

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

ERIBULINE

Nom commercial :

HALAVEN®

OMEDIT IDF 2019

Version : 11

Création : 03/2012

Révision : 04/2019

**Classe pharmaco-thérapeutique : Anticorps monoclonaux,
 Code ATC : L01XX41**

MAJ 04/2019 - Extraits RCP - Source : EMA extraits EPAR Révision 20 - 15/03/2019
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/halaven-epar-product-information_fr.pdf

MODALITES DE PRESCRIPTION

Liste I

- Médicament soumis à prescription hospitalière ;
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ;
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

POSOLOGIE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

Indications	Posologie/ voie d'administration	Commentaire
Cancer du sein avancé métastatique , après au moins un protocole de chimiothérapie	1,23 mg/m² (équivalent à 1,4 mg/m ² d'éribuline mésylate) ¹	<u>Union Européenne</u> : dose recommandée = 1,23 mg/m² d'éribuline sous forme de base .
Liposarcome non résécable après un traitement antérieur comportant une anthracycline (sauf si CI) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique	en intraveineuse sur 2 à 5 minutes à J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours Bien rincer la tubulure au NaCl isotonique après chaque administration, afin de garantir l'administration de la dose complète	<i>Le calcul de la dose individuelle à administrer doit être basé sur le dosage de la solution prête à l'emploi qui contient 0,44 mg/ml d'éribuline base.</i> <u>Autres régions</u> : ex États-Unis et Suisse, ... la dose recommandée = 1,4 mg/m² de mésylate d'éribuline sous forme sel . (1,4mg/m ² sous forme sel était la dose recommandée dans l'étude pivot EMBRACE)

❖ **ADAPTATIONS POSOLOGIQUES** : 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 (éribuline base)**.

- **Doses différées durant le traitement**

A J1 ou J8, l'administration d'HALAVEN® doit être **différée** dans les cas suivants :

- Nombre absolu de neutrophiles (PNN) < 1 x 10⁹/l.
- Plaquettes < 75 x 10⁹/l.

¹ **Risque d'erreur médicamenteuse** lié à une **différence d'expression de la posologie** dans l'AMM européenne et dans d'autres pays ainsi que dans certaines publications (voir fiche IATROGENIE/ANSM 08/03/2012 : Lettre aux professionnels de santé)
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Risque-d-erreur-medicamenteuse-avec-Halaven-R-eribuline-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

ERIBULINE

Nom commercial :

HALAVEN®

OMEDIT IDF 2019

Version : 11

Création : 03/2012

Révision : 04/2019

-Toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4.

• **Réduction de posologie durant le traitement :**

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

Population		Posologie	Commentaire
Insuffisance rénale (IR)	IR modérée ou sévère (clair créat. < 50 ml/min)		Une réduction de la dose peut être nécessaire
	IR tous stades		Prudence et surveillance étroite
Insuffisance hépatique (IH)	IH légère (Child-Pugh A)	0,97 mg/m²	IH liée à une cirrhose : surveillance étroite car posologie à réajuster parfois ; IH grave (Child-Pugh C) non étudiée, mais la réduction de dose devrait être plus importante.
	IH modérée (Child-Pugh B)	0,62 mg/m²	
Troubles hématologiques	PNN < à 0,5x10⁹/l durant plus de 7 jours	0,97 mg/m²	Réapparition de tout effet indésirable hématologique ou non tel que précisé ci-contre: Réduire la dose à 0,62 mg/m²
	PNN < 1x10⁹/l + Fièvre et/ou Infection		
	Plaquettes < 25 x10⁹/l		
	Plaquettes < 50 x 10⁹/l , thrombopénie compliquée par une hémorragie ou nécessitant une transfusion de sang ou de plaquettes		
Trouble non hématologique	Tout évènement de G 3 ou 4 au cours du cycle précédent	0,97 mg/m²	Si réapparition malgré la réduction à 0,62 mg/m ² → Envisager l'arrêt du traitement
Sujets âgés ≥ 65ans	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée		Profil de sécurité comparable à celui des sujets plus jeunes dans les études cliniques, à l'exception de l'asthénie /fatigue, dont l'incidence tendait à ↑ avec l'âge.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Précaution d'emploi	Conduite à tenir	Remarque particulière
Insuffisance rénale (IR)	SURVEILLANCE ETROITE Une réduction de la dose peut être nécessaire	L'exposition à l'eribuline peut être augmentée chez certains patients si IR modérée ou sévère (clair. créatinine < 50 ml/min)
Insuffisance hépatique (IH)	Réduction de la dose	L'incidence des neutropénie de grade 4 et des neutropénies fébriles était plus forte chez les patients avec transaminases > 3xLSN ou bilirubine > 1,5xLSN.
Nausées Vomissements	Envisager un traitement anti-émétique prophylactique (dont corticostéroïdes)	

