

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale

Carfilzomib

Nom commercial

KYPROLIS®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2021

Version : 4

Création : 07/2018

Révision : 03/2022

Classe pharmaco thérapeutique : Antinéoplasiques - Code ATC : L01XX45

MAJ 03/2022, EXTRAITS EMA/EPAR rév 19 du 07/05/2021

MODALITÉS DE PRESCRIPTION

LISTE I

- Prescription réservée aux spécialistes et services d'hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.
- Médicament orphelin.
- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

POSOLOGIE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

Indications	Posologie/ voie d'administration	Commentaire
<p>Myélome multiple chez l'adulte, \geq L2, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone</p>	<p>Perfusion intraveineuse de 10 minutes, pendant 2 jours consécutifs chaque semaine pendant 3 semaines (J1, J2, J8, J9, J15 et J16), puis période de repos sans traitement de 12 jours (J17 à J28). Un cycle = 28 jours. Dose initiale de 20 mg/m² (dose maximale : 44 mg) à J1 et J2 du cycle 1. Si le médicament est toléré → augmenter à J8 du cycle 1 la dose à 27 mg/m² (dose maximale : 60 mg).</p> <p><u>À partir du cycle 13</u>, les doses de Kyprolis® de J8 et J9 ne sont pas administrées.</p> <p>Lénalidomide : administré à la dose de 25 mg PO de J1 à J21. Réduction de la dose initiale si insuffisance rénale notamment: cf <u>RCP</u>.</p> <p>Dexaméthasone : administrée à la dose de 40 mg PO ou IV à J1, J8, J15 et J22 des cycles de 28 jours. La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes à 4 heures avant Kyprolis®.</p>	<p>Traitement poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Le traitement pendant plus de 18 cycles doit s'appuyer sur une évaluation individuelle du bénéfice/risque car les données de tolérance et de toxicité du carfilzomib au-delà de 18 cycles sont limitées.</p>
<p>Myélome multiple chez l'adulte, \geq L2, en association à la dexaméthasone</p>	<p>Perfusion intraveineuse de 30 minutes pendant 2 jours consécutifs, chaque semaine pendant 3 semaines (J1, J2, J8, J9, J15 et J16), suivies d'une période de repos sans traitement de 12 jours (J17 à J28). Un cycle = 28 jours. Dose initiale de 20 mg/m² (dose maximale : 44 mg) à J1 et J2 du cycle 1. Si le</p>	<p>Le traitement peut être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.</p>

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale

Carfilzomib

Nom commercial

KYPROLIS®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2021

Version : 4

Création : 07/2018

Révision : 03/2022

	<p>médicament est bien toléré → augmenter à J8 du cycle 1 la dose à 56 mg/m² (dose maximale : 123 mg).</p> <p>Dexaméthasone : administrée à la dose de 20 mg par PO ou IV à J1, J2, J8, J9, J15, J16, J22 et J23 du cycle de 28 jours. La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes à 4 heures avant Kyprolis®.</p>	
<p>Myélome multiple chez l'adulte ≥ L2 en association avec la dexaméthasone et le daratumumab</p>	<p>Perfusion intraveineuse de 30 minutes pendant 2 jours consécutifs, chaque semaine pendant 3 semaines (J1, J2, J8, J9, J15 et J16), suivies d'une période de repos sans traitement de 12 jours (J17 à J28).</p> <p>Un cycle = 28 jours.</p> <p>Dose initiale de 20 mg/m² (dose maximale : 44 mg) à J1 et J2 du cycle 1.</p> <p>Si le médicament est bien toléré → augmenter à J8 du cycle 1 la dose à 56 mg/m² (dose maximale : 123 mg).</p>	<p>Ordre d'administration les jours où plusieurs médicaments sont administrés : dexaméthasone, prémédication avant perfusion de daratumumab, carfilzomib, daratumumab puis médication post-perfusion de daratumumab.</p> <p>Le traitement peut être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable</p>
	<p>Dexaméthasone : administrée à la dose de 20 mg par PO ou IV à J1, J2, J8, J9, J15, J16, J22 du cycle de 28 jours. La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes à 4 heures avant Kyprolis®.</p>	<p>Dexaméthasone ≥ 75ans : 20mg par voie orale ou IV 1fois/sem après la 1^{ère} semaine.</p>
	<p>Darzalex (daratumumab) : 16 mg/kg en IV</p> <p>-Cycle 1 : dose fractionnée de 8mg/kg aux jours 1 et 2 puis 16mg/kg (1 fois/sem) à J8, J15 et J22.</p> <p>-Cycle 2 : 16mg/kg, 1 fois/sem aux jours 1, 8, 15 et 22.</p> <p>-Cycle 3-6 : toutes les 2 semaines</p> <p>-A partir du cycle 7 : toutes les 4 semaines</p> <p>Prémédication requise avant la perfusion pour réduire le risque de réactions liées à la perfusion de daratumumab (cf RCP daratumumab)</p>	<p>Lors d'une administration en association avec le daratumumab par voie intraveineuse, une hydratation par voie orale et/ou intraveineuse n'est pas nécessaire les jours où le daratumumab est administré par voie intraveineuse.</p>
<p>Myélome multiple chez l'adulte ≥ L2, association isatuximab, carfilzomib et dexaméthasone (AMM miroir Sarclisa®)</p>	<p>Cf. <u>EPAR Sarclisa®</u></p>	

