IMBRUVICA MENTIONS LEGALES REDUITES BASES SUR LE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT EU RCP DU 28-06-2018

Imbruvica 140 mg gélules, Gélules boite de 90
Ibrutinib

COMPOSITION :
Chaque gélule contient 140 mg d'ibrutinib.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :
IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.

POSOLOGIE ET MODE ADMINISTRATION :
Le traitement par ce médicament doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

Posologie
LLC
La posologie recommandée pour le traitement de la LLC est de 420 mg (trois gélules) une fois par jour.
Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.

Adaptation posologique
Les inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4 augmentent l'exposition à ibrutinib.
La posologie d'ibrutinib doit être réduite à 280 mg une fois par jour (deux gélules) en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4.
La posologie d'ibrutinib doit être réduite à 140 mg une fois par jour (une gélule) ou le traitement doit être interrompu jusqu'à 7 jours en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Le traitement par IMBRUVICA doit être interrompu en cas de survenue ou d'aggravation d'une toxicité non-hématologique de grade ≥ 3, d'une neutropénie de grade 3 ou plus avec infection ou fièvre, ou de toxicités hématologiques de grade 4. Une fois que les symptômes de la toxicité sont revenus au grade 1 ou à l'état initial (résolution), le traitement par IMBRUVICA peut être réinstauré à la dose initiale. Si la toxicité revient, la dose quotidienne doit être réduite d'une gélule (140 mg). Une seconde réduction de dose de 140 mg peut être envisagée si nécessaire. Si ces toxicités persistent ou reviennent après deux réductions de dose, arrêter le médicament.

Les modifications de dose recommandées sont décrites ci-dessous :

Survenue d'une toxicité	**Modification de la dose après résolution pour la LLC**
Première	Reprendre à 420 mg par jour
Deuxième	Reprendre à 280 mg par jour
Troisième	Reprendre à 140 mg par jour
Quatrième	Arrêter IMBRUVICA

Dose oubliée
Si une dose n'est pas prise à l'heure habituelle, celle-ci peut être prise dès que possible le jour même, avec un retour à l'heure habituelle le jour suivant. Le patient ne doit pas prendre de gélules supplémentaires pour compenser la dose oubliée.

Population particulière
Population âgée
Aucune adaptation posologique spécifique n'est requise chez les patients âgés (âge ≥ 65 ans).

Insuffisance rénale
Aucune étude clinique spécifique n'a été conduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Des patients avec une insuffisance rénale légère ou modérée ont été traités dans les études cliniques d'IMBRUVICA. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine supérieure à 30 mL/min). Une hydratation doit être maintenue et le taux de créatinine sérique surveillé périodiquement. Administrer IMBRUVICA chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) seulement si le bénéfice est supérieur au risque et surveiller étroitement ces patients pour tout signe de toxicité. Il n'existe pas de données chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ni chez les patients sous dialyse.

Insuffisance hépatique
Ibrutinib est métabolisé dans le foie. Dans une étude conduite dans l'insuffisance hépatique, les données ont montré une augmentation de l'exposition à ibrutinib. Pour les patients avec une insuffisance hépatique légère (classe A de l'échelle Child-Pugh), la posologie recommandée est de 280 mg par jour (deux gélules). Pour les patients avec une insuffisance hépatique modérée (classe B de l'échelle Child-Pugh), la posologie recommandée est de 140 mg par jour (une gélule). Surveiller les patients pour tout signe de toxicité d'IMBRUVICA et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant. Il n'est pas recommandé d'administrer IMBRUVICA aux patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classe C de l'échelle Child-Pugh).

Maladie cardiaque sévère
Les patients ayant une maladie cardiovasculaire sévère ont été exclus des études cliniques conduites avec IMBRUVICA.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité d'IMBRUVICA chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration
IMBRUVICA doit être administré par voie orale une fois par jour avec un verre d'eau approximativement au même moment chaque jour. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, sans être ouvertes, cassées ni mâchées. IMBRUVICA ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse ou des oranges de Séville (oranges amères).

Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
L'utilisation de préparations contenant du millepertuis est contre-indiquée chez les patients traités par IMBRUVICA.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
Evènements hémorragiques
Des cas d'évènements hémorragiques, avec et sans thrombopénie, ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA. Ceux-ci incluent des évènements hémorragiques mineurs tels que contusions, épistaxis et pétéchies ; et des évènements hémorragiques majeurs, certains d'issue fatale, incluant saignements gastro-intestinaux, hémorragie intracrânienne et hématurie.

Les patients ont été exclus des études de phase 2 et 3 conduites avec IMBRUVICA s'ils avaient besoin de warfarine ou d'autres anti-vitamine K. La warfarine ou d'autres anti-vitamines K ne doivent pas

être administrés de façon concomitante à IMBRUVICA. Les compléments tels que les préparations à base d'huile de poisson et de vitamine E doivent être évités. L'utilisation d'IMBRUVICA chez les patients ayant besoin d'autres anticoagulants ou de médicaments inhibant la fonction plaquettaire peut augmenter le risque de saignement. Une attention particulière doit être prise si un traitement anticoagulant est utilisé.
IMBRUVICA doit être interrompu au moins 3 à 7 jours avant et après une chirurgie, selon le type de chirurgie et le risque de saignement.
Le mécanisme des saignements n'est pas entièrement connu. Les patients avec un syndrome hémorragique congénital n'ont pas été étudiés.

Leucostase
Des cas de leucostase ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA. Un nombre élevé de lymphocytes circulants (> 400 000/mm^3) peut conférer un risque accru. Envisager d'interrompre temporairement IMBRUVICA. Les patients doivent être surveillés étroitement. Administrer des soins de support incluant une hydratation et/ou une cytoréduction le cas échéant.

Infections
Des infections (incluant septicémie, septicémie neutropénique, infections bactériennes, virales ou fongiques) ont été observées chez des patients traités par IMBRUVICA. Certaines de ces infections ont été associées à une hospitalisation et à un décès. La plupart des patients ayant eu une infection d'issue fatale avait aussi une neutropénie. Les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe de fièvre, de neutropénie et d'infections, et un traitement anti-infectieux approprié doit être instauré le cas échéant. Envisager une prophylaxie conformément aux traitements standards chez les patients présentant un risque accru d'infections opportunistes.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par ibrutinib ayant reçu ou recevant concomitamment un traitement immunosuppresseur.
Un diagnostic différentiel de LEMP doit être envisagé chez les patients présentant des signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux ou une aggravation de ces signes ou symptômes. En cas de suspicion d'une LEMP, une évaluation diagnostique doit être réalisée et le traitement suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu. En cas de doute, la consultation d'un neurologue et des examens complémentaires comprenant une IRM de préférence avec produit de contraste, un dosage de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et des examens neurologiques répétés, doivent être envisagés.

Cytopénies
Des cytopénies de grade 3 ou 4 apparues au cours du traitement (neutropénie, thrombopénie et anémie) ont été rapportées chez des patients traités par IMBRUVICA. Surveiller mensuellement la numération sanguine complète.

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)
Des cas de PID ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA. Surveiller les patients pour déceler tout symptôme pulmonaire évocateur d'une PID. Si des symptômes apparaissent, interrompre IMBRUVICA et traiter la PID de façon appropriée. Si les symptômes persistent, évaluer les risques et bénéfices du traitement par IMBRUVICA et suivre les recommandations de modification de posologie.

Arythmie cardiaque
Fibrillation auriculaire, flutter auriculaire ainsi que des cas de tachyarythmie ventriculaire ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA. Des cas de fibrillation auriculaire et de flutter auriculaire ont été rapportés en particulier chez des patients avec des facteurs de risque cardiaques, hypertension, des infections aiguës et des antécédents de fibrillation auriculaire. Surveiller périodiquement tous les patients pour tout signe clinique d'arythmie cardiaque. Les

patients qui développent des symptômes d'arythmie ou, chez lesquels survient une dyspnée, des sensations vertigineuses ou un évanouissement doivent être examinés cliniquement et, si c'est indiqué, un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé.