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

ERIBULINE

Nom commercial :

HALAVEN®

OMEDIT IDF 2019

Version : 11

Création : 03/2012

Révision : 04/2019

<p>Hématologie</p>	<p>Surveillance de la NFS chez tous les patients avant l'administration de chaque dose d'eribuline.</p> <p>Instaurer le traitement uniquement si numérations des PNN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et taux de plaquettes $> 100 \times 10^9/l$.</p> <p>Correction d'une neutropénie sévère par facteur de croissance granulocytaire (G-CSF)</p>	<p>Des cas fatals de neutropénie fébrile, de sepsis neutropénique, de sepsis et de choc septique ont été rapportés.</p> <p>Les patients ayant des taux d'ALAT ou ASAT $> 3 \times \text{LSN}$ et/ou de bilirubine $> 1,5 \times \text{LSN}$ (limite supérieure de la normale) avaient une augmentation de l'incidence des neutropénies de grade 4 et des neutropénies fébriles.</p>
<p>Neuropathie périphérique</p>	<p>Surveillance étroite pour déceler signes de neuropathie périphérique motrice et sensitive. La dose doit être différée ou réduite en cas d'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère.</p>	<p>Risque d'apparition de nouveaux symptômes ou d'aggravation des symptômes pas plus élevé si neuropathie préexistante de grade 1 ou 2 lors des essais cliniques.</p>
<p>Allongement du QT</p>	<p>-ECG recommandé chez les patients commençant le traitement lorsqu'ils présentent une insuffisance cardiaque congestive, une bradyarythmie, des troubles électrolytiques et lorsqu'ils sont traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, y compris les anti-arythmiques de classe Ia et III.</p> <p>-KALIEMIE ET MAGNESEMIE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ CORRECTION de l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie avant le début du traitement. ⇒ CONTROLE des taux pendant la durée du traitement <p>-A EVITER chez les patients présentant un syndrome de QT long congénital</p>	<p>Dans une étude ouverte non contrôlée portant sur l'ECG de 26 patients, un allongement du QT a été observé le 8^{ème} jour indépendamment des concentrations d'Halaven®, sans allongement du QT le 1^{er} jour.</p>

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

❖ Profil de métabolisme

❖ IAM : Source EPAR

- 1) **Elimination** essentiellement (jusqu'à 70 %) par **excrétion biliaire**.
- 2) L'eribuline n'est pas un substrat des transporteurs BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MRP2, MRP4 et BESP.
- 3) **Pas d'inhibition** des enzymes CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et des transporteurs BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 et OATP1B3 aux concentrations cliniques utilisées.
- 4) Pas d'interaction attendue avec les **inhibiteurs** du **CYP3A**.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

ERIBULINE

Nom commercial :

HALAVEN®

OMEDIT IDF 2019

Version : 11

Création : 03/2012

Révision : 04/2019

5) L'eribuline est un **inhibiteur faible du CYP3A4** (données *in vitro*) : prudence en cas d'utilisation concomitante de médicaments à marge thérapeutique étroite essentiellement éliminés par le CYP3A4 (ex : alfentanil, ciclosporine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus).