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale

Carfilzomib

Nom commercial

KYPROLIS®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2021

Version : 4

Création : 07/2018

Révision : 03/2022

❖ **ADAPTATIONS POSOLOGIQUES**

Population	Posologie/ Commentaire
Insuffisance rénale (IR) <ul style="list-style-type: none"> Créatininémie ≥ 2 fois la valeur avant le traitement ; Ou <ul style="list-style-type: none"> Clairance de la créatinine < 15 mL/min (ou diminutions de la clairance de la créatinine à une valeur ≤ 50 % de la valeur avant traitement) ou nécessité de dialyse. 	Suspendre le traitement et continuer à surveiller la fonction rénale (créatininémie ou clairance de la créatinine). Le traitement par Kyprolis® doit être repris après récupération de la fonction rénale à une valeur diminuée au maximum de 25 % par rapport à la valeur initiale ; envisager la reprise en diminuant la dose d'un palier. Chez les patients sous dialyse traités par Kyprolis®, la dose doit être administrée après la séance de dialyse .
Polynucléaires neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$	Suspendre le traitement. En cas de récupération à $\geq 0,5 \times 10^9/L$, poursuivre le traitement au même palier de dose. En cas de diminutions ultérieures à $< 0,5 \times 10^9/L$, suivre les recommandations et envisager de diminuer la dose d'un palier lors de la reprise du traitement par Kyprolis®.
Neutropénie fébrile Polynucléaires neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$ et une température orale $> 38,5$ °C ou deux mesures consécutives $> 38,0$ °C sur une durée de 2 heures	Suspendre le traitement. Si le nombre de polynucléaires neutrophiles revient au grade initial et si la fièvre se résorbe , reprendre au même palier de dose.
Plaquettes $< 10 \times 10^9/L$ ou signes de saignements avec thrombopénie	Suspendre le traitement. En cas de récupération à $\geq 10 \times 10^9/L$, et/ou de saignement maîtrisé, poursuivre le traitement au même palier de dose. En cas de diminutions ultérieures à $< 10 \times 10^9/L$, suivre les recommandations et envisager de diminuer la dose d'un palier lors de la reprise du traitement par Kyprolis®.
Toutes autres toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à la résolution ou le retour au grade initial . Envisager de reprendre le traitement lors de la prochaine administration planifiée en diminuant la dose d'un palier .
Insuffisance hépatique (IH)	IH modérée à sévère : patients exclus des études. IH légère ou modérée : aucun ajustement de la posologie initiale recommandé. Une incidence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique, d'événements indésirables de grade ≥ 3 et d'événements indésirables graves a été rapportée chez les patients présentant une insuffisance hépatique initiale légère ou modérée en comparaison avec les patients ayant une fonction hépatique initiale normale → les enzymes hépatiques et la bilirubine doivent être évaluées à l'initiation du traitement et surveillées mensuellement pendant le traitement par carfilzomib, quelles que soient les valeurs initiales, et une modification posologique appropriée doit être effectuée en fonction de la toxicité. Une attention particulière doit être accordée aux patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère (données très limitées).
Patients âgés	Incidence de certains événements indésirables (dont insuffisance cardiaque) dans les études cliniques a été plus élevée chez les patients d'âge ≥ 75 ans , que chez les patients < 75 ans.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale

Carfilzomib

Nom commercial

KYPROLIS®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2021

Version : 4

Création : 07/2018

Révision : 03/2022

Diminutions de la posologie de Kyprolis® :

