

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}Mésylate d'éribuline injectable
(mésylate d'éribuline) injectable

0,5 mg/mL (1 mg / 2 mL et 1,5 mg / 3mL)

Agent antinéoplasique

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2, chemin Gurdwara, Suite 112
Ottawa (Ontario) K2E 1A2

Date d'autorisation :
2026-01-09

Numéro de contrôle de la présentation : 279013

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	21
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	29
TOXICOLOGIE	30
RÉFÉRENCES	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intraveineuse	Solution injectable, 0,5 mg/mL	Alcool déshydraté/éthanol anhydre, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), eau pour injection.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le mésylate d'éribuline injectable est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein métastatique qui ont déjà reçu au moins deux traitements chimiothérapeutiques pour le traitement de la maladie métastatique. Le traitement antérieur doit avoir comporté une anthracycline et un taxane administrés dans le contexte adjuvant ou métastatique.

Le mésylate d'éribuline injectable est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous métastatique ou avancé non résécable appartenant au sous-type du liposarcome. Le traitement antérieur doit avoir comporté une anthracycline, sauf si ce schéma thérapeutique n'était pas approprié sur le plan clinique.

Gériatrie (> 65 ans) :

Aucune modification posologique n'est recommandée en fonction de l'âge de la patiente (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gériatrie \(> 65 ans\)](#)).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du mésylate d'éribuline n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

CONTRE-INDICATIONS

Le mésylate d'éribuline injectable est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité au mésylate d'éribuline injectable ou à l'halichondrine B ou ses dérivés chimiques.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- Neutropénie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#))
- Allongement de l'intervalle QT/QTc (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie](#))
- Le mésylate d'éribuline injectable n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT).

Le mésylate d'éribuline injectable doit être administré sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans l'administration d'agents anticancéreux.

Carcinogénèse et mutagénèse

Des études de la cancérogénicité n'ont pas été menées avec le mésylate d'éribuline.

Le mésylate d'éribuline s'est révélé positif dans des études de génotoxicité chez les mammifères (voir [TOXICOLOGIE, Génotoxicité](#)).

Cardiovasculaire

Le mésylate d'éribuline injectable est associé à un allongement de l'intervalle QT/QTc (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie](#)). Il est présumé que de nombreux médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QT/QTc augmentent le risque de torsade de pointes. Lorsqu'elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers la fibrillation ventriculaire et la mort cardiaque subite.

L'utilisation du mésylate d'éribuline injectable doit être évitée chez les patients présentant un syndrome du QT/QTc long congénital. L'utilisation concomitante du mésylate d'éribuline injectable et d'un autre médicament qui allonge l'intervalle QT/QTc doit être évitée dans la mesure du possible (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'innocuité du mésylate d'éribuline n'a pas été établie chez les patients présentant une affection cardiovasculaire importante (antécédents d'insuffisance cardiaque congestive > grade 2 de la New York Heart Association, d'angine de poitrine instable ou d'infarctus du myocarde au cours des six mois précédents, ou arythmie cardiaque grave).

Hématologique

La myélosuppression est dépendante de la dose et elle se manifeste principalement sous la forme d'une neutropénie.

La neutropénie fébrile est survenue chez 5 % des patients traités par le mésylate d'éribuline. Un décès a été observé en raison de complications de la neutropénie.

Les patients doivent avoir des valeurs de nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1\,500$ cellules/mm³ et de plaquettes $> 100\,000$ /mm³ à l'instauration du traitement par le mésylate d'éribuline injectable. Tous les patients traités par le mésylate d'éribuline injectable doivent faire l'objet d'une surveillance régulière consistant en la réalisation d'un hémogramme. Les patients doivent être retraités par le mésylate d'éribuline injectable uniquement si leur NAN est $\geq 1\,000$ cellules/mm³, et leur numération plaquettaire est $\geq 75\,000$ /mm³, et si toute autre toxicité associée à un cycle de traitement antérieur est revenue à un grade ≤ 2 (à l'exception de l'anémie) (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les patients atteints d'une neutropénie fébrile, d'une neutropénie sévère ou d'une thrombocytopénie peuvent nécessiter une réduction de la dose de mésylate d'éribuline injectable en conséquence.

Les patients dont le taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) équivalait à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou dont le taux de bilirubine équivalait à plus de 1,5 fois la LSN ont présenté une incidence accrue des neutropénies de grade 4 et des neutropénies fébriles. Une réduction de la dose de départ pour les patients dont le taux d'ALT ou d'AST équivaut à plus de 3 fois la LSN ou dont le taux de bilirubine équivaut à plus de 1,5 fois la LSN doit être envisagée. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler toute toxicité.

Neurologique

Une neuropathie périphérique de grade 3 est survenue chez 8 % (40/503) des patients, et de grade 4 chez 0,4 % (2/503) des patients dans une étude pivot. La neuropathie périphérique était la toxicité la plus fréquente menant à l'arrêt du traitement par le mésylate d'éribuline (5 % des patients; 24/503). Une neuropathie durant plus d'un an est survenue chez 5 % (26/503) des patients. Vingt-deux pour cent (109/503) des patients ont développé une neuropathie nouvelle ou s'aggravant qui ne s'était pas résolue à la fin de leur période de suivi (durée de suivi médiane = 269 jours, intervalle de 25 à 662 jours).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler les signes de neuropathie périphérique. Chez les patients présentant une neuropathie périphérique, la posologie doit être modifiée conformément aux recommandations du tableau 5 (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Le mésylate d'éribuline injectable peut aggraver une neuropathie existante et doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une neuropathie préexistante.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Le mésylate d'éribuline est un inhibiteur de microtubules; on s'attend donc à ce qu'il soit nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes. Une toxicité et une tératogénicité embryofœtales ont été observées chez des rates gravides ayant reçu du mésylate d'éribuline à environ la moitié de la dose humaine recommandée en fonction de la surface corporelle (voir [TOXICOLOGIE](#)). Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur le mésylate d'éribuline n'a été menée chez les femmes enceintes. Il faut conseiller aux femmes de ne pas devenir enceintes au cours du traitement par le mésylate d'éribuline injectable; elles doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant la durée du traitement et pendant au moins trois mois après l'arrêt du traitement. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si une patiente qui prend ce médicament devient enceinte, elle doit être avertie des risques potentiels pour le fœtus.

Femmes qui allaitent :

On ignore si le mésylate d'éribuline est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain et en raison du risque d'effets indésirables graves associés au mésylate d'éribuline injectable chez les nourrissons allaités, il faut éviter l'allaitement.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du mésylate d'éribuline n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

Gériatrie (> 65 ans) :

Parmi les 827 patientes qui ont reçu la dose recommandée de mésylate d'éribuline dans le cadre des études de phase II/III sur le cancer du sein, 121 patientes (15 %) étaient âgées de plus de 65 à 75 ans et 17 patientes (2 %) étaient âgées de plus de 75 ans. Le profil d'innocuité du mésylate d'éribuline chez les patientes âgées (> 65 ans) était semblable à celui observé chez les patientes de 65 ans et moins. Aucune modification posologique n'est recommandée en fonction de l'âge du patient.

Insuffisance hépatique :

Les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée doivent recevoir une dose réduite. La dose recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) est de 1,1 mg/m². La dose recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) est de 0,7 mg/m². Le mésylate d'éribuline n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh); par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques](#)).

Insuffisance rénale :

Une étude a évalué la pharmacocinétique de l'éribuline chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [ClCr] : 30 à 50 mL/min) ou sévère (ClCr : 15 à < 30 mL/min). Par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (ClCr : > 80 mL/min), les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère ont des expositions à l'éribuline normalisées en fonction de la dose 1,49 fois supérieures. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr : 15 à 50 mL/min), une réduction de la dose à 1,1 mg/m² est recommandée. Il faut faire preuve de prudence et exercer une étroite surveillance des effets indésirables, en particulier la myélosuppression, chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Le mésylate d'éribuline injectable n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (IRT) (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modifications posologiques chez les populations particulières](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques](#)).

Patients de sexe masculin :

L'étude clinique pivot n'a porté sur aucun patient de sexe masculin atteint d'un cancer du sein. Les effets du mésylate d'éribuline sur la fertilité humaine ne sont pas connus. Une toxicité testiculaire a été observée chez les rats et les chiens (voir [TOXICOLOGIE](#)). Les patients de sexe masculin doivent se renseigner sur la conservation de leur sperme avant le traitement en raison du risque d'infertilité irréversible associé au traitement par le mésylate d'éribuline injectable.

Surveillance et essais de laboratoire

Un hémogramme et des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés avant chaque dose. La fréquence des hémogrammes doit être accrue chez les patients qui développent des cytopénies de grade 3 ou 4.

Surveillance des électrolytes :

Le mésylate d'éribuline a été associé à une incidence accrue d'hypokaliémie. Le mésylate d'éribuline a également été associé à un allongement de l'intervalle QT/QTc. L'hypokaliémie, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant d'instaurer le traitement par le mésylate d'éribuline injectable. Le potassium, le calcium et le magnésium sériques doivent être surveillés périodiquement pendant le traitement.

Surveillance de l'ECG :

La surveillance de l'ECG est recommandée chez les patients présentant des facteurs de risque pour les torsades de pointes, tels que les patients atteints de maladies cardiaques (p. ex., insuffisance cardiaque congestive, bradyarythmies), et en cas d'utilisation concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT, en particulier les antiarythmiques de classe IA ou III (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#); [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#); [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie](#)).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Au cours des essais cliniques de phase II/III sur le traitement en monothérapie du cancer du sein et du sarcome des tissus mous métastatiques, Le mésylate d'éribuline a été administré à 1 963 patients présentant divers types de tumeurs, dont 467 patients exposés au mésylate d'éribuline pendant six mois ou plus. La majorité des 1 963 patients étaient des femmes (92 %) dont l'âge médian était de 55 ans (intervalle : 17 à 85 ans). La distribution des patients selon la race et l'origine ethnique était la suivante : Blancs (72 %), Noirs (4 %), Asiatiques (9 %) et autres (3 %).

Les effets indésirables survenus le plus fréquemment au cours du traitement par le mésylate d'éribuline (≥ 25 %) au sein des populations combinées de patients atteints de cancer du sein et de sarcome des tissus mous métastatiques étaient la neutropénie, l'alopécie, la neuropathie périphérique, l'asthénie ou la fatigue, les nausées et la leucopénie.

Les effets indésirables graves survenus le plus fréquemment au cours du traitement par le mésylate d'éribuline (≥ 1 %) étaient la neutropénie fébrile (2,8 %), la neutropénie (2,2 %) et la pyrexie (1,1 %).

L'effet indésirable survenu au cours du traitement par le mésylate d'éribuline ayant entraîné le plus fréquemment l'arrêt de celui-ci était la neuropathie périphérique (2,6 %).

