213).

Dans l'étude 113 (phase 1), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la diminution du nombre de globules blancs, la diminution du nombre de lymphocytes, l'anémie et la diminution du nombre de neutrophiles.

Dans l'étude 213 (phase 1/2), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la neutropénie (phase 1), la diarrhée et la diminution du nombre de neutrophiles (phase 2).

Dans l'étude 223 (phase 2), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la diminution du nombre de neutrophiles, l'anémie et la diminution du nombre de globules blancs.

Le profil de sécurité de l'éribuline en monothérapie ou en association avec le chlorhydrate d'irinotécan dans cette population pédiatrique était cohérent avec le profil de sécurité connu de chaque médicament à l'étude dans la population adulte.

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 – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans un cas de surdosage, le sujet a reçu par erreur $7,6 \text{ mg}$ d'éribuline (environ 4 fois la dose prévue) et a présenté par la suite une réaction d'hypersensibilité (grade 3) à J3 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XX41

L'éribuline mésilate est un inhibiteur de la dynamique des microtubules appartenant à la classe des agents antinéoplasiques de type halichondrine. L'éribuline mésilate 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 et irréversible.

Efficacité clinique

Cancer du sein

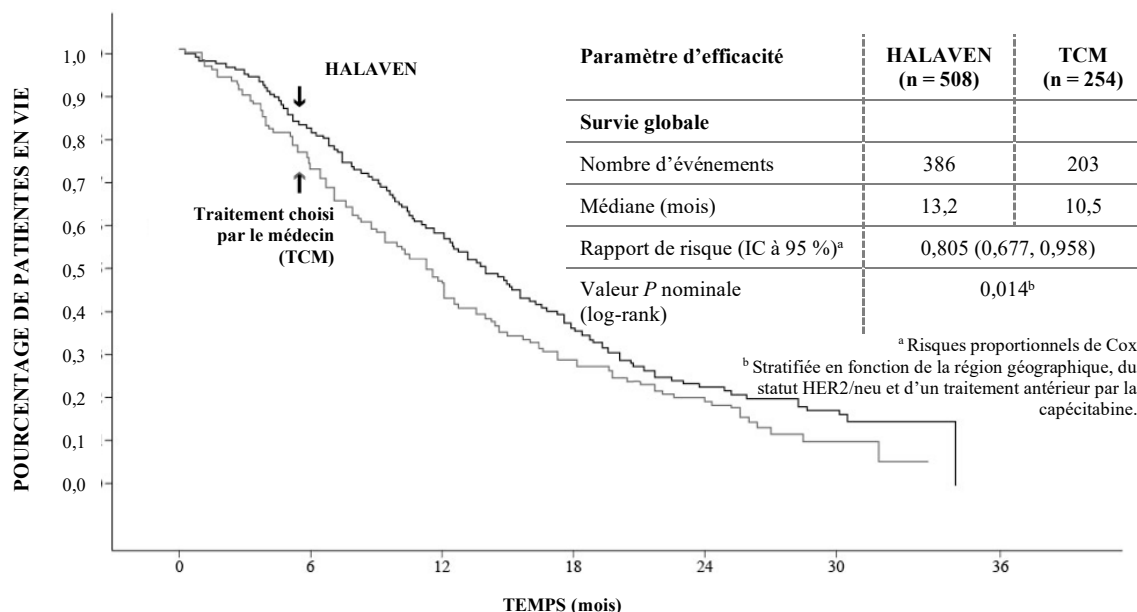
L'efficacité de HALAVEN dans le cancer du sein est confirmée principalement par deux études de phase III comparatives et randomisées.

Les 762 patientes de l'étude pivot de phase III EMBRACE (étude 305) présentaient un cancer du sein avec récurrence locale ou métastatique et avaient reçu au préalable au moins deux et au maximum cinq 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. Le statut HER2 des patientes était : positif pour 16,1 %, négatif pour 74,2 % et indéterminé pour 9,7 %, tandis que 18,9 % des patientes présentaient un cancer triple négatif. Les patientes ont été randomisées dans les proportions 2/1 pour recevoir soit HALAVEN, soit un traitement choisi par le médecin (TCM), consistant 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.