Traitement	Dose de Kyprolis®	1 ^{ère} diminution de dose de Kyprolis®	2 ^{ème} diminution de dose de Kyprolis®	3 ^{ème} diminution de dose de Kyprolis®
Kyprolis® + lénalidomide et dexaméthasone	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² (*)	—
Kyprolis® dexaméthasone Et Kyprolis, daratumumab et dexaméthasone	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² (*)

(*) Si les symptômes **ne disparaissent pas**, le traitement par Kyprolis® **doit être interrompu**

MISES EN GARDES SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Précaution d'emploi	Conduite à tenir	Remarque particulière
Affections cardiaques	<p>Une évaluation approfondie des facteurs de risque cardiovasculaire avant de début du traitement est recommandée. Hydratation adéquate avant la perfusion du cycle 1 → tous les patients doivent être surveillés pour détecter des signes de surcharge hydrique, en particulier les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque (IC). Le volume total de liquides peut être ajusté en cas d'indication clinique chez les patients présentant une IC préexistante ou un risque d'IC. Si événements cardiaques de grade 3 ou 4 → suspendre le traitement par Kyprolis® jusqu'à résolution. La reprise du traitement à la dose réduite d'un palier ne sera envisagée qu'après évaluation du bénéfice/risque. Un effet de Kyprolis sur l'intervalle QT ne peut être exclu.</p>	<p>Des cas d'apparition ou d'aggravation d'une IC, d'une ischémie myocardique et d'un infarctus du myocarde (IDM) ont été observés après administration de Kyprolis®. Un décès dû à un arrêt cardiaque est survenu dans les 24 heures après administration de Kyprolis® et des cas d'IC et d'IDM d'issue fatale ont été rapportés. Risque d'IC majoré chez les patients âgés (≥ 75 ans). Les patients présentant des signes ou symptômes d'IC de classe III ou IV NYHA, des antécédents récents d'IDM (au cours des 4 derniers mois), et les patients présentant une angine de poitrine ou des arythmies non contrôlées, doivent faire l'objet d'une évaluation médicale complète, avant de débuter le traitement par Kyprolis®. Cette évaluation a pour objectif d'optimiser l'état du patient, avec une attention particulière portée au contrôle de la tension artérielle et à la gestion de l'hydratation. Par la suite, les patients doivent être traités avec surveillance étroite.</p>

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale

Carfilzomib

Nom commercial

KYPROLIS®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2021

Version : 4

Création : 07/2018

Révision : 03/2022

		Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés au cours des études cliniques.(cf <u>RCP</u>)
Toxicité pulmonaire	Évaluer et suspendre Kyprolis® jusqu'à résolution et envisager de reprendre le traitement par Kyprolis® en fonction d'une évaluation du bénéfice/risque .	Des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA), des cas d'insuffisance respiratoire aiguë et des maladies pulmonaires infiltrantes diffuses aiguës ont été observés chez les patients recevant Kyprolis®. Certains de ces événements ont été fatals.
Hypertension pulmonaire	En cas d'hypertension pulmonaire, suspendre Kyprolis® jusqu'à résolution ou retour aux valeurs initiales et envisager de reprendre le traitement par Kyprolis® en fonction d'une évaluation du bénéfice/risque .	Une hypertension pulmonaire a été rapportée chez des patients traités par Kyprolis®. Certains de ces événements ont été fatals.
Dyspnée	Évaluer la dyspnée afin d'exclure les pathologies cardiopulmonaires (IC, syndromes pulmonaires). En cas de dyspnée de grade 3 et 4 , suspendre Kyprolis® jusqu'à résolution ou retour aux valeurs initiales et envisager de reprendre le traitement en fonction d'une évaluation du bénéfice/risque .	Une dyspnée a été fréquemment rapportée chez les patients traités par Kyprolis®.
Hypertension	Contrôler l'hypertension préalablement à l'initiation du traitement . Tous les patients doivent faire l' objet d'une surveillance régulière de l'hypertension et d'un traitement si nécessaire . Si l'hypertension ne peut être maîtrisée, la dose de Kyprolis® doit être réduite . En cas de crises hypertensives , suspendre Kyprolis® jusqu'à résolution ou retour aux valeurs initiales et envisager de reprendre le traitement en fonction d'une évaluation du bénéfice/risque .	Des cas d'hypertension, notamment des crises et des urgences hypertensives, ont été observés avec Kyprolis®. Certains de ces événements ont été fatals. Augmentation de la fréquence des cas d'hypertension chez les patients ayant reçus carfilzomib en association au daratumumab.
Insuffisance rénale aiguë (IRA)	La fonction rénale doit être surveillée au moins une	Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale

