

ABBREVIATED PRESCRIBING INFORMATION

IMPORTANT PLEASE READ

CONSULT FULL PRODUCT MONOGRAPH
FOR COMPLETE PRESCRIBING INFORMATION



1 mg/vial trabectedin
Antineoplastic Agent

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength	Clinically Relevant Nonmedicinal Ingredients
Intravenous through central line	Sterile lyophilized powder for injection/ 1 mg	None For a complete listing see DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING section.

INDICATIONS AND CLINICAL USE

YONDELIS[®] (trabectedin) in combination with CAELYX[®] (pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride [PLD]) is indicated for the treatment of patients with platinum-sensitive ovarian cancer for whom one first-line platinum-based chemotherapy regimen, including adjuvant therapy, has failed, and who are not expected to benefit, are ineligible or not willing to receive retreatment with platinum-based chemotherapy.

Approval of YONDELIS[®] in combination with CAELYX[®] is based on progression-free survival (PFS) benefit in patients with relapsed ovarian cancer. A prolongation of overall survival or quality of life benefit has not been demonstrated.

YONDELIS[®] (trabectedin) is indicated for the treatment of patients with metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracycline and ifosfamide chemotherapy.

The clinical effectiveness of YONDELIS[®] in this indication is based on time to progression (TTP) benefit demonstrated in a randomized study comparing two different dosing regimens of YONDELIS[®]. Prolongation of overall survival was not demonstrated and quality of life benefits were not assessed. A clinical study comparing YONDELIS[®] to either a standard of care or placebo has not been conducted.

Geriatrics (> 65 years of age):

No relevant differences in the safety profile or effectiveness were seen in this patient population (see **Product Monograph Part I: WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations, Geriatrics**). Dose adjustments based on age are not recommended.

Pediatrics (< 18 years of age):

The safety of YONDELIS[®] in pediatric patients has not been established. A Phase 2 study indicated that YONDELIS[®] had no efficacy in pediatric patients with sarcomas (see **Product Monograph Part I: WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations**). YONDELIS[®] should not be used in children and adolescents.

CONTRAINDICATIONS

- Patients who are hypersensitive to YONDELIS[®] (trabectedin) or to any ingredient in the formulation or component of the container. For a complete listing, see the **DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING**.
- YONDELIS[®] should not be administered to nursing mothers (see **Product Monograph Part I: WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations**).
- YONDELIS[®] should not be administered to patients with an active serious or uncontrolled infection.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosing Considerations

YONDELIS[®] must be administered under the supervision of a physician experienced in the use of antineoplastic agents. Its use should be confined to personnel specialized in the administration of cytotoxic agents.

Administration through a central venous line is required.

Co-administration of YONDELIS[®] with potent inhibitors of the enzyme CYP3A4 (e.g. oral ketoconazole, fluconazole, ritonavir, clarithromycin or aprepitant) should be avoided. If this is not possible, close monitoring of toxicities are required and dose reductions of trabectedin should be considered (see **Product Monograph Part I: DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions**).

Recommended Dose

For the treatment of liposarcoma or leiomyosarcoma, the recommended starting dose is 1.5 mg/m² body surface area, administered as an intravenous infusion over 24 hours with a three-week interval between cycles.

For the treatment of ovarian cancer, YONDELIS[®] (trabectedin) is used in combination with CAELYX[®] (PLD) every three weeks. YONDELIS[®] is administered at a dose of 1.1 mg/m² as a 3-hour intravenous infusion after CAELYX[®] 30 mg/m², as a 90-minute intravenous infusion.

For CAELYX[®] dosage and administration instructions, see CAELYX[®] Product Monograph.

All patients must be premedicated with corticosteroids such as dexamethasone 20 mg IV, 30 minutes before each YONDELIS[®] infusion; not only as anti-emetic prophylaxis, but also because it appears to provide hepatoprotective effects. Additional anti-emetics may be administered as needed (see **Product Monograph Part I: WARNINGS AND PRECAUTIONS, Hepatic**).