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE

Dans l'étude pivot à répartition aléatoire et contrôlée EMBRACE (étude 305), 762 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ont été réparties de manière aléatoire (2:1) pour recevoir du mésylate d'éribuline (1,4 mg/m² les jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours) ou un traitement à agent unique choisi par leur médecin (groupe témoin). Parmi les patientes réparties de manière aléatoire, 750 ont été traitées. Au total, 503 patientes ont reçu du mésylate d'éribuline et 247 patientes du groupe témoin ont reçu le traitement choisi par le médecin (TCM). Dans le groupe témoin, 97 % des patientes ont reçu une chimiothérapie (anthracyclines : 10 %, capécitabine : 18 %, gemcitabine : 19 %, taxanes : 15 %, vinorelbine : 25 %, autres chimiothérapies : 10 %) et 3 % ont reçu une hormonothérapie. La durée médiane de l'exposition était de 118 jours pour les patientes recevant du mésylate d'éribuline et de 63 jours pour les patientes recevant un traitement témoin.

Le tableau 1 indique les effets indésirables non hématologiques survenus le plus fréquemment au cours du traitement par le mésylate d'éribuline et par le TCM, signalés chez au moins 10 % des patientes ayant pris part à l'étude EMBRACE.

L'apparition d'une neuropathie périphérique sévère est survenue chez 8 % des patientes (tableau 1). Les effets indésirables les plus fréquents menant à une intervention clinique étaient la neutropénie, les nausées, la constipation, la pyrexie, la neuropathie périphérique, l'arthralgie/myalgie, l'anémie, la dorsalgie, les céphalées et la leucopénie.

Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement (mésylate d'éribuline = 13 %, traitement choisi par le médecin = 15 %) ou une réduction de dose (mésylate d'éribuline = 17 %, traitement choisi par le médecin = 16 %) étaient comparables entre les groupes de traitement.

Tableau 1 : Effets indésirables non hématologiques survenus en cours de traitement dont l'incidence était d'au moins 10 % chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (population évaluable sur le plan de l'innocuité) ayant pris part à l'étude EMBRACE (étude 305)

CSO selon le MedDRA et terme privilégié ^a	Mésylate d'éribuline n = 503 (%)			Traitement choisi par le médecin n = 247 (%)		
	Total	Grade 3	Grade ≥ 4	Total	Grade 3	Grade ≥ 4
Tout événement	99	36	33	93	34	20
Affections gastro-intestinales						
Nausées	35	1	0	28	3	0
Constipation	25	1	0	21	1	0
Diarrhée	18	0	0	18	0	0
Vomissements	18	1	< 1	18	1	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Asthénie/fatigue ^b	54	9	1	40	11	1
Pyrexie	21	< 1	0	13	< 1	0
Inflammation des muqueuses	9	1	0	10	2	0
Évaluations						
Perte de poids	21	1	S.O.	14	< 1	S.O.
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Anorexie	20	1	0	13	1	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Arthralgie/myalgie	22	< 1	0	12	1	0
Dorsalgie	16	1	< 1	7	1	< 1
Ostéalgie	12	2	< 1	9	2	0
Douleurs aux extrémités	11	1	0	10	1	0
Affections du système nerveux						
Neuropathie périphérique ^c	35	8	< 1	16	2	0
Céphalées	19	< 1	0	12	0	< 1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Dyspnée ^d	16	4	1	13	2	2
Toux	14	0	S.O.	9	0	S.O.

CSO selon le MedDRA et terme privilégié ^a	Mésylate d'éribuline n = 503 (%)			Traitement choisi par le médecin n = 247 (%)		
	Total	Grade 3	Grade ≥ 4	Total	Grade 3	Grade ≥ 4
Tout événement	99	36	33	93	34	20
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Alopécie ^c	45	S.O.	S.O.	10	S.O.	S.O.
Syndrome d'érythrodermie palmoplantaire	1	< 1	0	14	4	0

Abréviations : CTCAE, NCI *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (version 3.0) (critères de terminologie standards pour les événements indésirables du National Cancer Institute des États-Unis); CSO : classe de système d'organes; MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; S.O. : sans objet (le système du CTCAE ne prévoit pas ces grades pour l'événement).

^a Les patientes ayant signalé > 1 effet indésirable au sein d'un terme privilégié ont été comptabilisées une seule fois pour ce terme privilégié. Si un effet indésirable présentait > 1 grade CTC, le grade CTC le plus élevé était utilisé.

^b Asthénie/fatigue : Mésylate d'éribuline = grade 4 : 1 %; grade 5 : 0 %; TCM = grade 4 : < 1 %; grade 5 : 1 %.

^c Ce terme comprend les termes privilégiés suivants : neuropathie périphérique, neuropathie, neuropathie motrice périphérique, polyneuropathie, neuropathie sensorielle périphérique et paresthésie.

^d Dyspnée : Mésylate d'éribuline = grade 4 : 0 %; grade 5 : 1 %; TCM = grade 4 : 1 %; grade 5 : 1 %.

^e Alopécie : Mésylate d'éribuline = grade 1 : 27 %; grade 2 : 18 %; TCM = grade 1 : 5 %; grade 2 : 4 %.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Les effets indésirables hématologiques observés dans le cadre de l'étude EMBRACE sont présentés dans le tableau 2. Les toxicités hématologiques se sont traduites par l'arrêt du traitement chez moins de 1 % des patientes traitées par le mésylate d'éribuline. La neutropénie fébrile est survenue chez 5 % des patientes traitées par le mésylate d'éribuline.

Tableau 2 : Effets indésirables hématologiques observés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (population évaluable sur le plan de l'innocuité) ayant pris part à l'étude EMBRACE (étude 305)

Paramètres hématologiques	Mésylate d'éribuline (n = 503)			Traitement choisi par le médecin (n = 247)		
	Tout grade %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tout grade %	Grade 3 %	Grade 4 %
Leucopénie	88	31	5	64	12	2
Neutropénie	82	29	29	54	14	9
Anémie	78	2	< 1	73	4	0
Lymphopénie	72	13	2	71	9	2
Thrombocytopénie	20	1	< 1	29	1	2

La neutropénie observée était généralement réversible et n'était pas cumulative. Le délai moyen avant l'atteinte du nadir dans un cycle était d'environ 13 jours et le délai moyen avant le rétablissement d'une neutropénie sévère (< 500 cellules/mm³) à une neutropénie ≤ grade 2 (≥ 1 000 cellules/mm³) était d'environ 8 jours.

Les anomalies de laboratoire fréquentes dans le cadre de l'étude EMBRACE sont présentées au tableau 3.

Tableau 3 : Anomalies de laboratoire parmi les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (population évaluable sur le plan de l'innocuité) ayant pris part à l'étude EMBRACE (étude 305)

Anomalies de laboratoire	Mésylate d'éribuline (n = 503)			Traitement choisi par le médecin (n = 247)		
	Tout grade	Grade 3 %	Grade 4 %	Tout grade	Grade 3 %	Grade 4 %
Aspartate aminotransférase	73	5	< 1	65	5	0
Alanine aminotransférase	61	3	0	50	2	0
Phosphatase alcaline	58	5	0	65	3	0
Albumine	40	1	0	40	1	0
Hypokaliémie	38	4	1	15	2	1
Hypocalcémie	35	1	2	25	1	3
Hypomagnésémie	34	2	0	28	0	1
Hyponatrémie	32	3	3	25	5	2
Hypophosphatémie	23	6	1	14	2	0
Hypercalcémie	19	< 1	2	12	< 1	1
Hyperkaliémie	18	< 1	1	19	2	1
Hypermagnésémie	17	4	< 1	13	2	0
Bilirubine totale	15	1	0	21	2	0
Créatinine	14	1	1	13	1	0

Le profil d'innocuité du mésylate d'éribuline dans les autres études de phase II/III concordait avec celui observé dans l'étude à répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif EMBRACE (étude 305).

Effets indésirables peu courants survenus en cours de traitement dans le cadre des essais cliniques (> 3 % à < 10 %)

Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie fébrile

Affections de l'oreille et du labyrinthe : vertige

Affections oculaires : larmolement accru

Affections cardiaques : tachycardie

Affections gastro-intestinales : distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, dyspepsie, sécheresse buccale, stomatite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème périphérique, douleur

Infections et infestations : rhinopharyngite, rhinite, infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires supérieures

Évaluations : augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, gain de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, hyperglycémie, hypokaliémie, hypomagnésémie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur musculosquelettique du thorax, douleur musculosquelettique

Affections du système nerveux : étourdissements, dysgueusie, hypoesthésie, léthargie

Affections psychiatriques : anxiété, dépression, insomnie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : douleur pharyngolaryngée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, éruption cutanée

Affections vasculaires : hypertension

SARCOME DES TISSUS MOUS

Les effets indésirables survenus très fréquemment en cours de traitement par le mésylate d'éribuline ($\geq 10\%$) dans le cadre de l'étude pivot de phase III ouverte à répartition aléatoire (étude 309) menée chez des patients atteints de sarcome des tissus mous (liposarcome et léiomyosarcome) sont énumérés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Effets indésirables survenus en cours de traitement et dont l'incidence était d'au moins 10 % chez les patients atteints de sarcome des tissus mous (population évaluable sur le plan de l'innocuité) ayant pris part à l'étude 309

Classe de système d'organes/terme privilégié	Mésylate d'éribuline Étude 309 N = 226		Dacarbazine Étude 309 N = 224	
	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4
Affections hématologiques et du système lymphatique :				
Neutropénie	43,8 %	35,4 %	23,7 %	15,6 %
Anémie	29,6 %	7,1 %	30,8 %	12,0 %
Leucopénie	15,9 %	10,2 %	10,3 %	3,5 %
Affections du système nerveux				
Neuropathie périphérique ^a	33,1 %	3,5 %	7,5 %	0,4 %
Céphalées	18,1 %	0	9,4 %	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Asthénie/fatigue	64,6 %	3,1 %	61,2 %	1,3 %
Pyrexie	27,9 %	0,9 %	13,8 %	0,4 %
Cedème périphérique	11,9 %	0	7,6 %	0,4 %
Affections gastro-intestinales				
Constipation	31,4 %	0,9 %	25,9 %	0,4 %
Diarrhée	16,8 %	0,4 %	16,1 %	0,8 %
Nausées	40,3 %	0,9 %	47,3 %	0,4 %
Vomissements	19,0 %	0,9 %	22,3 %	0,4 %
Stomatite	13,7 %	0,9 %	4,9 %	0,4 %
Douleur abdominale ^b	28,3 %	2,7 %	21,8 %	4,0 %
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie/myalgie	18,6 %	0	13,4 %	0
Dorsalgie	15,5 %	1,8 %	13,8 %	1,3 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	19,0 %	0,4 %	19,2 %	0,9 %
Hypokaliémie	10,2 %	2,7 %	4,0 %	1,7 %
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				