Chez les patients développant des signes et/ou symptômes de tachyarythmie ventriculaire, IMBRUVICA doit être temporairement arrêté et une évaluation clinique approfondie du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant la reprise éventuelle du traitement.

Chez les patients ayant une fibrillation auriculaire préexistante et nécessitant un traitement anticoagulant, une alternative thérapeutique à IMBRUVICA doit être envisagée. Chez les patients qui développent une fibrillation auriculaire pendant le traitement par IMBRUVICA, une évaluation approfondie du risque de maladie thromboembolique doit être réalisée. Chez les patients à haut risque et pour lesquels les alternatives à IMBRUVICA ne sont pas adaptées, un contrôle étroit du traitement anticoagulant doit être considéré.

Syndrome de lyse tumorale
Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté au cours du traitement par IMBRUVICA. Les patients présentant un risque de syndrome de lyse tumorale sont ceux dont la masse tumorale est élevée avant le début du traitement. Surveiller étroitement les patients et prendre les mesures de précaution appropriées.

Cancer cutané non mélanomateux
Des cancers cutanés non mélanomateux ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par IMBRUVICA en comparaison aux patients traités par le comparateur dans les études de phase 3 poolées, comparatives, randomisées. Surveiller les patients afin de déceler toute apparition d'un cancer cutané non mélanomateux.

Réactivation virale
Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA. Le statut du virus de l'hépatite B (VHB) doit être établi avant l'initiation d'un traitement par IMBRUVICA. Pour les patients chez qui le dépistage d'une infection par le VHB est positif, une consultation avec un médecin expérimenté dans le traitement de l'hépatite B est recommandée. En cas de sérologie positive pour l'hépatite B, un médecin spécialisé en hépatologie devra être consulté avant l'initiation du traitement et le patient devra être surveillé et pris en charge selon les standards médicaux locaux afin de prévenir la réactivation de l'hépatite B.

Interactions médicamenteuses
L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 avec IMBRUVICA peut conduire à une augmentation de l'exposition à ibrutinib et, par conséquent, à un risque plus élevé de toxicité. Inversement, l'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut conduire à une diminution de l'exposition à IMBRUVICA et, par conséquent, à un risque de manque d'efficacité. De ce fait, l'utilisation concomitante d'IMBRUVICA avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 doit être évitée à chaque fois que possible et la co-administration doit seulement être considérée lorsque les bénéfices potentiels sont nettement supérieurs aux risques potentiels. Les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe de toxicité d'IMBRUVICA si un inhibiteur du CYP3A4 doit être utilisé. Si un inducteur du CYP3A4 doit être utilisé, surveiller étroitement les patients pour tout signe de manque d'efficacité d'IMBRUVICA.

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace lors du traitement par IMBRUVICA.

*Pour une information complète, se reporter au RCP.

Effets indésirables
Très frequent: Pneumonie, Infection des voies respiratoires supérieures, Sinusite, Infection cutanée, Neutropénie, Thrombopénie, Céphalée, Hémorragie, Ecchymose, Diarrhée, Vomissement Stomatite, Nausée Constipation, Rash, Arthralgie, Contractures musculaires, Douleur musculo-squelettique, Pyrexie, Oedème périphérique.

Fréquent : Septicémie, Infection des voies urinaires, Cancer cutané non mélanomateux, Carcinome basocellulaire, Cancer épidermoïde, Neutropénie fébrile, Leucocytose, Lymphocytose, Pneumopathie interstitielle diffuse, Syndrome de lyse tumorale, Hyperuricémie, Sensation vertigineuse, Neuropathie périphérique, Vision trouble, Fibrillation auriculaire
Tachyarythmie ventriculaire, Hématome sous-dural, Epistaxis, Pétéchie, Hypertension, Urticaire, Erythème, Onychoclasie.

Peu fréquent : Réactivation de l'hépatite B, Syndrome de leucostase, Angioedème, Panniculite.

Indéterminée : Insuffisance hépatique, Syndrome de Stevens-Johnson.