The following criteria are required to allow treatment with YONDELIS[®]:

- Absolute neutrophil count (ANC) \geq 1,500/mm³
- Platelet count \geq 100,000/mm³
- Hemoglobin \geq 9 g/dL
- Bilirubin \leq upper limit of normal (ULN)
- Alkaline phosphatase of non-osseous origin \leq 2.5 x ULN (consider hepatic isoenzymes 5 nucleotidase or GST, to distinguish if the elevation could be osseous in origin)
- Albumin \geq 25 g/L
- Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) \leq 2.5 x ULN
- Creatinine clearance \geq 30 mL/min (monotherapy)
- Serum creatinine \leq 1.5 mg/dL (\leq 132.6 μ mol/L) or creatinine clearance \geq 60 mL/min (combination therapy)
- Creatine phosphokinase (CPK) \leq 2.5 x ULN

The same criteria as above must be met prior to initiation of next cycles. Otherwise treatment must be delayed for up to 3 weeks until the criteria are met. If these toxicities persist beyond 3 weeks, treatment discontinuation should be considered.

The same dose should be given for all cycles provided that no Grade 3-4 toxicities are seen and the patient fulfills the re-treatment criteria.

Dose Adjustments During Treatment

Prior to re-treatment, patients must fulfill the baseline criteria defined above. If any of the following events occur at any time between cycles, the YONDELIS[®] and CAELYX[®] dose must be reduced one level, according to Table 1.4 below, for subsequent cycles:

- Neutropenia with ANC < 500/mm³ lasting for more than 5 days or associated with fever or infection
- Thrombocytopenia with platelets < 25,000/mm³
- Increase of bilirubin > ULN
- Alkaline phosphatase of non-osseous origin > 2.5 x ULN
- Increase of aminotransferases (AST or ALT) > 2.5 x ULN (monotherapy), or >5 x ULN (combination therapy), which has not recovered by day 21
- Any other Grade 3 or 4 adverse reactions (such as nausea, vomiting, fatigue)

Once a dose has been reduced because of toxicity, dose escalation in the subsequent cycles is not recommended. If any of these toxicities reappear in subsequent cycles in a patient exhibiting clinical benefit, the YONDELIS[®] and CAELYX[®] dose may be further reduced as per Table 1.4 below. In the event that further dose reductions are necessary, treatment discontinuation should be considered.

Table 1.4 Dose Modification Table for YONDELIS[®] (as single agent for liposarcoma or leiomyosarcoma or in combination with CAELYX[®] for ovarian cancer) and CAELYX[®]

	Liposarcoma or Leiomyosarcoma		Ovarian Cancer	
	YONDELIS [®]	CAELYX [®]	YONDELIS [®]	CAELYX [®]
Starting dose	1.5 mg/m ²		1.1 mg/m ²	30 mg/m ²
First reduction	1.2 mg/m ²		0.9 mg/m ²	25 mg/m ²
Second reduction	1.0 mg/m ²		0.75 mg/m ²	20 mg/m ²

For additional CAELYX[®] dosage adjustments, see the CAELYX[®] Product Monograph.

Duration of Treatment

In clinical trials, there were no pre-defined limits to the number of cycles administered. Treatment continued whilst clinical benefit was noted. YONDELIS[®] has been administered for 6 or more cycles in 29.5% and 52% of patients treated with monotherapy and combination dose and schedule respectively. The monotherapy and combination regimens have been used for up to 36 and 21 cycles, respectively. No cumulative toxicities have been observed in patients treated with multiple cycles.

Patients with Impaired Hepatic Function

Trabectedin exposure is increased in patients with hepatic impairment. YONDELIS[®] is not recommended in this patient population.

Patients with elevated serum bilirubin levels at baseline must not be dosed with YONDELIS[®].

Patients must meet specific criteria on hepatic function parameters to start treatment with YONDELIS[®] (see **Product Monograph Part I: WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations**).

Hepatic function should always be monitored during treatment with YONDELIS[®] as dose adjustments may be indicated.

Patients with Impaired Renal Function

Studies including patients with renal insufficiency (creatinine clearance < 30 mL/min for the monotherapy and < 60 mL/min in combination regimen) have not been conducted and therefore YONDELIS[®] must not be used in this patient population (see **Product Monograph Part I: WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations**).

Pediatrics (< 18 years of age)

YONDELIS[®] should not be used in children and adolescents (see **Product Monograph Part I: WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations**).

Geriatrics (> 65 years of age)

Dose adjustments based on age are not recommended. (see **Product Monograph Part I: WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations**).

Administration

YONDELIS[®] reconstitution and dilution of the reconstituted solution must be conducted under aseptic conditions in a manner consistent with recommended safe procedures for handling cytotoxic compounds. Each vial containing 1 mg of YONDELIS[®] is reconstituted with 20 mL of sterile water for injections. The solution obtained has a concentration of 0.05 mg/mL and is for single use only.