Classe de système d'organes/terme privilégié	Mésylate d'éribuline Étude 309 N = 226		Dacarbazine Étude 309 N = 224	
Toux ^c	18,6 %	0	13,4 %	0
Dyspnée ^d	16,8 %	0	18,3 %	0,4 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	35,0 %	S.O. ^e	2,7 %	S.O. ^e
Infections et infestations				
Infection des voies urinaires ^f	11,5 %	2,6 %	6,3 %	0,4 %
<p>a Comprend les termes privilégiés suivants : neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensorimotrice périphérique, neuropathie sensorielle périphérique, polyneuropathie et neuropathie périphérique.</p> <p>b Comprend les termes privilégiés suivants : douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse.</p> <p>c Comprend les termes privilégiés suivants : toux et toux productive.</p> <p>d Comprend les termes privilégiés suivants : dyspnée et dyspnée d'effort.</p> <p>e Sans objet; le système de classement ne va pas au-delà du grade 2 pour l'alopécie.</p> <p>f Comprend les termes privilégiés suivants : infection des voies urinaires et cystite.</p>				

Effets indésirables peu courants survenus en cours de traitement dans le cadre des essais cliniques (> 3 % à < 10 %) signalés lors de l'étude 309

Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombocytopénie

Affections oculaires : larmoiement accru

Affections gastro-intestinales : distension abdominale, sécheresse buccale, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : frissons

Infections et infestations : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, pneumonie

Évaluations : augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, allongement de l'intervalle QT, augmentation du taux sanguin de lactico-déshydrogénase, augmentation du taux de phosphatase alcaline, perte de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, hypoalbuminémie, hypocalcémie, hypomagnésémie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur musculosquelettique du thorax, douleur musculosquelettique, douleurs aux extrémités

Affections du système nerveux : étourdissements, dysgueusie, somnolence

Affections psychiatriques : anxiété, insomnie

Affections du rein et des voies urinaires : dysurie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dysphonie, douleur oropharyngée, rhinorrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, prurit

Affections vasculaires : hypertension, hypotension

Les anomalies hématologiques et biochimiques suivantes sont survenues plus fréquemment en cours de traitement chez les patients atteints de sarcome des tissus mous qui ont reçu le mésylate d'éribuline dans le cadre de l'étude 309 : taux nettement faibles de leucocytes, de neutrophiles, de calcium, de potassium et de phosphore et taux nettement élevés de glucose, de calcium, de bilirubine et d'aspartate aminotransférase, comparativement aux patients ayant reçu la dacarbazine.

Les autres effets indésirables graves observés chez les 1 963 patients traités par le mésylate d'éribuline qui ne sont pas mentionnés ci-dessus et pour lesquels il existe un lien de causalité possible avec le mésylate d'éribuline sont la mort subite, la pneumonie, la sepsie (dont la sepsie neutropénique, fatale dans certains cas), la déshydratation, l'insuffisance rénale, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés après l'homologation du mésylate d'éribuline. Étant donné que ces effets sont signalés spontanément par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Affections hématologiques et du système lymphatique : coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Affections cardiaques : fibrillation auriculaire

Affections du système immunitaire : hypersensibilité au médicament

Affections hépatobiliaires : hépatotoxicité

Affections gastro-intestinales : pancréatite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : maladie pulmonaire interstitielle

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Autres médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc

L'utilisation concomitante du mésylate d'éribuline injectable et d'un autre médicament qui allonge l'intervalle QT/QTc doit être évitée dans la mesure du possible. Les médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou à une torsade de pointes comprennent, sans toutefois s'y limiter, les exemples de la liste suivante (les classes chimiques/pharmacologiques sont mentionnées si certains membres de la classe ont été associés à l'allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou la torsade de pointes) : antiarythmiques de classe IA, antiarythmiques de classe III, antiarythmiques de classe IC; antipsychotiques, antidépresseurs, opioïdes, antibiotiques macrolides et analogues, antibiotiques quinolones, antipaludiques, antifongiques azolés, dompéridone, antagonistes des récepteurs 5-hydroxytryptamine (5-HT)₃, inhibiteurs de la tyrosine kinase, inhibiteurs de l'histone-désacétylase, agonistes de l'adrénorécepteur bêta-2.

Il faut faire preuve de prudence si le mésylate d'éribuline injectable est utilisé avec des médicaments susceptibles de perturber les niveaux d'électrolytes, incluant, sans toutefois s'y limiter, les médicaments suivants : diurétique de l'anse, thiazide et diurétiques connexes; laxatifs et lavements; amphotéricine B; corticostéroïdes à forte dose.

Il convient de consulter les sources d'information actuelles concernant les médicaments homologués qui allongent l'intervalle QT/QTc ou causent des troubles électrolytiques.

Interactions médicament-médicament

Effets des inhibiteurs et des inducteurs de CYP3A4 sur le mésylate d'éribuline injectable

Une étude pharmacocinétique (PK) a démontré que l'exposition à l'éribuline (aire sous la courbe et concentration maximale) était similaire lorsque le mésylate d'éribuline était administré en association avec du kétoconazole, un puissant inhibiteur du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), comparativement à l'administration du mésylate d'éribuline injectable seul. Une analyse PK de population n'a mis en évidence aucun effet des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 sur l'exposition à l'éribuline. Par conséquent, aucune interaction médicament-médicament n'est attendue avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4.

Effets des inhibiteurs des protéines de transport sur le mésylate d'éribuline

Des études non cliniques ont indiqué que l'éribuline est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) (voir [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique](#)). Une étude PK a démontré que l'exposition à l'éribuline était similaire lorsque l'éribuline était administrée en association avec du kétoconazole, un inhibiteur de la P-gp, comparativement à l'administration d'éribuline seule. L'éribuline est faiblement métabolisée et elle est principalement éliminée, inchangée, dans les fèces et, dans une moindre mesure, dans les urines. La contribution de la P-gp à l'excrétion biliaire et rénale de l'éribuline est inconnue. Les protéines de transport intervenant dans l'excrétion de l'éribuline n'ont pas été identifiées, mais l'inhibition des protéines de transport pourrait théoriquement provoquer une exposition accrue à l'éribuline. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration du mésylate d'éribuline injectable avec des inhibiteurs des protéines de transport.

Effets du mésylate d'éribuline sur d'autres médicaments

L'éribuline n'inhibe pas les enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 ou n'induit pas les enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4 aux concentrations cliniques pertinentes, et ne devrait pas modifier les concentrations plasmatiques d'autres médicaments qui sont des substrats de ces enzymes.

Effets au médicament sur le style de vie

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets du mésylate d'éribuline injectable sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Le mésylate d'éribuline injectable peut causer des effets secondaires tels que la fatigue et les étourdissements, lesquels peuvent exercer une influence mineure ou modérée sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Il faut conseiller aux patients de ne pas conduire et/ou utiliser des machines s'ils se sentent fatigués ou étourdis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

Renseignements posologiques de nature générale

La dose recommandée de mésylate d'éribuline injectable est de 1,4 mg/m² administrée par voie intraveineuse (i.v.) pendant 2 à 5 minutes les jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours.

Les patients doivent avoir des valeurs de nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1\ 500$ cellules/mm³ et de plaquettes $> 100\ 000$ /mm³ à l'instauration du traitement par le mésylate d'éribuline injectable.

La prémédication par des stéroïdes et/ou des antihistaminiques pour prévenir les réactions d'hypersensibilité n'est pas nécessaire pour l'emploi du mésylate d'éribuline injectable. Aucune tubulure spéciale n'est requise pour l'administration du mésylate d'éribuline injectable par voie intraveineuse.

Modification posologique pendant le traitement

Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation à la recherche d'une éventuelle neuropathie périphérique et il faut réaliser un hémogramme avant chaque dose.

Reports posologiques recommandés

Ne pas administrer le mésylate d'éribuline injectable le jour 1 ou le jour 8 dans l'un des cas suivants :

- NAN $< 1\ 000$ /mm³
- Plaquettes $< 75\ 000$ /mm³
- Toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4

La dose du jour 8 peut être retardée d'une semaine au maximum.

- Si les toxicités ne se résolvent pas ou ne s'améliorent pas pour atteindre un niveau ne dépassant pas le grade 2 au plus tard le jour 15, omettre la dose.
- Si les toxicités se résolvent ou s'améliorent pour atteindre un niveau ne dépassant pas le grade 2 au plus tard le jour 15, administrer le mésylate d'éribuline injectable à une dose réduite et débiter le cycle suivant au plus tôt deux semaines après.

Réductions posologiques recommandées

Si une dose a été retardée pour cause de toxicité et que les toxicités sont revenues à un niveau de grade 2 ou moins, reprendre le mésylate d'éribuline injectable à une dose réduite, comme précisé dans le tableau 5.

Ne pas augmenter de nouveau la dose de mésylate d'éribuline injectable après qu'elle a été réduite.

Tableau 5 : Recommandations relatives à la modification de la posologie

Description de l'événement	Dose recommandée de mésylate d'éribuline injectable
Réduire de façon permanente la dose de 1,4 mg/m² de mésylate d'éribuline injectable dans l'un des cas suivants : NAN < 500 cellules/mm ³ pendant > 7 jours NAN < 1 000 cellules/mm ³ en présence d'une fièvre ou d'une infection Plaquettes < 25 000/mm ³ Plaquettes < 50 000/mm ³ nécessitant une transfusion Toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4 Omission ou report de la dose de Mésylate d'éribuline injectable du jour 8 dans le cycle précédent pour cause de toxicité	1,1 mg/m ²
Survenue de tout événement nécessitant une réduction permanente de la dose dans le cadre de l'administration d'une dose de 1,1 mg/m ²	0,7 mg/m ²
Survenue de tout événement nécessitant une réduction permanente de la dose dans le cadre de l'administration d'une dose de 0,7 mg/m ²	Arrêt du traitement par le mésylate d'éribuline injectable

NAN = nombre absolu de neutrophiles.

Grade des toxicités établi selon les critères de terminologie standards pour les événements indésirables (CTCAE), version 3.0, du National Cancer Institute (NCI) des États-Unis.

Critères de retraitement : Les patients doivent être retraités par le mésylate d'éribuline injectable uniquement si leur nombre absolu de neutrophiles (NAN) est $\geq 1\ 000$ cellules/mm³, et leur numération plaquettaire est $\geq 75\ 000$ /mm³, et si toute autre toxicité associée à un cycle de traitement antérieur est revenue à un grade ≤ 2 (à l'exception de l'anémie).