Ce résultat a été confirmé par une analyse de survie globale actualisée, menée à 77 % des événements.

Étude 305 - Analyse de survie globale actualisée (population ITT)



NOMBRE DE PATIENTES À RISQUE							
	0	6	12	18	24	30	36
HALAVEN	508	406	274	142	54	11	0
TCM	254	178	106	61	26	5	0

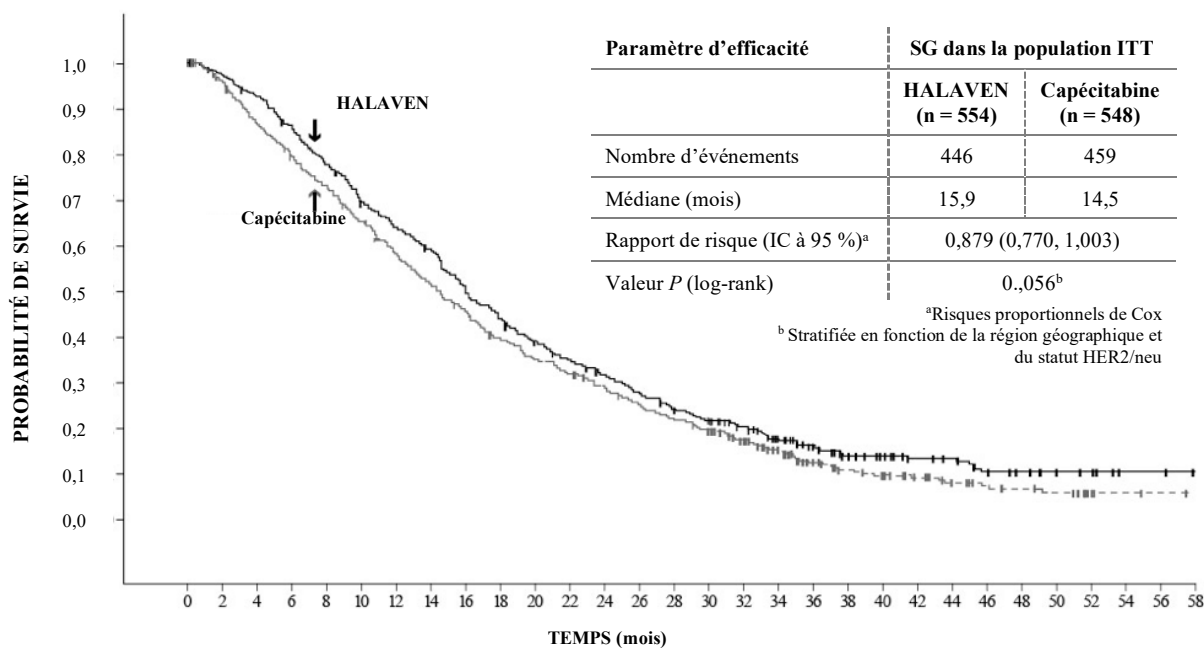
Selon l'évaluation indépendante, la survie sans progression (SSP) médiane était de 3,7 mois dans le groupe éribuline *versus* 2,2 mois dans le groupe TCM (HR 0,865, IC à 95 % : 0,714 - 1,048, $P = 0,137$). Chez les patientes avec une réponse évaluable, le taux de réponse objective selon les critères RECIST était de 12,2 % (IC à 95 % : 9,4 % - 15,5 %) selon l'évaluation indépendante pour le groupe éribuline *versus* 4,7 % (IC à 95 % : 2,3 % - 8,4 %) pour le groupe TCM.

L'effet positif sur la survie globale (SG) a été observé dans les groupes de patientes réfractaires et non réfractaires aux taxanes. Dans l'actualisation de l'SG, 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 patientes réfractaires aux taxanes et de 0,73 (IC à 95 % : 0,56 - 0,96) pour les patientes non réfractaires aux taxanes.