❖ IAM: Thésaurus ANSM _MAJ 03/2018

CYTOTOXIQUES	
<small>(altretamine, amsacrine, asparaginase, azacitidine, azathioprine, bendamustine, bleomycine, bortezomib, busulfan, cabazitaxel, capecitabine, carboplatine, carmustine, chlorambucil, cisplatine, cladribine, clofarabine, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dactinomycine, daunorubicine, décaquine, dexrazoxane, docetaxel, doxorubicine, epirubicine, éribuline, estramustine, etoposide, fludarabine, fluorouracile, fotemustine, gemcitabine, giméracil, hydroxycarbamide, idarubicine, ifosfamide, irinotecan, lomustine, melphalan, mercaptopurine, methotrexate, mitomycine c, mitoxantrone, nélarabine, otéracil, oxaliplatine, paclitaxel, pemetrexed, pentostatine, pipobroman, pixantrone, procarbazine, raltitrexed, streptozocine, tegafur, temozolomide, thiotépa, tioguanine, topotecane, vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine, vinorelbine)</small>	
+ ANTIVITAMINES K	
Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie.	Précaution d'emploi Contrôle plus fréquent de l'INR.
+ FLUCYTOSINE	
Risque de majoration de la toxicité hématologique	A prendre en compte
+ IMMUNOSUPPRESSEURS	
Immunodépression excessive avec risque de syndrome lympho-prolifératif.	A prendre en compte
+ OLAPARIB	
Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur du cytotoxique	Association DECONSEILLEE
+ PHÉNYTOÏNE (ET, PAR EXTRAPOLATION, FOSPHÉNYTOÏNE)	
Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.	Association DECONSEILLEE
+ VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	
Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.	CONTRE-INDICATION - Et pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie. - Et, à l'exception de l'hydroxycarbamide dans son indication chez le patient drépanocytaire.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

ERIBULINE
 Nom commercial :
HALAVEN®

OMEDIT IDF 2019

Version : 11

Création : 03/2012
 Révision : 04/2019

ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière. Pour l'acide acétylsalicylique, se reporter aux interactions qui lui sont propres.

(abciximab (c 7e3b fab), acide acétylsalicylique, cangrélor, clopidogrel, epoprostenol, eptifibatide, éribuline, iloprost, iloprost trometamol, prasugrel, protéine c active recombinante, protéine c humaine, ticagrelor, ticlopidine, tirofiban, treprostinil)

+ ANAGRELIDE

Majoration des événements hémorragiques.	Association DECONSEILLÉE
--	---------------------------------

+ ANTICOAGULANTS ORAUX

Augmentation du risque hémorragique.	A prendre en compte
--------------------------------------	----------------------------

+ ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

Augmentation du risque hémorragique, notamment gastro-	A prendre en compte
--	----------------------------

+ COBIMÉTINIB

Augmentation du risque hémorragique.	Précaution d'emploi Surveillance clinique.
--------------------------------------	--

+ DÉFIBROTIDE

Risque hémorragique accru.	Association DECONSEILLÉE
----------------------------	---------------------------------

+ HÉPARINES

Augmentation du risque hémorragique.	A prendre en compte
--------------------------------------	----------------------------

+ IBRUTINIB

Augmentation du risque hémorragique.	Précaution d'emploi Surveillance clinique.
--------------------------------------	--

+ INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE

Augmentation du risque hémorragique.	A prendre en compte
--------------------------------------	----------------------------

+ MÉDICAMENTS MIXTES ADRÉNERGIQUES-SÉROTONINERGIQUES

Augmentation du risque hémorragique.	A prendre en compte
--------------------------------------	----------------------------

+ PENTOXIFYLLINE

Augmentation du risque hémorragique.	A prendre en compte
--------------------------------------	----------------------------

+ THROMBOLYTIQUES

Augmentation du risque hémorragique.	A prendre en compte
--------------------------------------	----------------------------

FERTILITE GROSSESSE ALLAITEMENT

❖ Aucune donnée disponible sur le CRAT le 29/04/2019.

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Contraception	Utiliser une contraception efficace pendant le traitement	Les femmes en âge de procréer doivent être informées d'éviter toute

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

ERIBULINE

Nom commercial :

HALAVEN®

OMEDIT IDF 2019

Version : 11

Création : 03/2012

Révision : 04/2019

	et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.	grossesse pendant qu'elles ou leur partenaire reçoivent HALAVEN
Grossesse	Administration déconseillée	Chez l'animal : embryotoxique, fœtotoxique et tératogène chez le rat Chez l'homme : Pas de données
Allaitement	Administration déconseillée	Pas de données. Un risque ne peut être exclu.
Fertilité	Une toxicité testiculaire a été observée chez le rat et le chien. Avant traitement, les hommes doivent se renseigner sur les modalités de conservation du sperme en raison du risque de stérilité irréversible.	