Carfilzomib

Nom commercial

KYPROLIS®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2021

Version : 4

Création : 07/2018

Révision : 03/2022

	<p>fois/mois ou conformément aux recommandations de pratique clinique courante, en particulier chez les patients dont la clairance de la créatinine est plus faible à l'initiation du traitement. La dose doit être diminuée ou le traitement interrompu tel qu'approprié.</p>	<p>patients traités par Kyprolis®. Certains de ces événements ont été fatals. Une IRA a été rapportée plus fréquemment chez les patients qui recevaient Kyprolis® en monothérapie. Dans les études cliniques de phase 3, l'incidence de l'IRA a été plus élevée chez les patients ayant une clairance de la créatinine faible à l'initiation du traitement.</p>
<p>Syndrome de lyse tumorale (SLT)</p>	<p>Il convient de s'assurer que les patients sont bien hydratés avant l'administration de Kyprolis® pendant le cycle 1, et lors des cycles suivants si nécessaire. Patients présentant un risque élevé de SLT : envisager l'administration de médicaments hypo-uricémiants. Les signes de SLT en cours de traitement doivent être surveillés, avec notamment des contrôles réguliers de l'ionogramme, et traités rapidement. Le traitement par Kyprolis® doit être interrompu jusqu'à la résolution du SLT.</p>	<p>Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT), dont certains d'issue fatale, ont été observés chez des patients qui recevaient Kyprolis®. Les patients dont la charge tumorale est élevée doivent être considérés comme ayant un plus grand risque de SLT.</p>
<p>Réactions à la perfusion</p>	<p>La dexaméthasone doit être administrée avant la perfusion de Kyprolis® pour réduire l'incidence et la sévérité des réactions.</p>	<p>Des réactions à la perfusion, dont certaines engageant le pronostic vital, ont été rapportées chez des patients qui recevaient Kyprolis®. Les symptômes peuvent être : fièvre, frissons, arthralgies, myalgies, rougeur faciale, œdème du visage, vomissements, faiblesse, essoufflement, hypotension, syncope, bradycardie, oppression thoracique ou angor. Ces réactions peuvent survenir immédiatement ou dans les 24 heures suivant l'administration de Kyprolis®.</p>
<p>Hémorragie et thrombocytopénie</p>	<p>La numération des plaquettes doit être surveillée fréquemment au cours du traitement par Kyprolis®.</p>	<p>Des cas d'hémorragie ont été rapportés chez les patients traités par Kyprolis®, souvent associés à des thrombocytopénies. Pour</p>

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale

Carfilzomib

Nom commercial

KYPROLIS®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2021

Version : 4

Création : 07/2018
 Révision : 03/2022

	La dose doit être diminuée ou le traitement interrompu tel qu'approprié.	certaines de ces évènements, l'évolution a été fatale. Kyprolis® provoque une thrombocytopénie, les nadirs plaquettaires survenant à J8 ou à J15 de chaque cycle de 28 jours, avec récupération à la valeur initiale au début du cycle suivant.
Évènements thromboemboliques veineux	Les patients présentant des facteurs de risque connus de maladie thromboembolique (notamment antécédent de thromboses) doivent être étroitement surveillés . Des mesures doivent être prises pour essayer de réduire tous les facteurs de risques modifiables (par exemple le tabagisme, l'hypertension et l'hyperlipidémie). Une attention particulière est requise lors de l'administration concomitante d'autres agents susceptibles d'augmenter le risque de thrombose (par exemple agents stimulant l'érythropoïèse ou traitement hormonal substitutif). Une thromboprophylaxie doit être envisagée sur la base d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.	Des cas d'évènements thromboemboliques veineux, notamment de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires d'issue fatale, ont été rapportés chez les patients traités par Kyprolis®. Les patients et les professionnels de santé doivent être attentifs à la survenue de tous signes et symptômes de maladie thromboembolique .
Hépatotoxicité	La dose doit être diminuée ou le traitement interrompu tel qu'approprié. Les enzymes hépatiques et la bilirubine doivent être surveillées à l'initiation du traitement et chaque mois pendant le traitement par carfilzomib, quelles que soient les valeurs initiales .	Des cas d'insuffisance hépatique, incluant des cas d'issue fatale, ont été rapportés. Kyprolis® peut entraîner des élévations des transaminases sériques.
Micro-angiopathie thrombotique	Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de PTT/SHU . En cas de suspicion, suspendre Kyprolis® et évaluer les patients afin de confirmer le diagnostic de PTT/SHU. Si le diagnostic de PTT/SHU est	Des cas de micro-angiopathie thrombotique, notamment de purpura thrombotique thrombocytopénique et de syndrome hémolytique et urémique (PTT/SHU) ont été rapportés chez des patients recevant Kyprolis®. Certains de