L'effet positif sur la SG 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 actualisée de la SG a montré un bénéfice sur la survie pour le groupe éribuline par rapport au groupe TCM aussi bien chez les patientes ayant été traitées au préalable par la capécitabine avec un HR de 0,787 (IC à 95 % : 0,645 - 0,961) que pour les patientes n'ayant jamais reçu de capécitabine avec un HR correspondant de 0,865 (IC à 95 % : 0,606 - 1,233).

La seconde étude de phase III en lignes plus précoces de traitement du cancer du sein métastatique, l'étude 301, était une étude randomisée en ouvert menée chez des patientes (n = 1 102) présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique afin d'évaluer l'efficacité de HALAVEN en monothérapie par rapport à la capécitabine en monothérapie en termes de survie globale et de survie sans progression, les critères co-principaux. Les patientes avaient reçu préalablement jusqu'à trois protocoles de chimiothérapie comportant une anthracycline et un taxane, et deux au maximum en cas de maladie avancée, les pourcentages de patientes ayant reçu 0, 1 ou 2 chimiothérapies antérieures pour un cancer du sein métastatique étant respectivement de 20,0 %, 52,0 % et 27,2 %. Le statut HER2 des patientes était : positif pour 15,3 %, négatif pour 68,5 % et indéterminé pour 16,2 %, tandis que 25,8 % des patientes présentaient un cancer triple négatif.

Étude 301 – Survie globale (population ITT)



	NOMBRE DE PATIENTES À RISQUE																													
HALAVEN	554	530	505	464	423	378	349	320	268	243	214	193	173	151	133	119	99	77	52	38	32	26	22	15	13	9	7	2	2	0
Capécitabine	548	513	466	426	391	352	308	277	242	214	191	175	155	135	122	108	81	62	42	33	27	23	17	13	12	10	2	2	1	0

Selon l'évaluation indépendante, la survie sans progression était comparable entre les groupes traités par l'éribuline et la capécitabine, avec des médianes de 4,1 mois *versus* 4,2 mois respectivement (HR 1,08 ; [IC à 95 % : 0,932 - 1,250]). Selon l'évaluation indépendante, le taux de réponse objective était également comparable entre l'éribuline et la capécitabine : 11,0 % (IC à 95 % : 8,5 - 13,9) dans le groupe éribuline et 11,5 % (IC à 95 % : 8,9 - 14,5) dans le groupe capécitabine.

La survie globale chez les patientes ayant le statut HER2 négatif ou HER2 positif des groupes éribuline et comparateur des études 305 et 301 est présentée ci-dessous :

Paramètre d'efficacité	Étude 305 – Survie globale actualisée – Population ITT			
	HER2 négatif		HER2 positif	
	HALAVEN (n = 373)	TCM (n = 192)	HALAVEN (n = 83)	TCM (n = 40)
Nombre d'événements	285	151	66	37
Médiane (mois)	13,4	10,5	11,8	8,9
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,849 (0,695 - 1,036)		0,594 (0,389 - 0,907)	
Valeur P (log-rank)	0,106		0,015	

Paramètre d'efficacité	Étude 301 – Survie globale – Population ITT			
	HER2 négatif		HER2 positif	
	HALAVEN (n = 375)	Capécitabine (n = 380)	HALAVEN (n = 86)	Capécitabine (n = 83)
Nombre d'événements	296	316	73	73
Médiane (mois)	15,9	13,5	14,3	17,1
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,838 (0,715 - 0,983)		0,965 (0,688 - 1,355)	
Valeur P (log-rank)	0,030		0,837	

Remarque : aucun traitement anti-HER2 concomitant n'a été administré dans les études 305 et 301.

Liposarcome

L'efficacité de l'éribuline dans le traitement du liposarcome est confirmée par l'étude pivot de phase III menée dans les sarcomes (étude 309). Les patients de cette étude (n = 452) présentaient un

sarcome des tissus mous localement récidivant non résécable et/ou métastatique de l'un des deux sous-types, léiomyosarcome ou liposarcome. Les patients avaient reçu antérieurement au moins deux protocoles de chimiothérapie dont l'un devait avoir comporté une anthracycline (sauf en cas de contre-indication).