Modification posologique chez les populations particulières

Patients présentant une insuffisance hépatique

La dose recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) est de 1,1 mg/m² administrée par voie intraveineuse les jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours. La dose recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) est de 0,7 mg/m² administrée par voie intraveineuse les jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours. Le mésylate d'éribuline n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh); par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

Patients présentant une insuffisance rénale

La dose recommandée pour les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr : 15 à 50 mL/min) est de 1,1 mg/m² administrée par voie intraveineuse pendant 2 à 5 minutes les jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours. Le mésylate d'éribuline n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (IRT); par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

Administration

Le mésylate d'éribuline injectable est une solution aqueuse stérile, incolore et transparente, prête à l'emploi, pour administration par voie intraveineuse. Chaque flacon contient 0,5 mg de mésylate d'éribuline per mL solution éthanol:eau (5:95.) et offerte en flacons de 1 mg / 2 mL et de 1,5 mg / 3mL.

La solution de mésylate d'éribuline injectable doit être extraite du flacon au moyen d'une seringue, dans des conditions aseptiques, et administrée par voie intraveineuse sans dilution. Le mésylate d'éribuline injectable peut également être dilué dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (100 mL max.). Le mésylate d'éribuline injectable ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux.

Le mésylate d'éribuline injectable ne doit pas être dilué ou administré dans un cathéter intraveineux contenant des solutions de dextrose.

Le mésylate d'éribuline injectable est administré par voie intraveineuse pendant 2 à 5 minutes.

Aucune tubulure spéciale n'est requise pour l'administration du mésylate d'éribuline injectable par voie intraveineuse.

Il faut veiller à disposer d'un accès veineux périphérique adéquat ou d'une voie veineuse centrale accessible avant l'administration. Rien n'indique que le mésylate d'éribuline exerce un effet vésicant ou irritant. En cas d'extravasation, le traitement doit être symptomatique.

La solution parentérale doit faire l'objet d'une inspection visuelle quant à la clarté, aux matières particulaires, à la précipitation, à la décoloration, aux fuites, etc., avant l'administration. Seule une solution claire sans particules, précipitation, décoloration ou fuite doit être utilisée. La partie inutilisée doit être jetée.

SURDOSAGE

Un cas de surdosage de mésylate d'éribuline a été signalé. La patiente a accidentellement reçu 8,6 mg de mésylate d'éribuline (environ 4 fois la dose prévue) et a ensuite présenté une réaction d'hypersensibilité (grade 3) le jour 3 et une neutropénie (grade 3) le jour 7. Les deux réactions se sont résolues avec des soins de soutien.

Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage de mésylate d'éribuline injectable. En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une étroite surveillance. La prise en charge du surdosage doit comprendre des interventions médicales de soutien pour traiter les manifestations cliniques apparentes.

Pour obtenir les renseignements les plus récents sur la gestion d'une surdose de médicament présumée, contacter votre centre antipoison de la région ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'éribuline est un inhibiteur de la dynamique des microtubules appartenant à la classe des agents antinéoplasiques de type halichondrine. L'éribuline inhibe la phase de croissance de la dynamique des microtubules sans affecter la phase de raccourcissement et séquestre la tubuline dans des agrégats non productifs. L'éribuline exerce ses effets anticancéreux 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 prolongé et irréversible de la mitose.

En outre, le traitement par l'éribuline ciblant les cellules du cancer du sein chez l'humain a causé des changements sur le plan de la morphologie et de l'expression génique, et diminué la migration et le pouvoir envahissant *in vitro*. Dans des modèles murins (souris) de xénogreffe de cancer du sein humain, le traitement par l'éribuline a été associé à une perfusion et à une perméabilité vasculaires accrues dans les noyaux tumoraux ayant donné lieu à une réduction de l'hypoxie tumorale, ainsi qu'à des modifications de l'expression génique dans les échantillons tumoraux associées à un changement de phénotype.

Pharmacodynamique

L'éribuline a une activité antitumorale *in vivo* dans plusieurs xénogreffes de tumeurs humaines, y compris le cancer du sein et le sarcome des tissus mous, chez des souris athymiques.

Électrocardiographie

L'effet du mésylate d'éribuline sur l'intervalle QT à l'électrocardiogramme a été évalué dans le cadre d'une étude ouverte, non contrôlée, multicentrique à un seul groupe, effectuée auprès de 26 patients présentant des tumeurs solides et traités à raison de 1,4 mg/m² les jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours. Aucun effet sur l'intervalle QTc n'a été observé le jour 1. Le jour 8 du traitement, l'allongement de l'intervalle QTc était évident. La plus forte augmentation moyenne par rapport à la valeur de référence était de 10,5 ms (IC à 90 % : 4,9 à 16,2). L'exposition au mésylate d'éribuline injectable était semblable le jour 1 et le jour 8; par conséquent, les différences de la concentration plasmatique ne sont pas responsables de l'accroissement retardé de l'intervalle QTc.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'éribuline est linéaire sur l'intervalle de doses de 0,25 mg/m² à 4,0 mg/m². Après l'administration d'une dose de 1,4 mg/m², la concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) variait entre 186 et 519 ng/mL et l'exposition moyenne (ASC) variait entre 600 et 971 ng·h/mL.

Distribution :

La pharmacocinétique de l'éribuline se caractérise par une phase de distribution rapide, suivie d'une phase d'élimination prolongée, avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 40 heures. Elle a un volume de distribution important (de 43 à 114 L/m²) et une faible clairance (de 1,16 à 2,42 L/h/m²). L'exposition à l'éribuline après l'administration de plusieurs doses est

comparable à celle obtenue après l'administration d'une dose unique. Aucune accumulation significative d'éribuline n'est observée lors de l'administration hebdomadaire.

L'éribuline se lie faiblement aux protéines plasmatiques. Dans l'intervalle des concentrations de 100 à 1 000 ng/mL d'éribuline, la liaison de l'éribuline aux protéines est de 49 à 65 % dans le plasma humain.

Métabolisme :

Le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) métabolise l'éribuline de manière négligeable *in vitro*. L'éribuline inhibe l'activité du CYP3A4 dans les microsomes hépatiques humains, mais il est peu probable que l'éribuline augmente de manière substantielle les taux plasmatiques des substrats du CYP3A4. L'éribuline ne présente aucun potentiel d'induction pour le CYP1A, le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A dans les hépatocytes primaires humains. Aucune inhibition significative du CYP1A2, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 ou du CYP2E1 n'a été décelée avec des concentrations d'éribuline allant jusqu'à 5 µm dans des microsomes hépatiques humains groupés. Aucune inhibition significative du CYP3A4 n'a été décelée avec des concentrations d'éribuline allant jusqu'à 1 µm (730 ng/mL) dans des microsomes hépatiques groupés. Par conséquent, il est peu probable que l'éribuline ait un effet sur les taux plasmatiques des médicaments qui sont des substrats d'enzymes du CYP.

L'éribuline sous forme inchangée était la principale espèce circulant dans le plasma de patients ayant reçu de l'éribuline marquée au carbone 14. Les concentrations de métabolites représentaient < 0,6 % de la molécule mère, ce qui confirme l'absence de métabolites majeurs de l'éribuline chez l'être humain.

Excrétion :

L'éribuline est principalement éliminée dans les fèces sous forme inchangée. Après l'administration d'éribuline marquée au ¹⁴C à des patients, environ 82 % de la dose a été éliminée dans les fèces et 9 % dans les urines, ce qui indique que la clairance rénale n'est pas une voie d'élimination significative de l'éribuline. L'éribuline inchangée représentait environ 88 % et 91 %, respectivement, des matières radioactives retrouvées dans les fèces et les urines. L'éribuline est un substrat de la P-gp, un transporteur d'efflux de médicament, *in vitro*.

Populations particulières et états pathologiques

Effets de l'âge, du sexe et de la race

D'après une analyse pharmacocinétique de population, le sexe, la race et l'âge n'ont pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique de l'éribuline.

Effets de l'insuffisance hépatique

Une étude de phase I a évalué la pharmacocinétique de l'éribuline chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh, n = 7) ou modérée (classe B de Child-Pugh, n = 4). Comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale (n = 6), l'exposition à l'éribuline a augmenté par un facteur de 1,75 et de 2,79, respectivement, chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et modérée. L'administration du mésylate d'éribuline à une dose de 1,1 mg/m² et de 0,7 mg/m² à des patients présentant une insuffisance hépatique légère et modérée, respectivement, a entraîné une exposition à l'éribuline semblable à celle obtenue avec une dose de 1,4 mg/m² chez des patients ayant une fonction hépatique

normale. Il est recommandé de réduire la dose à 1,1 mg/m² chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et à 0,7 mg/m² chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh). Le mésylate d'éribuline n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Effets de l'insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'éribuline a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase I chez des patients ayant une fonction rénale normale (ClCr : > 80 mL/min), une insuffisance rénale modérée (ClCr : 30 à 50 mL/min) ou sévère (ClCr : 15 à < 30 mL/min). Les estimations de la clairance de la créatinine ont été calculées à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault. La C_{max} normalisée en fonction de la dose a augmenté d'un facteur de 1,31 (IC à 90 % : 0,84 à 2,05) en présence d'insuffisance rénale modérée et d'un facteur de 2,02 (IC à 90 % : 1,27 à 3,21) en présence d'insuffisance rénale sévère, par rapport à une fonction rénale normale. En présence d'insuffisance rénale modérée ou sévère, l'ASC_(0-inf) normalisée en fonction de la dose moyenne a augmenté d'un facteur de 1,49 (IC à 90 % : 0,9 à 2,45) par rapport à une fonction rénale normale. La sévérité de l'insuffisance rénale n'a pas eu d'effet différentiel sur l'exposition à l'éribuline. Le mésylate d'éribuline injectable n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (IRT). La dose recommandée pour les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr : 15 à 50 mL/min) est de 1,1 mg/m² administrée par voie intraveineuse pendant 2 à 5 minutes les jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les flacons dans leurs boîtes d'origine. Entreposer à une température comprise entre 15 °C et 30 °C. Ne pas congeler.

Une fois transféré du flacon à une seringue, le Mésylate d'éribuline injectable (0,5 mg/mL) peut être conservé pendant une période allant jusqu'à 6 heures à la température et à l'éclairage ambiants ou jusqu'à 24 heures au réfrigérateur. Les solutions diluées de mésylate d'éribuline injectable (0,005 à 0,2 mg/mL dans une solution saline normale) peuvent être conservées pendant une période allant jusqu'à 48 heures au réfrigérateur ou jusqu'à 24 heures à la température et à l'éclairage ambiants. Tout contenu inutilisé du flacon doit être jeté.