*Pour une information complète, se reporter au RCP.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :
Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes
Sur la base des données chez l'animal, IMBRUVICA peut provoquer une toxicité fœtale en cas d'administration à des femmes enceintes. Les femmes doivent éviter une grossesse durant le traitement par IMBRUVICA et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent donc utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement par IMBRUVICA et jusqu'à trois mois après la fin du traitement. Il n'est pas actuellement connu si ibrutinib peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, les femmes utilisant une méthode de contraception hormonale doivent ajouter une méthode de contraception mécanique.

Grossesse
IMBRUVICA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'IMBRUVICA chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction.

Allaitement
On ne sait pas si ibrutinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec IMBRUVICA.

Fertilité
Aucun effet sur la fertilité ou les capacités de reproduction n'a été observé chez les rats mâles ou femelles jusqu'à la dose maximale testée, 100 mg/kg/jour (Dose Equivalente chez l'Homme [DEH] 16 mg/kg/jour). Aucune donnée chez l'être humain n'est disponible concernant les effets d'ibrutinib sur la fertilité.

EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES :
Fatigue, sensation de vertige et asthénie ont été rapportés chez certains patients prenant IMBRUVICA et doivent être pris en compte lors de l'évaluation de la capacité du patient à conduire ou à utiliser des machines.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :

Ibrutinib est principalement métabolisé par l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4).

Agents pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'ibrutinib

L'utilisation concomitante d'IMBRUVICA et de médicaments inhibant fortement ou modérément le CYP3A4 peut augmenter l'exposition à ibrutinib et les inhibiteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités.

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'administration concomitante du kétoconazole, un inhibiteur très puissant du CYP3A4, chez 18 sujets sains à jeun, a augmenté l'exposition (C_{max} et l'ASC) à ibrutinib de 29 et 24 fois, respectivement. Des simulations à jeun suggèrent qu'un autre inhibiteur puissant du CYP3A4, la clarithromycine, pourrait augmenter l'ASC d'ibrutinib d'un facteur de 14. Chez des patients atteints d'hémopathies malignes à cellules B prenant IMBRUVICA avec de la nourriture, la co-administration du voriconazole, autre inhibiteur puissant du CYP3A4, a augmenté la C_{max} de 6,7 fois et l'ASC de 5,7 fois. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycine, télithromycine, itraconazole, néfazodone, cobicistat, voriconazole et posaconazole) doivent être évités. Si le bénéfice est supérieur au risque et qu'un inhibiteur puissant du CYP3A4 doit être utilisé, réduire la dose d'IMBRUVICA à 140 mg (une gélule) pour la durée de l'utilisation de l'inhibiteur ou interrompre IMBRUVICA temporairement (pour 7 jours ou moins). Surveiller étroitement le patient pour tout signe de toxicité et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant (voir rubriques Posologie et mode administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Inhibiteurs modérés du CYP3A4

Chez des patients atteints d'hémopathies malignes à cellules B prenant IMBRUVICA avec de la nourriture, la co-administration d'érythromycine, inhibiteur du CYP3A4, a augmenté la C_{max} de 3,4 fois et l'ASC de 3,0 fois. Si un inhibiteur modéré du CYP3A4 (par exemple : fluconazole, érythromycine, amprénavir, aprépitant, atanazavir, ciprofloxacine, crizotinib, diltiazem, fosamprénavir, imatinib, vérapamil, amiodarone et dronédarone) est indiqué, réduire la dose d'IMBRUVICA à 280 mg (deux gélules) pendant la durée d'utilisation de l'inhibiteur.

Surveiller étroitement le patient pour tout signe de toxicité et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant (voir rubriques Posologie et mode administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Inhibiteurs faibles du CYP3A4

Des simulations à jeun suggèrent que les inhibiteurs faibles du CYP3A4, azithromycine et fluvoxamine, pourraient augmenter l'ASC d'ibrutinib d'un facteur < 2. Aucun ajustement posologique n'est requis en cas d'associaton à des inhibiteurs faibles. Surveiller étroitement le patient pour tout signe de toxicité et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant.

L'administration concomitante de jus de pamplemousse, contenant des inhibiteurs du CYP3A4, chez huit sujets sains, a augmenté l'exposition (C_{max} et ASC) d'ibrutinib d'environ 4 et 2 fois, respectivement. Le jus de pamplemousse et les oranges de Séville (oranges amères) doivent être évités pendant le traitement par IMBRUVICA car ceux-ci contiennent des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (voir rubrique Posologie et mode administration).