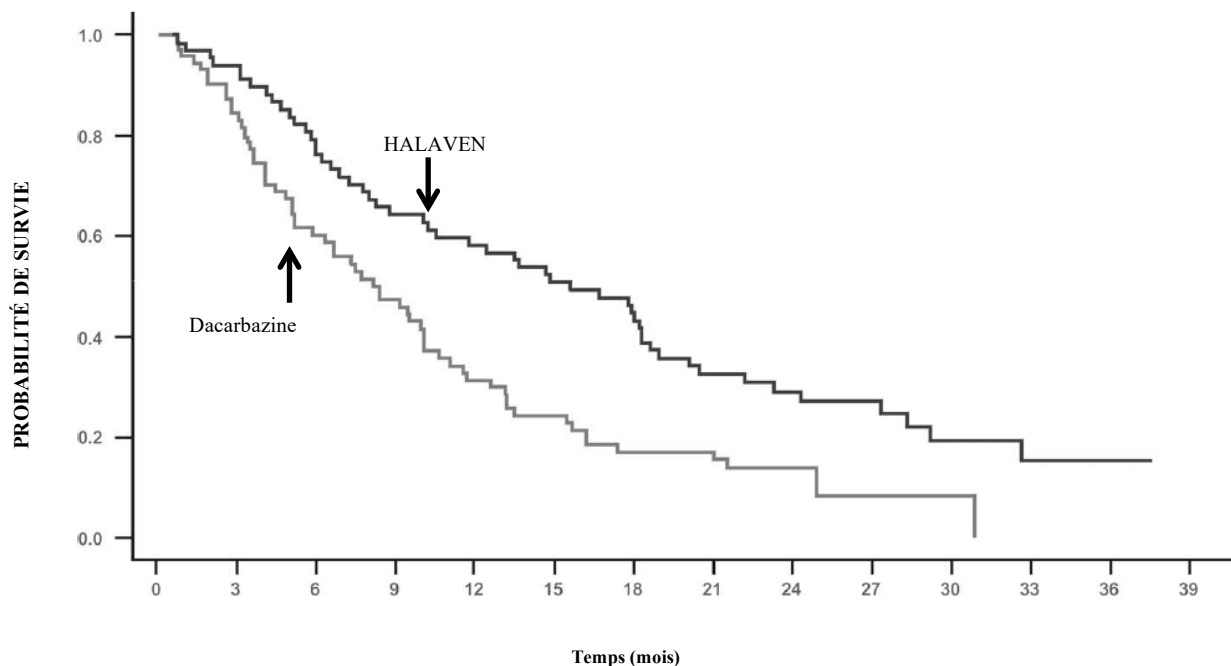
La maladie des patients devait avoir progressé dans les 6 mois suivant leur dernier protocole de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1/1 pour recevoir l'éribuline 1,23 mg/m² les jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours ou la dacarbazine 850 mg/m², 1 000 mg/m² ou 1 200 mg/m² (dose déterminée par l'investigateur avant la randomisation) tous les 21 jours.

Dans l'étude 309, il a été observé une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients randomisés dans le groupe éribuline par rapport au groupe comparateur. Celle-ci s'est traduite par un allongement de 2 mois de la SG médiane (13,5 mois chez les patients traités par l'éribuline *versus* 11,5 mois chez les patients traités par la dacarbazine). Il n'a pas été observé de différence significative en termes de survie sans progression ou de taux de réponse globale entre les groupes de traitement dans la population totale.

Selon les analyses en sous-groupes prédéfinies de la SG et de la SSP, les effets du traitement par l'éribuline étaient limités aux patients présentant un liposarcome (dédifférencié : 45 %, myxoïde/à cellules rondes : 37 % et pléomorphe : 18 % dans l'étude 309). Il n'a pas été observé de différence en termes d'efficacité entre l'éribuline et la dacarbazine chez les patients présentant un léiomyosarcome avancé ou métastatique.