Les solutions diluées de mésylate d'éribuline injectable (0,005 à 0,2 mg/mL dans une solution saline normale) sont compatibles avec les poches pour perfusion intraveineuse pendant une période allant jusqu'à 48 heures au réfrigérateur ou jusqu'à 24 heures à la température et à l'éclairage ambiants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il convient d'appliquer les procédures pour la manipulation et l'élimination adéquates des médicaments anticancéreux. Il n'est pas admis de manière consensuelle que toutes les interventions recommandées dans les lignes directrices sont nécessaires ou adéquates (lignes directrices de l'ASHP 2006, Manuel de l'OSHA [section VI, chapitre 2] 1999, Polovich *et al.* 2005 et NIOSH Alert 2004).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le mésylate d'éribuline est une solution stérile, incolore et transparente, conditionnée dans un flacon à usage unique, un flacon par boîte. Le bouchon du flacon n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel. Le médicament contient 1 mg de mésylate d'éribuline par flacon de 2 mL de solution ou 1,5 mg de mésylate d'éribuline par flacon de 3 mL de solution. La concentration de la solution de mésylate d'éribuline est de 0,5 mg/mL.

Ingrédients inactifs : alcool déshydraté USP (5 % vol/vol), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour injection USP (95 % vol/vol).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : mésylate d'éribuline

Nom chimique :

monométhanesulfonate de

(2R,3R,3aS,7R,8aS,9S,10aR,11S,12R,13aR,13bS,15S,18S,21S,24S,26R,28R,29aS)-2-[(2S)-3-amino-2-hydroxypropyl]-3-méthoxy-26-méthyl- 20,27-diméthylidènehexacosahydro-11,15:18,21:24,28-triépoxy-7,9- éthano-12,15-méthano-9H,15H-furo[3,2-i]furo[2',3':5,6]pyrano[4,3- b][1,4]dioxacyclopentacosin-5(4H)-one

OU

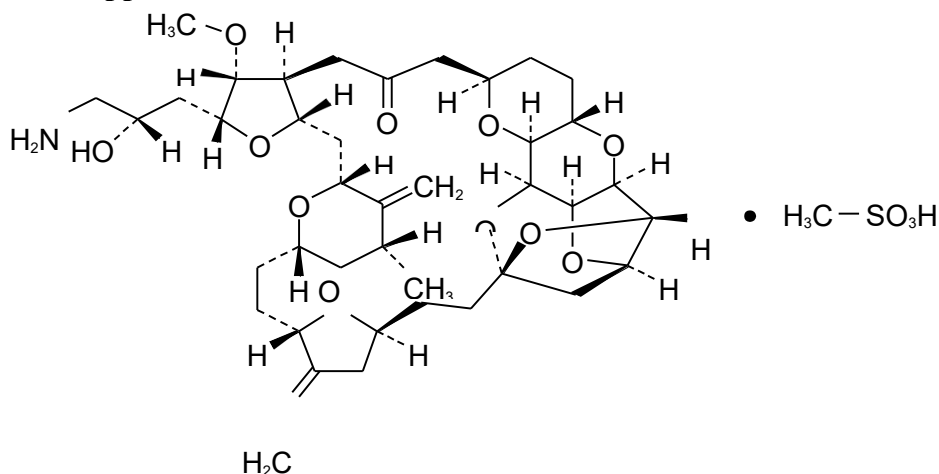
Mésylate d'éribuline

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Formule moléculaire : $C_{40}H_{59}NO_{11} \cdot CH_4SO_3$

Poids moléculaire : 826,0 (729,9 pour la base libre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou blanc cassé/solide et librement soluble dans l'eau, l'éthanol, le méthanol, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, le chloroforme, l'acétone, le dichlorométhane, pratiquement soluble dans l'éther. Dans une solution aqueuse, le mésylate d'éribuline était librement soluble à un pH de 1,2, de 6 et de 8. Le mésylate d'éribuline existe sous forme amorphe et est de nature très hygroscopique avec un point de fusion entre 160,8 °C et 161,2 °C.

ESSAIS CLINIQUES

CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE

Dans une étude ouverte, à répartition aléatoire, multicentrique et multinationale menée auprès de 762 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (étude EMBRACE – tableau 6), l'efficacité et l'innocuité du mésylate d'éribuline ont été évaluées chez des patientes antérieurement traitées par un minimum de deux et un maximum de cinq chimiothérapies antérieures (au moins deux pour une maladie avec récurrence locale ou métastatique), comprenant une anthracycline et un taxane (sauf en cas de contre-indication). Les patientes ont reçu un nombre médian de quatre chimiothérapies antérieures. La maladie des patientes devait avoir progressé dans les six mois suivant leur dernier protocole de chimiothérapie. Des patientes présentant une neuropathie périphérique préexistante de grade ≤ 2 ont été recrutées. Les patientes ont été réparties de manière aléatoire à raison de 2:1 pour recevoir le mésylate d'éribuline (1,4 mg/m² les jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours, administré par voie intraveineuse pendant 2 à 5 minutes) ou le traitement choisi par le médecin, défini comme toute monothérapie consistant en une chimiothérapie, une hormonothérapie ou un traitement biologique approuvé pour le traitement du cancer; ou un traitement palliatif ou une radiothérapie, conformément à la pratique locale, s'il y a lieu. Le groupe Traitement choisi par le médecin consistait en une chimiothérapie dans 97 % des cas ou en une hormonothérapie dans 3 % des cas. Les patientes ont été traitées par un nombre médian de 5 cycles (intervalle de 1 à 23 cycles) de traitement par le mésylate d'éribuline. La dose intensité relative médiane du mésylate d'éribuline était de 91 %.

Les caractéristiques des patientes étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement. Certaines caractéristiques initiales des patientes et de leur maladie sont synthétisées dans le tableau 6.

Soixante-quatre pour cent des patientes provenaient d'Amérique du Nord/d'Europe de l'Ouest/d'Australie, 25 % d'Europe de l'Est/de Russie et 11 % d'Amérique latine/d'Afrique du Sud.

Tableau 6 : Caractéristiques des patientes et de la maladie au début de l'étude (population en intention de traiter) (étude EMBRACE)

Caractéristiques des patientes	Mésylate d'éribuline (n = 508)	Traitement choisi par le médecin (n = 254)
Âge (années)		
Médiane (intervalle)	55 (28 à 85)	56 (27 à 81)
Répartition selon l'âge (années), n (%)		
< 40	34 (7)	17 (7)
≥ 40 à < 65	380 (75)	180 (71)
≥ 65 à ≤ 75	86 (17)	51 (20)
> 75	8 (2)	6 (2)
Race, n (%)		
Noire	20 (4)	14 (6)
Blanche	470 (93)	233 (92)
Asiatique/originaire des îles du Pacifique	3 (1)	2 (1)
Autre	15 (3)	5 (2)

Caractéristiques des patientes	Mésylate d'éribuline (n = 508)	Traitement choisi par le médecin (n = 254)
Indice de performance ECOG, n (%)		
0	217 (43)	103 (41)
1	244 (48)	126 (50)
2	39 (8)	22 (9)
Non déclaré	8 (2)	3 (1)
Statut des récepteurs d'œstrogènes, n (%)		
Positifs	336 (66)	171 (67)
Négatifs	143 (28)	72 (28)
Inconnu	29 (6)	11 (4)
Statut des récepteurs de progestérone, n (%)		
Positifs	254 (50)	123 (48)
Négatifs	197 (39)	102 (40)
Inconnu	57 (11)	29 (11)
Statut HER2, n (%)		
Positifs	83 (16)	40 (16)
Négatifs	373 (73)	192 (76)
Inconnu	52 (10)	22 (9)
ER⁻, PR⁻, HER2⁻, n (%)	93 (18)	51 (20)
Nombre de protocoles de chimiothérapie antérieurs, n (%)		
1 chimiothérapie	1 (< 1)	0 (0)
2 chimiothérapies	65 (13)	31 (12)
3 chimiothérapies	176 (35)	83 (33)
4 chimiothérapies	166 (33)	79 (31)
5 chimiothérapies	85 (28)	51 (20)
> 6 chimiothérapies	13 (3)	9 (4)
Sites de l'atteinte		
Foie	296 (59)	159 (63)
Poumon	197 (39)	95 (37)
Os	306 (60)	158 (62)
Nombre de sites de métastases		
≤ 2 sites de métastases	257 (51)	117 (46)
≥ 2 sites de métastases	249 (49)	137 (54)

Abréviations : ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ER, récepteur d'œstrogènes; HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; PR, récepteur de progestérone.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était la survie globale. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale (SG) a été observée chez les patientes assignées de manière aléatoire au groupe mésylate d'éribuline par rapport à celles du groupe Traitement choisi par le médecin (tableau 7). La survie médiane a été améliorée de 2,5 mois (rapport de risques instantanés [RRI] de 0,809, IC à 95 % : 0,660 à 0,991, $p = 0,041$). Les taux de survie à un an étaient de 54 % (IC à 95 % : 0,492 à 0,586) chez les patientes assignées de manière aléatoire au groupe mésylate d'éribuline et de 44 % (IC à 95 % : 0,371 à 0,502) au sein du groupe Traitement choisi par le médecin. Une analyse de survie actualisée, effectuée lorsque 77 % des événements avaient été observés (figure 1), concordait avec l'analyse principale, avec

une amélioration de la survie globale médiane de 2,6 mois (RRI de 0,805, IC à 95 % : 0,677 à 0,958, valeur nominale de $p = 0,014$) observée chez les patientes assignées de manière aléatoire au groupe mésylate d'éribuline par rapport à celles du groupe Traitement choisi par le médecin. Chez les patientes assignées de manière aléatoire au groupe mésylate d'éribuline, le taux de réponse objective selon les critères RECIST était de 11 % (IC à 95 % : 8,6 % à 14,3 %) et la durée médiane de la réponse était de 4,2 mois (IC à 95 % : 3,8 à 5,0 mois).