Agents pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'ibrutinib

L'administration d'IMBRUVICA avec des inducteurs du CYP3A4 peut diminuer les concentrations plasmatiques d'ibrutinib.

L'administration concomitante de la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, chez 18 sujets sains à jeun, a diminué l'exposition (C_{max} et l'ASC) d'ibrutinib de 92 % et 90 %, respectivement. Eviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (par exemple, carbamazépine, rifampicine, phénytoïne). Les préparations contenant du millepertuis sont contre-

indiquées pendant le traitement par IMBRUVICA car son efficacité peut être réduite. Envisager l'utilisation d'alternatives ayant moins d'induction du CYP3A4. Si le bénéfice est supérieur au risque et qu'un inducteur puissant ou modéré du CYP3A4 doit être utilisé, surveiller étroitement le patient pour tout signe de manque d'efficacité (voir rubriques Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Des inducteurs faibles peuvent être utilisés en association à IMBRUVICA, cependant, les patients devront être surveillés pour tout manque potentiel d'efficacité.

L'ibrutinib a une solubilité dépendante du pH, avec une solubilité diminuée à un pH élevé. Une C_{max} plus basse a été observée chez des sujets sains à jeûn lors de l'administration d'une seule dose de 560 mg d'ibrutinib après avoir pris de l'oméprazole à 40 mg une fois par jour pendant 5 jours (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). Il n'y a pas de preuve qu'une C_{max} inférieure ait un impact clinique, et les médicaments qui augmentent le pH de l'estomac (par exemple, les inhibiteurs de la pompe à protons) ont été utilisés sans restriction dans les études cliniques pivotales.

Agents pouvant avoir leurs concentrations plasmatiques modifiées par ibrutinib
Ibrutinib est un inhibiteur *in vitro* de la P-gp et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Aucune donnée clinique n'étant disponible sur cette interaction, il ne peut pas être exclu qu'ibrutinib puisse inhiber la P-gp intestinale et la BCRP à la dose thérapeutique. Afin de minimiser le potentiel d'interaction dans le tractus gastro-intestinal, les substrats de la P-gp ou de la BCRP, oraux, ayant une marge thérapeutique étroite, tels que la digoxine ou le méthotrexate, doivent être pris au moins 6 heures avant ou après le traitement par IMBRUVICA. Ibrutinib peut également inhiber la BCRP dans le foie et augmenter l'exposition des médicaments qui subissent un efflux hépatique médié par la BCRP, tels que la rosuvastatine.

D'après les données *in vitro*, ibrutinib est un inhibiteur faible réversible du CYP3A4 au niveau intestinal et peut donc augmenter l'exposition à des substrats du CYP3A4 sensibles au métabolisme du CYP3A intestinal. Aucune donnée clinique n'est disponible en ce qui concerne cette interaction. La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante d'ibrutinib et de substrats du CYP3A4, administrés par voie orale et ayant une marge thérapeutique étroite (tels que la dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl, la ciclosporine, le sirolimus et le tacrolimus).

D'après les données *in vitro*, ibrutinib est un inducteur faible du CYP2B6 et peut potentiellement affecter l'expression d'autres enzymes et transporteurs régulés par le récepteur constitutif des androstanes (CAR), comme par exemple les CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 et MRP2. La pertinence clinique est inconnue, mais l'exposition à des substrats du CYP2B6 (tels que l'efavirenz ou le bupropion) et des enzymes co-régulées peut être réduite lors d'une co-administration avec ibrutinib.

NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : 15273031H

DATE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : 25/09/2018

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : Tableau A – liste I

INFORMATION MEDICALE ET PHARMACOVIGILANCE
Service Clients Janssen
Téléphone : 00 33 1 55 00 40 03
Email : medisource@its.jnj.com

Date de dernière révision du texte : Novembre 2018 sur la base du RCP de l'Agence Européenne du Médicament de Juin 2018

*Pour une information complète, se reporter au RCP.