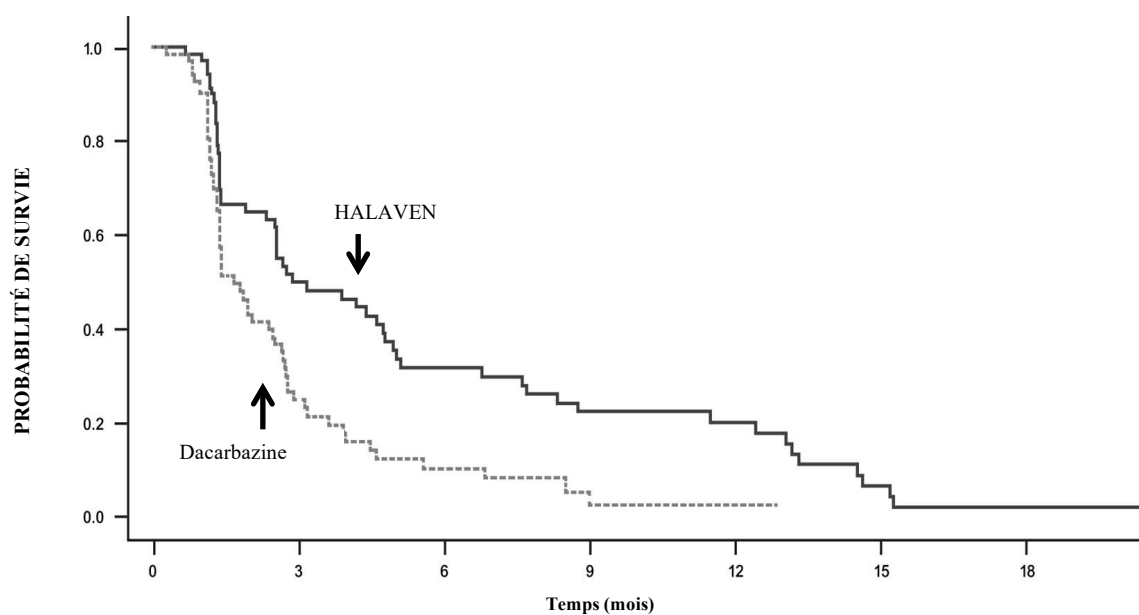
	Étude 309 Sous-groupe liposarcome		Étude 309 Sous-groupe léiomyosarcome		Étude 309 Population ITT	
	HALAVEN (n = 71)	Dacarbazine (n = 72)	HALAVEN (n = 157)	Dacarbazine (n = 152)	HALAVEN (n = 228)	Dacarbazine (n = 224)
Survie globale						
Nombre d'événements	52	63	124	118	176	181
Médiane (mois)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,511 (0,346 - 0,753)		0,927 (0,714 - 1,203)		0,768 (0,618 - 0,954)	
Valeur <i>P</i> nominale	0,0006		0,5730		0,0169	
Survie sans progression						
Nombre d'événements	57	59	140	129	197	188
Médiane (mois)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,521 (0,346 - 0,784)		1,072 (0,835 - 1,375)		0,877 (0,710 - 1,085)	
Valeur <i>P</i> nominale	0,0015		0,5848		0,2287	

Étude 309 – Survie globale dans le sous-groupe liposarcome



	NOMBRE DE PATIENTS À RISQUE													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
HALAVEN	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0
Dacarbazine	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0

Étude 309 – Survie sans progression dans le sous-groupe liposarcome



	NOMBRE DE PATIENTS À RISQUE								
	0	3	6	9	12	15	18		
HALAVEN	71	28	17	12	9	3	1	0	0
Dacarbazine	72	15	5	2	1	0	0	0	0

Population pédiatrique

Cancer du sein

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Halaven dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de cancer du sein (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Sarcome des tissus mous

L'efficacité de l'éribuline a été évaluée, mais n'a pas été établie, dans trois études en ouvert :

L'étude 113 était une étude en ouvert, multicentrique de phase 1 de détermination de la dose qui visait à évaluer l'éribuline chez des patients pédiatriques présentant des tumeurs solides et des lymphomes réfractaires ou récidivants, mais excluant les tumeurs du SNC. Un total de 22 patients pédiatriques (âgés de 3 à 17 ans) a été inclus et traité. Les patients ont reçu de l'éribuline par voie intraveineuse à J1 et J8 d'un cycle de 21 jours à trois niveaux de dose (0,97, 1,23 et 1,58 mg/m²). La dose maximale tolérée (DMT)/dose recommandée pour la phase 2 (DRP2) d'éribuline a été établie à 1,23 mg/m² à J1 et J8 d'un cycle de 21 jours.