Tableau 7 : Comparaison de la survie globale : Mésylate d'éribuline par rapport au Traitement choisi par le médecin – analyse en IT (étude EMBRACE)

Paramètre d'efficacité	Mésylate d'éribuline (n = 508)	Traitement choisi par le médecin (n = 254)
Survie globale		
Nombre de décès	274	148
Médiane, mois (IC à 95 %)	13,1 mois (11,8 à 14,3)	10,6 mois (9,3 à 12,5)
Rapport de risques instantanés (IC à 95 %) ^a	0,809 ^b (0,660 à 0,991)	
Valeur de p^c	0,041	
Analyse de survie actualisée		
Nombre de décès	386	203
Médiane, mois (IC à 95 %)	13,2 (12,1 à 14,4)	10,6 (9,2 à 12,0)
Rapport de risques instantanés (IC à 95 %) ^a	0,805 (0,677 à 0,958)	
Valeur de p^c	0,014	

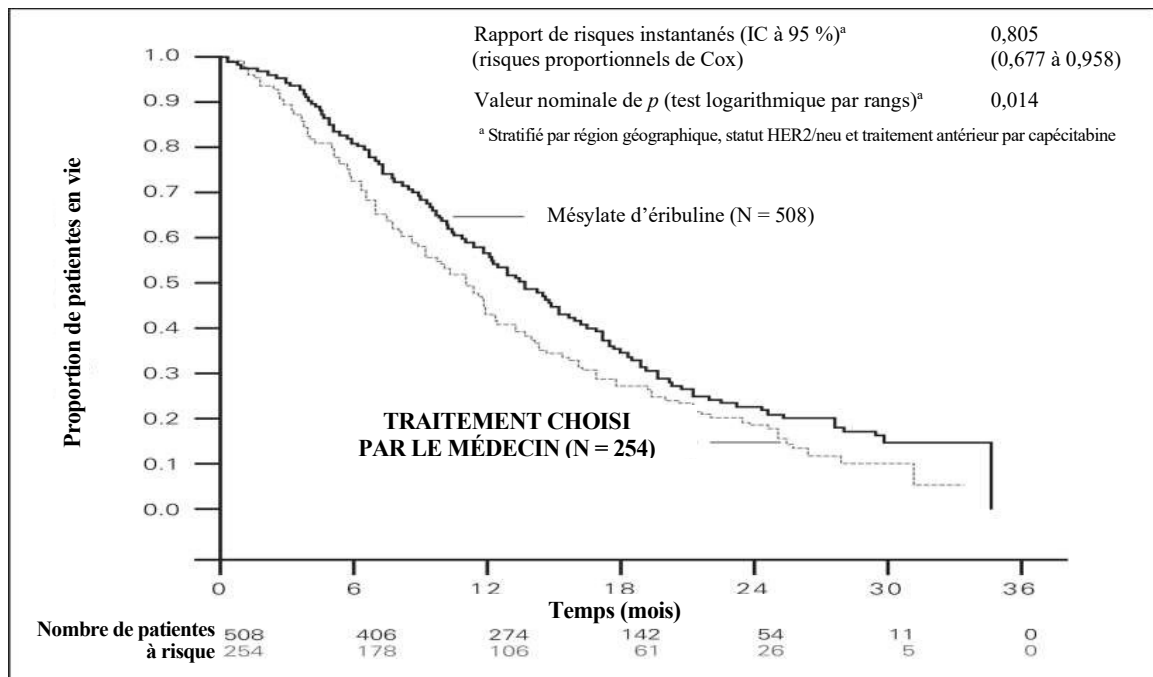
Abréviations : IC, intervalle de confiance; HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; IT, intention de traiter.

^a Sur la base d'un modèle de risques proportionnels de Cox, stratifié par région géographique, statut HER2 et traitement antérieur par capécitabine.

^b Pour le rapport de risques instantanés, une valeur inférieure à 1,00 favorise le traitement par le mésylate d'éribuline.

^c Sur la base d'un test logarithmique par rangs stratifié par région géographique, statut HER2 et traitement antérieur par capécitabine.

Figure 1 : Analyse de survie globale actualisée – Analyse en IT (étude EMBRACE)



LIPOSARCOMES

Les patients qui ont participé à l'étude pivot de phase III ouverte à répartition aléatoire (étude 309) présentaient un sarcome des tissus mous localement récidivant ou métastatique appartenant au sous-type histologique du léiomyosarcome ou du liposarcome. Les patients avaient reçu au moins deux protocoles de chimiothérapie antérieurs, dont un qui devait avoir inclus une anthracycline (sauf en cas de contre-indication).

La maladie des patients devait avoir progressé dans les six mois suivant leur dernier protocole de chimiothérapie. Au total, 452 patients ont été répartis de manière aléatoire selon un rapport 1:1 pour recevoir le mésylate d'éribuline à raison de 1,4 mg/m² administré par voie intraveineuse les jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours ou de la dacarbazine à raison de 850 mg/m², 1 000 mg/m² ou 1 200 mg/m² administrée par voie intraveineuse tous les 21 jours (dose déterminée par l'investigateur avant la répartition aléatoire). L'autorisation de mise sur le marché de la dacarbazine n'inclut pas le traitement du sarcome des tissus mous. L'âge médian était de 56 ans (tranche d'âges : 24 à 83 ans); 67 % des patients étaient de sexe féminin et 33 % de sexe masculin; la majorité (66 %) des patients présentaient un léiomyosarcome, tandis que seulement 34 % présentaient un liposarcome.

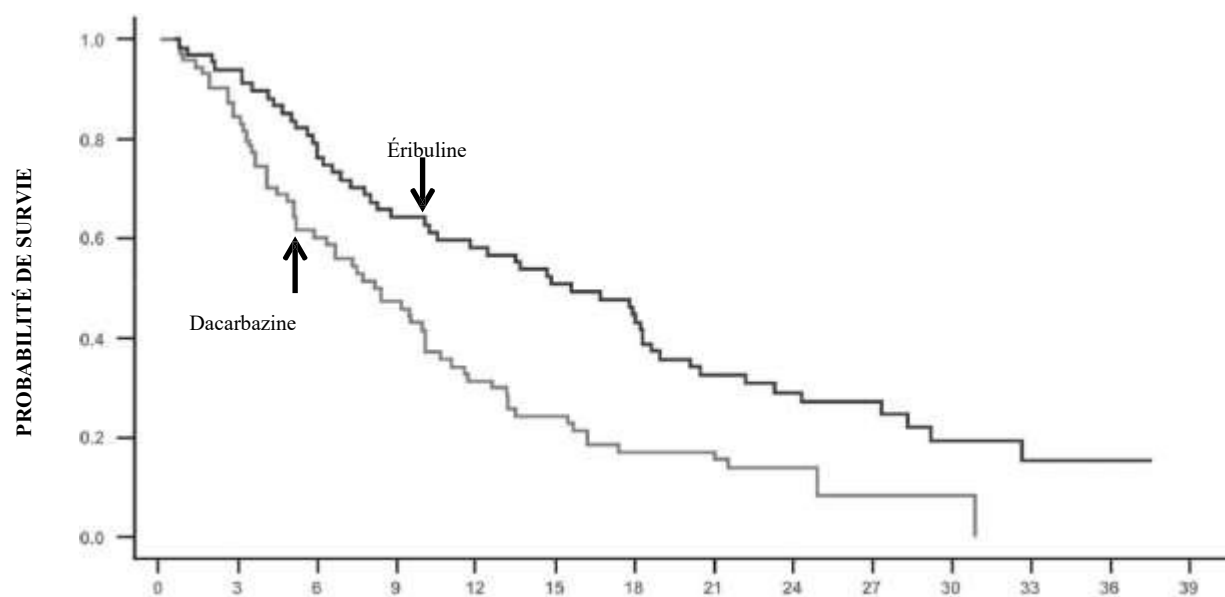
Le paramètre d'efficacité principal était la survie globale (SG) et le paramètre secondaire majeur était la survie sans progression (SPP). Une amélioration statistiquement significative ($p = 0,0169$) de 2 mois de la SG médiane a été observée chez les patients assignés de manière aléatoire au groupe mésylate d'éribuline comparativement aux patients du groupe de traitement par la dacarbazine (13,5 mois avec le mésylate d'éribuline contre 11,5 mois avec la dacarbazine), avec un RRI de 0,768 (IC à 95 % de 0,618 à 0,954) (voir la [figure 2](#)). D'après les analyses exploratoires par sous-groupes planifiées, l'effet bénéfique de mésylate d'éribuline était limité

aux patients présentant un liposarcome (SG médiane de 15,6 mois avec le mésylate d'éribuline contre 8,4 mois avec la dacarbazine), avec un RRI de 0,51 (IC à 95 % de 0,346 à 0,753, $p = 0,0006$). Il n'y avait pas de données indiquant un effet bénéfique chez les patients présentant un léiomyosarcome (voir le [tableau 8](#)).

Tableau 8 : Comparaison des résultats relatifs à l'efficacité chez les patients traités par le mésylate d'éribuline dans le cadre de l'étude 309

	Étude 309 Sous-groupe de patients présentant un liposarcome		Étude 309 Sous-groupe de patients présentant un léiomyosarcome		Étude 309 Population en IT	
	Mésylate d'éribuline (n = 71)	Dacarbazine (n = 72)	Mésylate d'éribuline (n = 157)	Dacarbazine (n = 152)	Mésylate d'éribuline (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 des risques instantanés (IC à 95 %)	0,511 (0,346 à 0,753)		0,927 (0,714 à 1,203)		0,768 (0,618 à 0,954)	
Valeur nominale de p	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 des risques instantanés (IC à 95 %)	0,521 (0,346 à 0,784)		1,072 (0,835 à 1,375)		0,877 (0,710 à 1,085)	
Valeur nominale de p	0,0015		0,5848		0,2287	

Figure 2 : Survie globale dans le sous-groupe de patients présentant un liposarcome (étude 309)



	Temps (mois)													
	NOMBRE DE PATIENTS À RISQUE :													
Mésylate d'Éribuline	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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Animal

Pharmacodynamique

Les résultats d'études *in vitro* démontrent que l'ajout de mésylate d'Éribuline inhibe la croissance cellulaire avec des valeurs de concentration inhibitrice médiane (CI₅₀) inférieures à faibles en nmol/L dans une vaste gamme de lignées cellulaires cancéreuses humaines établies, y compris les cancers du sein, du côlon, de la prostate, des ovaires, du poumon à petites cellules et du poumon non à petites cellules, ainsi que le lymphome histiocytaire, la leucémie promyélocytaire, le carcinome à cellules squameuses du pharynx (cancer de la tête et du cou), le mélanome et le sarcome des tissus mous chez les adultes et les enfants. Le mésylate d'Éribuline exerce ses effets anticancéreux par un mécanisme antimitotique au niveau de la tubuline, ce qui entraîne le blocage de la phase G₂/M (« Gap 2 »/mitose) du cycle cellulaire, une perturbation des fuseaux mitotiques et finalement la mort cellulaire par apoptose après un blocage prolongé de la mitose. Le mésylate d'Éribuline provoque l'inhibition de la croissance des microtubules et la formation d'agrégats de tubuline non productifs, mais sans effets sur le raccourcissement des microtubules.

Le mésylate d'éribuline maintient une activité *in vitro* non diminuée contre une lignée de cellules cancéreuses qui était résistante aux taxanes en raison de mutations de la tubuline β . Le mésylate d'éribuline est un substrat pour la pompe d'efflux de médicament que constitue la P-gp, et il a montré une activité *in vitro* réduite contre une lignée de cellules cancéreuses humaines exprimant la P-gp.

Systèmes électrophysiologiques

Une perfusion intraveineuse d'une heure de mésylate d'éribuline à 0,04 mg/kg (0,8 mg/m²) chez des chiens a provoqué une baisse temporaire de la tension artérielle systolique, diastolique et moyenne ainsi que de la fréquence cardiaque, et un accroissement de l'intervalle RR, mais aucun effet sur d'autres paramètres ECG n'a été observé pendant une période allant jusqu'à huit heures suivant l'administration. Les concentrations plasmatiques maximales estimées obtenues dans des études sur la pharmacologie de l'innocuité cardiovasculaire étaient d'environ 6 % de la C_{max} clinique.