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale

Carfilzomib

Nom commercial

KYPROLIS®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2021

Version : 4

Création : 07/2018

Révision : 03/2022

	exclu, le traitement par Kyprolis® peut être repris.	ces événements ont été fatals. La sécurité de la reprise du traitement par Kyprolis® chez les patients ayant présenté un PTT/SHU n'est pas connue.
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)	Le traitement par Kyprolis® doit être interrompu en cas de suspicion de SEPR.	Des cas de SEPR ont été rapportés chez des patients recevant Kyprolis®. Le traitement par Kyprolis® doit être interrompu en cas de suspicion de SEPR.
Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)	Dépistage chez tous les patients avant l'initiation du traitement. Si sérologie positive : prophylaxie antivirale à envisager et surveillance clinique et biologique des signes de réactivation du VHB à réaliser pendant le traitement et après l'arrêt ± consultation spécialisée si nécessaire.	Des cas de réactivation du VHB ont été rapportés chez des patients recevant du carfilzomib.
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	Surveillance afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de tous signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux. Suspension du traitement si suspicion de LEMP. Arrêt définitif si diagnostic confirmé.	Des cas de réactivation de LEMP ont été rapportés chez des patients recevant du carfilzomib et ayant reçu ou recevant un traitement immunosuppresseur.
Teneur en sodium	A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict .	Ce médicament contient 0,3 mmol (7 mg) de sodium par mL de solution reconstituée.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES (EMA/EPAR et Thésaurus ANSM 10/2020)

❖ **Source EPAR/RCP :**

Le carfilzomib est métabolisé essentiellement par les activités peptidase et époxyde hydrolase, de ce fait, il est **peu probable que son profil pharmacocinétique soit modifié par l'administration concomitante d'inhibiteurs et d'inducteurs du cytochrome P450.**

On ne sait pas si le carfilzomib est un **inducteur** des **CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2B6** à des concentrations thérapeutiques → L'administration du carfilzomib en association avec des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes, **comme des contraceptifs oraux**, doit faire l'objet d'une attention particulière.

Le carfilzomib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) mais pas de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Il inhibe de 25 % le transport d'efflux de la digoxine, un substrat de la P-gp → L'association du carfilzomib à des substrats de la P-gp (par exemple : digoxine, colchicine), doit faire l'objet d'une **attention particulière.**

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale

Carfilzomib

Nom commercial

KYPROLIS®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2021

Version : 4

Création : 07/2018

Révision : 03/2022

FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Aucune donnée disponible sur le CRAT en 03/2022.

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
CONTRACEPTION	<p><i>Femmes en âge de procréer (et/ou leurs partenaires)</i> : utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant 1 mois suivant l'arrêt du traitement. Eviter d'utiliser des contraceptifs hormonaux (au cours du traitement par le carfilzomib, risque accru d'événements thromboemboliques veineux et efficacité potentiellement réduite).</p> <p><i>Chez l'homme</i> : contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 mois suivant l'arrêt du traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de contraception efficace.</p>	
GROSSESSE	<p>Kyprolis® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.</p> <p>Si Kyprolis® est utilisé pendant la grossesse, ou en cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement par ce médicament, la patiente doit être informée du risque possible pour le fœtus.</p>	<p>Chez l'animal : des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction</p> <p>Chez la femme enceinte : pas de données. Sur la base de son mécanisme d'action et des données chez l'animal, Kyprolis® peut avoir des effets délétères sur le fœtus s'il est administré pendant la grossesse.</p>
ALLAITEMENT	<p>Contre-indication pendant le traitement et au minimum pendant les 2 jours suivant la fin du traitement par Kyprolis®.</p>	<p>Pas de données sur l'excrétion du carfilzomib ou ses métabolites dans le lait maternel.</p>
FERTILITE	<p>Aucune étude de fertilité n'a été réalisée chez l'animal.</p>	