L'étude 223 était une étude en ouvert, multicentrique de phase 2 qui visait à évaluer le profil de sécurité et l'activité préliminaire de l'éribuline chez des patients pédiatriques présentant un rhabdomyosarcome (RMS) réfractaire ou récidivant, un sarcome des tissus mous non-rhabdomyosarcome (STMNR) ou un sarcome d'Ewing (SEW). 21 patients pédiatriques (âgés de 2 à 17 ans) ont été inclus et traités avec de l'éribuline à une dose de 1,23 mg/m² par voie intraveineuse à J1 et J8 d'un cycle de 21 jours (soit la DRP2 de l'étude 113). Aucun patient n'a présenté une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC) confirmée.

L'étude 213 était une étude en ouvert, multicentrique de phase 1/2 qui visait à évaluer le profil de sécurité et l'efficacité de l'éribuline en association avec le chlorhydrate d'irinotécan chez des patients pédiatriques présentant des tumeurs solides et des lymphomes réfractaires/en rechute, mais excluant les tumeurs du SNC (phase 1). Cette étude visait également à évaluer l'efficacité du traitement en association chez des patients pédiatriques présentant un RMS, un STMNR et un SEW (phase 2). Un total de 40 patients pédiatriques a été inclus et traité dans cette étude. Au cours de la phase 1, 13 patients pédiatriques (âgés de 4 à 17 ans) ont été inclus et traités ; la DRP2 a été établie à 1,23 mg/m² à J1 et J8 avec 40 mg/m² de chlorhydrate d'irinotécan de J1 à J5 d'un cycle de 21 jours. Au cours de la phase 2, 27 patients pédiatriques (âgés de 4 à 17 ans) ont été inclus et traités à la DRP2. Trois patients ont présenté une RP confirmée (1 patient dans chaque cohorte histologique RMS, STMNR et SEW). Le taux de réponse objective (TRO) était de 11,1 %.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé dans les trois études pédiatriques (voir rubrique 4.8) ; cependant, en raison du faible nombre de patients, aucune conclusion définitive n'a pu être établie.

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 (100-1 000 ng/mL) aux protéines plasmatiques était comprise entre 49 % et 65 % dans le plasma humain.

Biotransformation

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 d'éribuline comprises entre 0,22 et 3,53 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 *in vitro* indiquent que l'éribuline est transportée par la Pgp. Cependant, aux concentrations thérapeutiques, l'éribuline n'est pas un inhibiteur de la Pgp *in vitro*. De plus, l'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur de la Pgp, n'a pas eu d'effet sur l'exposition à l'éribuline (ASC et C_{max}) *in vivo*. Les études *in vitro* ont également montré que l'éribuline n'est pas un substrat d'OCT1.

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 pharmacocinétique 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 augmentation de l'exposition à l'éribuline a été observée chez certains patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, avec une forte variabilité interindividuelle. La pharmacocinétique de l'éribuline a été évaluée dans une étude de phase I chez des patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 80 mL/min ; n = 6) et chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 50 mL/min ; n = 7) ou sévère (ClCr de 15 à < 30 mL/min ; n = 6). La clairance de la créatinine était estimée selon la formule de Cockcroft-Gault. Une augmentation de 1,5 fois (IC à 90 % : 0,9 - 2,5) de l'ASC_(0-inf) normalisée à la dose a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère. Voir rubrique 4.2 pour les recommandations posologiques.