L'évaluation des effets cardiaques éventuels *in vitro* a été effectuée à des concentrations nettement supérieures (> 300 fois) aux valeurs de la C_{max} clinique. *In vitro*, l'éribuline à des concentrations allant jusqu'à 30 μ mol/L n'a pas inhibé l'activité hERG dans les cellules HEK293 transfectées de façon stable et n'a eu aucun effet sur les paramètres du potentiel d'action cardiaque dans des fibres de Purkinje isolées de chiens.

Système nerveux central et appareil respiratoire

L'administration de mésylate d'éribuline par injection intraveineuse en bolus lente à 0,1 ou 0,25 mg/kg n'a produit aucun effet notable sur le système nerveux central ou l'appareil respiratoire chez des rats mâles.

Pharmacocinétique

L'éribuline est éliminée principalement 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 P-gp. Toutefois, on ignore si la P-gp participe à l'excrétion biliaire de l'éribuline.

TOXICOLOGIE

Toxicité de doses répétées

Des études de toxicité portant sur des doses répétées par voie intraveineuse ont été menées chez des rats F344 et des chiens beagle. Dans ces études, le mésylate d'éribuline a été administré 3 fois à des intervalles de 4 jours (Q4J \times 3) ou de 7 jours (Q7J \times 3). Dans les études de toxicité chronique de 6 mois chez les rats et les chiens, le schéma posologique Q7J \times 3 suivi d'une période de récupération de 14 jours a été répété en 6 cycles. Dans ces études, le mésylate d'éribuline a été administré aux rats par injection en bolus lente et aux chiens sous forme de perfusion intraveineuse d'une heure. La toxicité limitant la dose excluait l'administration répétée de doses dépassant la dose clinique recommandée (1,4 mg/m² de mésylate d'éribuline administrée par voie i.v. pendant 2 à 5 minutes). Aux doses qui ont pu être administrées, les concentrations plasmatiques chez les animaux étaient inférieures à celles de l'exposition clinique.

L'activité antiproliférative du mésylate d'éribuline a été associée à une toxicité médullaire, lymphoïde et testiculaire dans toutes les études de toxicité portant sur des doses répétées à Q4J×3 et Q7J×3 chez les rats aussi bien que les chiens. Chez les chiens, des vomissements, une diarrhée ainsi qu'une nécrose et une hyperplasie des cryptes/glandes de l'intestin grêle et du gros intestin sont survenues à des doses létales (0,075 mg/kg [1,5 mg/m²] Q4Jx2). La toxicité médullaire et/ou la toxicité gastro-intestinale semblaient être la toxicité limitant la dose de mésylate d'éribuline. La toxicité médullaire comprenait une diminution du nombre de cellules hématopoïétiques, entraînant une diminution des numérations globulaires du sang périphérique et une hypocellularité de la moelle osseuse visible sur le plan histologique. Ces altérations de la moelle osseuse étaient souvent accompagnées d'une hématopoïèse extramédullaire compensatoire dans la rate. Les doses les plus faibles auxquelles la toxicité médullaire est apparue dans les études de toxicité portant sur des doses répétées étaient de 0,05 mg/kg (0,30 mg/m²) chez les rats et de 0,03 mg/kg (0,60 mg/m²) chez les chiens. La toxicité lymphoïde, représentée par une diminution du nombre de lymphocytes circulants et/ou une atrophie des organes lymphoïdes, a été observée à des doses ≥ 0,60 mg/m² (≥ 0,10 mg/kg chez les rats et ≥ 0,03 mg/kg chez les chiens) dans les études à Q7J×3 et Q4J×3. Les toxicités médullaire et lymphoïde étaient réversibles, avec une récupération en cours ou terminée dans un délai de 26 jours suivant l'administration au cours de la période d'observation post-administration dans les études de toxicité à Q4J×3 et Q7J×3, chez les rats aussi bien que chez les chiens. La toxicité testiculaire comprenait les observations macroscopiques de testicules mous et/ou petits et une diminution du poids des testicules. Les observations histologiques dans les testicules comprenaient une hypocellularité ou une dégénérescence des tubes séminifères. Ces changements étaient associés à une hypospermie/aspermie épидидymaire secondaire. Une toxicité testiculaire est survenue à ≥ 0,05 mg/kg (0,30 mg/m²) chez les rats et à 0,045 mg/kg (0,90 mg/m²) chez les chiens. Chez le rat, la dégénérescence testiculaire observée lors de la nécropsie était généralement plus sévère 14 à 26 jours après la dernière dose que 3 jours après l'administration. Cette observation peut être associée à l'absence de division des cellules lésées et elle laisse supposer que les lésions testiculaires peuvent être irréversibles. Elle peut également être liée à un temps de récupération insuffisant, puisque la durée du cycle spermatogénique chez les rats est de 48 à 52 jours.

Une dégénérescence des myocytes et une dégénérescence des neurofibres du nerf sciatique ont également été observées chez les rats à des doses de ≥ 0,20 mg/kg (1,20 mg/m²) dans les études à Q4J×3 et Q7J×3, respectivement. Ces effets peuvent se manifester sous forme de neuropathie et/ou de myalgie chez l'humain. Bien que la dégénérescence des myocytes ait disparu au jour 35 (26 jours après l'administration), la dégénérescence des fibres du nerf sciatique était toujours présente le jour 29 (14 jours après l'administration). Il y avait un rat mâle recevant la dose élevée (0,15 mg/kg [0,90 mg/m²]) dans l'étude de toxicité chronique présentant une dégénérescence des neurofibres. Des études de 6 mois (administration par voie i.v. Q7J×3 suivie de 14 jours sans administration pendant 6 cycles) n'ont révélé aucune toxicité inattendue à la dose administrée (jusqu'à 0,90 mg/m² chez les rats et les chiens). Une nécrose focale et multifocale du foie chez des rats mâles dans l'étude de toxicité chronique chez les rats a été attribuée à des infections bactériennes et considérée comme consécutive aux effets de l'éribuline sur la moelle osseuse.

Génotoxicité

Le mésylate d'éribuline s'est révélé non mutagène lors du test d'Ames, avec et sans système d'activation métabolique exogène (S9). Le mésylate d'éribuline était faiblement positif dans l'essai sur les cellules de lymphome de souris (MLA) dans des cultures activées et non activées. Dans le test du micronoyau *in vivo* chez le rat, le mésylate d'éribuline a montré des signes d'activité génotoxique, formant des micronoyaux de taille nettement supérieure à celle de ceux observés avec le cyclophosphamide. Les micronoyaux, généralement de grande taille, induits par le mésylate d'éribuline concordaient avec une perturbation de la ségrégation chromosomique plutôt qu'avec une action clastogène entraînant une rupture des chromosomes.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Les effets du mésylate d'éribuline sur la grossesse et le développement embryofœtal ont été évalués par une administration intermittente au milieu de la période d'organogénèse chez les rats. La dose de 0,10 mg/kg (0,60 mg/m²) et plus a montré une létalité embryofœtale avec une diminution du poids corporel fœtal. La dose de 0,15 mg/kg (0,90 mg/m²) a provoqué des anomalies externes et/ou des tissus mous (absence de mâchoire inférieure, langue, estomac et rate) et un accouchement prématuré.

Autres études de toxicité

Des études de myélotoxicité *in vitro* ont été réalisées sur des cellules de moelle osseuse (CFU-GM) de souris, de chiens et humaines au moyen de l'essai de formation de colonies en gélose molle. Les cellules de moelle osseuse ont été incubées avec du mésylate d'éribuline à des concentrations de 0, 0,01, 0,1, 1, 10 et 100 nmol/L. L'inhibition de la formation de colonies des CFU-GM a été mesurée, et les concentrations qui ont causé l'inhibition de la formation de colonies ont été calculées au moyen d'une analyse de régression, lorsque cela était possible. La CI₉₀ moyenne était de 63,1, 19,8 et 21,85 nmol/L chez les souris, les chiens et l'humain, respectivement.

Des études HALO (essais d'hémotoxicité par luminescence) semblables *in vitro* ont été réalisées sur des cellules souches multipotentielles de la moelle osseuse (CFC-GEMM) de souris, de chiens et humaines. Les cellules de moelle osseuse ont été incubées avec du mésylate d'éribuline et des comparateurs (paclitaxel et vinblastine) à des concentrations de 0,1 à 1 000 nmol/L. Les cellules murines CFC-GEMM semblaient moins sensibles aux effets antiprolifératifs du mésylate d'éribuline, alors que les cellules humaines et canines semblaient d'une sensibilité égale. Les valeurs de CI₅₀ du mésylate d'éribuline étaient de 148, 11,4 et 15,9 nmol/L chez les souris, les chiens et l'humain, respectivement. La sensibilité des espèces à la toxicité causée par le mésylate d'éribuline peut être classée comme suit : chiens ≥ humain > souris.

RÉFÉRENCES

American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006;63:1172-1193.

Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet P, Manikas A, Diéras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bougnoux P, Dutcus CE, Seegobin S, Mir D, Meneses N, Wanders J, Twelves C. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):914-23.

Cortes J, Vahdat L, Blum JL, Twelves C, Campone M, Roché H, Bachelot T, Awada A, Paridaens R, Goncalves A, Shuster DE, Wanders J, Fang F, Gurnani R, Richmond E, Cole PE, Ashworth S, Allison MA. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 1;28(25):3922-8.

Funahashi Y, Okamoto K, Adachi Y, Semba T, Uesugi M, Ozawa Y, et al. Eribulin mesilate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. *Cancer Sci*. 2014;105(10):1334-42.

Jordan MA, Kamath K, Manna T, Okouneva T, Miller HP, Davis C, et al. The primary antimetabolic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth. *Mol Cancer Ther*. 2005;4(7):1086-95.

Kamath K, Jordan MA. Suppression of microtubule dynamics by epothilone B is associated with mitotic arrest. *Cancer Res*. 2003;63:6026-31.

Kuznetsov G, Towle MJ, Cheng H, Kawamura T, TenDyke K, Liu D, et al. Induction of morphological and biochemical apoptosis following prolonged mitotic blockage by halichondrin B macrocyclic ketone analog E7389. *Cancer Res*. 2004;64(16):5760-5766.

OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html

Panda D, Jordan MA, Chu KC, Wilson L. Differential effects of vinblastine on polymerization and dynamics of opposite microtubule ends. *J Biol Chem*. 1996;47:29807-12.

Polovich M, White JM, Kelleher LO. (eds.) 2005. *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice* (2nd ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH Alert 2004;165.

Schöffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 1629–37.

Smith JA, Wilson L, Azarenko O, Zhu X, Lewis BM, Littlefield BA, et al. Eribulin binds at microtubule ends to a single site on tubulin to suppress dynamic instability. *Biochemistry*. 2010;49(6):1331-1337.

Tan-Chiu E, Wright J, Tan AR, Dacosta NA, Chuang E, Smith J, O'Shaughnessy J, Shuster DE, Meneses NL, Chandrawansa K, Fang F, Cole PE, Ashworth S, Blum JL. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 20;27(18):2954-61.

Towle MJ, Salvato KA, Budrow J, Wels BF, Kuznetsov G, Aalfs KK, et al. In vitro and in vivo anticancer activities of synthetic macrocyclic ketone analogues of halichondrin B. *Cancer Res*. 2001;61(3):1013-1021.

Towle MJ, Salvato KA, Wels BF, Aalfs KK, Zheng W, Seletsky BM, et al. Eribulin induces irreversible mitotic blockade: implications of cell-based pharmacodynamics for in vivo efficacy under intermittent dosing conditions. *Cancer Res*. 2011;71(2):496-505.

Yoshida T, Ozawa Y, Kimura T, Sato Y, Kuznetsov G, Xu S, et al. Eribulin mesilate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET) states. *Br J Cancer*. 2014;110(6):1497-505.

PtHALAVEN^{MD}, pour injection, 0,5 mg/mL, n° de contrôle de la présentation 197739, Monographie de produit, Eisai Limited, 4 août 2017.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR
LE CONSOMMATEUR**

**PrMésylate d'éribuline injectable
(mésylate d'éribuline) injectable**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada du mésylate d'éribuline injectable et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet du mésylate d'éribuline injectable. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Le mésylate d'éribuline injectable est un médicament anticancéreux délivré sur ordonnance. Il est utilisé pour traiter :

- le cancer du sein qui s'est propagé à d'autres parties du corps. Il est utilisé chez les patients qui ont déjà reçu au moins deux traitements médicamenteux contre le cancer du sein qui s'est propagé.

Le mésylate d'éribuline injectable est utilisé pour traiter des patients adultes atteints de liposarcome, un type de cancer qui prend naissance dans les cellules adipeuses.

Le mésylate d'éribuline injectable est utilisé si une patiente :

- ne peut subir une chirurgie visant à éliminer le liposarcome et que celui-ci est parvenu à un stade avancé ou s'est propagé à d'autres parties du corps et
- a déjà reçu d'autres médicaments pour traiter ce cancer.

Les effets de ce médicament :

Le mésylate d'éribuline injectable est un agent anticancéreux qui agit en arrêtant la croissance des cellules cancéreuses.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas le mésylate d'éribuline injectable si vous êtes allergique au mésylate d'éribuline ou à l'halichondrine B ou à tout autre médicament lié à l'halichondrine B.

L'ingrédient médicamenteux est :

Mésylate d'éribuline.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Alcool déshydraté/éthanol anhydre, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau pour injection.

Les formes posologiques sont :

Le mésylate d'éribuline injectable contient 1 mg de mésylate d'éribuline par flacon dans 2 mL de solution et 1,5 mg de mésylate d'éribuline par flacon dans 3 mL de solution.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

Le mésylate d'éribuline injectable doit être prescrit et surveillé par un médecin ayant l'expérience de l'utilisation de médicaments contre le cancer. Les effets secondaires graves du mésylate d'éribuline injectable comprennent les suivants :

- Neutropénie (diminution du nombre de globules blancs)
- Signal électrique anormal du cœur appelé « allongement de l'intervalle QT » (altération du rythme cardiaque)
- Le mésylate d'éribuline injectable n'a pas fait l'objet d'études chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique (du foie) sévère ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT, une maladie du rein).

AVANT d'utiliser le mésylate d'éribuline injectable, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien de toutes vos affections médicales, en indiquant notamment si :

- vous présentez un faible nombre de globules blancs ou un faible taux de plaquettes;
- vous avez de la fièvre (température supérieure à 38,1 °C) ou une infection;
- vous présentez des problèmes cardiaques, notamment un « allongement de l'intervalle QT » (altération du rythme cardiaque);
- vous ressentez un engourdissement, des picotements ou une sensation de brûlure dans les mains et les pieds;
- vous avez des problèmes au foie ou aux reins;
- vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir. Vous ne devez pas recevoir le mésylate d'éribuline injectable pendant la grossesse, car cela pourrait nuire à l'enfant à naître. Discutez avec votre professionnel de la santé des façons d'éviter une grossesse pendant le traitement par le mésylate d'éribuline injectable, car vous devez utiliser une contraception efficace pendant la durée du traitement et pendant au moins trois mois suivant l'arrêt du traitement par le mésylate d'éribuline injectable. Si vous devenez enceinte ou pensez l'être pendant le traitement par le mésylate d'éribuline injectable, signalez-le immédiatement à votre professionnel de la santé.
- vous allaitez. On ignore si le mésylate d'éribuline injectable passe dans le lait maternel. Il faut éviter l'allaitement.

Le mésylate d'éribuline injectable peut causer de la somnolence ou de la fatigue. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines tant que vous ne connaissez pas l'effet que ce médicament peut avoir sur vous.

L'innocuité et l'efficacité du mésylate d'éribuline injectable n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de recevoir le mésylate d'éribuline injectable, indiquez à votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, y compris des médicaments en vente libre.

Le mésylate d'éribuline injectable peut interagir avec les médicaments suivants :

- médicaments connus pour allonger l'intervalle QT/QC et/ou causer une torsade de pointes;
- médicaments qui diminuent les niveaux d'électrolyte.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle : 1,4 mg/m² de surface corporelle administrée sous forme d'injection dans une veine pendant 2 à 5 minutes les jours 1 et 8 d'un cycle de traitement de 21 jours.

Surdose :

Si vous pensez que vous, ou une personne que vous soignez, avez reçu trop de mésylate d'éribuline injectable, contactez sans tarder un professionnel de la santé, les urgences d'un centre hospitalier, le centre antipoison de votre région ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires possibles :

Effets secondaires très fréquents

- faible nombre de globules blancs ou rouges
- faiblesse générale
- fièvre
- douleurs musculaires ou articulaires, douleurs osseuses
- maux de tête
- diminution de l'appétit
- perte de poids
- essoufflement
- toux
- vésicules ou ulcères dans la bouche
- maux de dos

Effets secondaires fréquents

- étourdissements, vertiges
- éruption cutanée, démangeaisons
- tension artérielle élevée ou basse
- anxiété, dépression, troubles du sommeil
- yeux larmoyants
- sécheresse de la bouche
- maux d'estomac, aigreurs
- frissons
- infections des voies respiratoires supérieures (toux, mal de gorge, nez qui coule)

- prise de poids
- altération du goût
- engourdissement
- mal de gorge
- fréquence cardiaque rapide
- voix enrouée
- douleur en urinant
- somnolence

Le mésylate d'éribuline injectable peut fausser les résultats des analyses sanguines, notamment en ce qui concerne les paramètres suivants : fonction de la moelle osseuse (numération des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes), taux de sels dans le sang (potassium, calcium, magnésium, phosphore et sodium notamment), enzymes du foie (AST, ALT et phosphatase alcaline), protéines, pigment biliaire (bilirubine), glycémie (taux de sucre dans le sang) et taux sanguin de lactico-déshydrogénase (LDH). Votre médecin décidera du moment où vous subirez des examens, dont il interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT Fatigue	X		
Perte des cheveux	X		
Nausées, vomissements, constipation	X		
Neuropathie périphérique : engourdissement, picotements ou sensation de brûlure dans les mains et les pieds		X	
Diarrhée	X		
Infection des voies urinaires : fièvre, frissons, sensation de brûlure, douleur ou difficulté à uriner		X	
Œdème périphérique : enflure des mains, des pieds ou des membres		X	
Maux de ventre ou ballonnement		X	
FRÉQUENT Neutropénie fébrile : infection (fièvre, frissons, toux) associée à un faible nombre de globules blancs			X
Thrombocytopenie (faible nombre de plaquettes dans le sang; les plaquettes sont des cellules qui favorisent la coagulation du sang) :		X	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
ecchymoses ou allongement du temps nécessaire pour arrêter les saignements			
Spasmes ou faiblesse musculaires		X	
Allongement de l'intervalle QT : altération du rythme cardiaque		X	
Déshydratation : sensation de soif, fatigue, étourdissements, sécheresse de la bouche, urine foncée et émission d'urine moins fréquente que d'ordinaire		X	
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : émission fréquente d'urine, soif et faim		X	
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans un poumon) : douleur à la poitrine, essoufflement, toux avec du sang dans les crachats			X
PEU FRÉQUENT Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer		X	
Hépatotoxicité (lésions du foie) : maux de ventre, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, démangeaisons. Nausées, vomissements et perte d'appétit		X	
Insuffisance rénale (reins ne fonctionnant pas) : fatigue, absence d'émission d'urine, enflure des jambes, confusion			X
Thrombose veineuse profonde (caillot sanguin dans une jambe) : douleur, enflure, rougeur au niveau de la jambe		X	
RARE Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur intense dans la partie supérieure de l'abdomen accompagnée de nausées et de vomissements		X	
Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) : trouble grave de la coagulation			X

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
sanguine entraînant la formation de caillots sanguins et des hémorragies internes dans l'ensemble de l'organisme			
Mort subite			
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) : toute association d'éruption cutanée, de rougeur, de démangeaisons, de cloques, de desquamation ou d'érosion au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales. S'accompagne souvent de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, d'endolorissement ou de douleurs articulaires. Dans certains cas, urine foncée, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux.			X
Fibrillation auriculaire (battements cardiaques irréguliers) : étourdissements, palpitations, battements cardiaques rapides		X	
Pneumonie : toux productive, douleur à la poitrine, difficulté à respirer, fièvre		X	
Sepsie pouvant entraîner la mort : fièvre accompagnée de battements cardiaques rapides, respiration rapide et superficielle, froideur, pâleur, moiteur ou marbrure de la peau et/ou confusion			X
FRÉQUENCE INCONNUE Maladie pulmonaire interstitielle : troubles respiratoires, comprenant une toux persistante et/ou un essoufflement		X	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Mésylate d'éribuline injectable, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez le médicament à une température comprise entre 15 °C et 30 °C. Ne pas congeler.

Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables ([Signaler un effet secondaire d'un produit de santé, d'un médicament ou d'un dispositif médical - Canada.ca](#)) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour de plus amples renseignements au sujet du mésylate d'éribuline injectable :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. Ce document est disponible dans la base de données sur les produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.marcanpharma.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-627-2261.

Le présent dépliant a été rédigé par Marcan Pharmaceuticals Inc.

Date d'approbation : 2026-01-09