Population pédiatrique

Les concentrations plasmatiques d'éribuline ont été recueillies auprès de 83 patients pédiatriques (âgés de 2 à 17 ans) présentant des tumeurs solides et des lymphomes réfractaires/en rechute et récidivants et ayant reçu de l'éribuline dans les études 113, 213 et 233. La pharmacocinétique de l'éribuline chez les patients pédiatriques était comparable à celle des patients adultes présentant un STM et des patients présentant d'autres types de tumeurs. L'exposition à l'éribuline chez les patients pédiatriques était similaire à l'exposition chez les patients adultes. L'administration concomitante d'irinotécan n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'éribuline chez les patients pédiatriques présentant des tumeurs solides réfractaires/en rechute et récidivantes.

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 embryofœtal menée chez le rat a confirmé la toxicité sur le développement et le pouvoir tératogène de l'éribuline. Des rates gravides ont reçu du mésilate d'éribuline équivalent à 0,009, 0,027, 0,088 et 0,133 mg/kg d'éribuline 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 $\geq 0,088$ 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 0,133 mg/kg.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Éthanol 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

5 ans.

Conservation après ouverture

D'un point de vue 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 et ne dépassent normalement pas 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.

La stabilité chimique et physique après ouverture de HALAVEN sous forme de solution non diluée dans une seringue a été démontrée pour une durée de 4 heures maximum à une température comprise

entre 15 et 25 °C et à la lumière ambiante ou pour une durée de 24 heures maximum à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

La stabilité chimique et physique après ouverture de HALAVEN sous forme de solution diluée (0,018 mg/mL à 0,18 mg/mL d'éribuline dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)) a été démontrée pour une durée de 72 heures maximum à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture ou dilution, voir la 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 manipulation

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. Après l'injection, il est recommandé de rincer la ligne de perfusion intraveineuse avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) afin de garantir l'administration de la dose complète. HALAVEN ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments et ne doit pas être dilué dans une solution de glucose à 5 % pour perfusion.

En cas d'utilisation d'un dispositif de prélèvement (spike) pour administrer le produit, se référer aux instructions fournies par le fabricant du dispositif. Les flacons d'HALAVEN sont équipés d'un bouchon de 13 mm. Le dispositif sélectionné doit être compatible avec les bouchons pour flacons de petite taille.

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

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

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Allemagne
e-mail : medinfo_de@eisai.net

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

EU/1/11/678/001-002

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

Date de première autorisation : 17 mars 2011

Date du dernier renouvellement : 19 novembre 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

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

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte externe du flacon de 2 mL

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

HALAVEN 0,44 mg/mL solution injectable
Éribuline

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

Chaque flacon de 2 mL contient du mésilate d'éribuline équivalent à 0,88 mg d'éribuline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Éthanol anhydre, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium
Voir la notice pour plus d'informations.

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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

CYTOTOXIQUE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Allemagne

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

EU/1/11/678/001 1 flacon
EU/1/11/678/002 6 flacons

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

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

Flacon de 2 mL

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

HALAVEN 0,44 mg/mL injectable
Éribuline
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Contient 0,88 mg d'éribuline dans 2 mL.

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

HALAVEN 0,44 mg/mL solution injectable éribuline

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que HALAVEN et dans quels 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. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que HALAVEN et dans quels cas est-il utilisé

HALAVEN contient la substance active éribuline et c'est un médicament anticancéreux qui agit en arrêtant la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses.

Il est utilisé chez les adultes 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 un autre traitement a été essayé et qu'il a perdu son efficacité.

Il est également utilisé chez les adultes pour le liposarcome (un type de cancer qui se développe à partir du tissu adipeux) avancé ou métastatique quand un traitement antérieur a été essayé et qu'il a perdu son efficacité.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser HALAVEN ?

N'utilisez jamais HALAVEN :

- si vous êtes allergique au mésilate d'éribuline ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous allaitez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser 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.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants âgés de 0 à 18 ans, car il ne fonctionnera pas.

Halaven n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans présentant des sarcomes de l'enfant car son efficacité dans cette tranche d'âge n'a pas encore été établie.

Autres médicaments et HALAVEN

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

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.

HALAVEN contient de l'éthanol (alcool)

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

3. Comment utiliser HALAVEN

HALAVEN vous sera administré par un professionnel de santé qualifié 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. Après l'injection de HALAVEN, il est recommandé d'injecter du sérum physiologique dans la ligne de perfusion intraveineuse afin de garantir l'administration de la dose complète.

À 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 indésirables éventuels ?

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

Si vous présentez l'un des symptômes graves ci-dessous, vous devez arrêter de recevoir HALAVEN et consulter immédiatement un médecin :

- Fièvre, avec battements de cœur rapides, respiration rapide et superficielle, peau froide, pâle, moite ou marbrée et/ou confusion. Ce peut être des signes d'une affection appelée sepsis, une réaction sévère et grave à une infection. Le sepsis est peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) et peut engager le pronostic vital, voire entraîner le décès.
- Difficultés pour respirer ou gonflement du visage, de la bouche, de la langue ou de la gorge. Ce pourrait être des signes d'une réaction allergique peu fréquente (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100).
- Éruptions cutanées graves avec formation de bulles au niveau de la peau, de la bouche, des yeux et des organes génitaux. Ce peut être des signes d'une affection appelée syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique. La fréquence de cette affection est indéterminée, mais elle peut engager le pronostic vital.

Autres effets indésirables :

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne 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, perte de poids
- difficultés pour respirer, toux
- douleurs dans les articulations, les muscles et le dos
- maux de tête
- perte de cheveux

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- 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, pneumonie, 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, boutons de fièvre, 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, mictions douloureuses (douleur en urinant)
- angine, nez irrité ou qui coule, symptômes grippaux, mal de gorge
- anomalies des analyses explorant la fonction du foie, anomalie du taux de sucre, de bilirubine, de phosphate, de potassium, de magnésium ou de calcium dans le sang
- difficultés d'endormissement, dépression, modification du goût
- éruption cutanée, démangeaisons, problèmes aux ongles, peau sèche ou rouge
- transpiration excessive (y compris sueurs nocturnes)
- bourdonnements d'oreilles
- caillots de sang dans les poumons
- zona
- gonflement de la peau et engourdissement des mains et des pieds

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- caillots de sang
- anomalies du bilan hépatique (hépatotoxicité)
- insuffisance rénale, sang ou protéines dans les urines

- inflammation étendue des poumons pouvant entraîner la formation de tissu fibreux
- inflammation du pancréas
- lésions dans la bouche

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- trouble grave de la coagulation sanguine entraînant la formation de caillots sanguins disséminés et des hémorragies internes

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver HALAVEN

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Si HALAVEN est dilué pour perfusion, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution diluée doit être conservée à une température comprise entre 2 et 8 °C pendant 72 heures maximum.

Si HALAVEN sous forme de solution non diluée a été transféré dans une seringue, la solution doit être conservée à une température comprise entre 15 et 25 °C et à la lumière ambiante pendant 4 heures maximum ou à une température comprise entre 2 et 8 °C pendant 24 heures maximum.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient HALAVEN

- La substance active est l'éribuline. Chaque flacon de 2 mL contient du mésilate d'éribuline équivalent à 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.

Comment se présente 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

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Allemagne
e-mail : medinfo_de@eisai.net

Fabricant

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Allemagne

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 SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

България

Ewopharma AG
Тел: +359 2 962 12 00

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Ewopharma AG
Tel. +370 5 248 73 50

Ελλάδα

Eisai Ltd.
Τηλ: + 44 (0)208 600 1400
(Ηνωμένο Βασίλειο)

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Ewopharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 6646 563

Ireland

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

Lietuva

Ewopharma AG
Tel: +370 5 248 73 50

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0)800 158 58
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Ewopharma Hungary Ltd.
Tel: +36 1 200 46 50

Malta

Cherubino LTD
Tel: +356 21343270

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Ewopharma AG Sp. z o.o.
Tel.: +48 (22) 620 11 71

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel: +40 21 260 13 44

Slovenija

Ewopharma d.o.o.
Tel: +386 590 848 40

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)208 600 1400
(Ηνωμένο Βασίλειο)

Latvija

Ewopharma AG
Tel: +371 677 04000

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 (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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