Reconstitution:

A syringe is used to inject 20 mL of sterile water for injections into the 1 mg vial. Shake the vial until complete dissolution. The reconstituted solution results in a clear, colourless to brownish-yellow solution, essentially free of visible particles.

This reconstituted solution contains 0.05 mg/mL of YONDELIS[®]. It requires further dilution and is for single-use only.

Strength	Vial Size	Volume of Diluent to be Added to Vial	Nominal Concentration per mL
1.0 mg	25 mL	20 mL sterile water for injection	0.05 mg/mL

Instructions for dilution:

The reconstituted solution should be diluted with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for infusion or glucose 50 mg/mL (5%) solution for infusion. The required volume should be calculated as follows:

$$\text{Volume (mL)} = \text{BSA (m}^2\text{)} \times \text{individual dose (mg/m}^2\text{)} / 0.05 \text{ mg/mL}$$

BSA = Body Surface Area

The appropriate amount of solution should be withdrawn from the vial and added to an infusion bag containing 500 mL of normal saline 0.9% solution for infusion or dextrose 5% solution for infusion if administration is to be made through a central venous line.

After administration of the CAELYX[®] infusion, the intravenous line should be flushed well with 5% dextrose in water (D₅W) before administration of YONDELIS[®]. CAELYX[®] must not be mixed with saline.

YONDELIS[®] must not be mixed or diluted with medicinal products except those mentioned above.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. After reconstitution and dilution, chemical and physical stability has been demonstrated for 30 hours up to 25°C. The reconstituted solution should be diluted and used immediately. The total elapsed time between initial reconstitution and end of treatment should not be longer than 30 hours.

OVERDOSAGE

There is limited data on the effects of YONDELIS[®] overdose. The major anticipated toxicities are gastrointestinal, bone marrow suppression and hepatic toxicity. There is no specific antidote for YONDELIS[®] currently available. In the event of an overdose, patients should be closely monitored and symptomatic supportive care measures instituted as required.

For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre.

STORAGE AND STABILITY

Store unopened vials in a refrigerator (2°C – 8°C).

After reconstitution, chemical and physical stability has been demonstrated for 30 hours up to 25°C.

From a microbiological point of view, the reconstituted solution should be diluted and used immediately. If not diluted and used immediately, in-use storage times and conditions prior to use of the reconstituted product are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C to 8°C, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions. After dilution, chemical and physical stability has been demonstrated for 30 hours up to 25°C. The total hold time between initial reconstitution and end of treatment should not be longer than 30 hours.

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

YONDELIS[®] (trabectedin) is a cytotoxic anticancer medicinal product and, as with other potentially toxic compounds, caution should be exercised during handling. Procedures for proper handling and disposal of cytotoxic medicinal products must be followed. YONDELIS[®] should be handled and disposed of in a manner consistent with other anticancer drugs. Accidental contact with the skin, eyes or mucous membranes must be treated immediately with copious amounts of water.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements for cytotoxic medicinal products.

No incompatibilities have been observed between YONDELIS[®] and polyvinylchloride (PVC) and polyethylene (PE) bags and tubing, and titanium implantable vascular access systems.

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

YONDELIS[®] for injection is supplied as individual 25 mL vials containing 1 mg of trabectedin, as a sterile lyophilized white to off-white powder. The nonmedicinal ingredients are phosphoric acid, potassium dihydrogen phosphate, potassium hydroxide and sucrose.

IMPORTANT: PLEASE READ CONSUMER INFORMATION



This leaflet is a summary and will not tell you everything about YONDELIS[®]. Contact your doctor or pharmacist if you have any questions about the drug. This leaflet is Part III of a three-part "Product Monograph" published when YONDELIS[®] was approved for sale in Canada and is designed specifically for Consumers.

ABOUT THIS MEDICATION

What the medication is used for:

YONDELIS[®] (trabectedin) is used for the treatment of patients with metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma (forms of soft tissue sarcoma) when previous medicines have been unsuccessful. YONDELIS[®] has been shown to slow growth of liposarcoma or leiomyosarcoma but it is not known if YONDELIS[®] prolongs overall survival or improves quality of life of patients with these sarcomas.

YONDELIS[®] in combination with CAELYX[®] (pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride) (another anti-cancer medicine) is used for the treatment of patients with platinum-sensitive ovarian cancer after one previous therapy. YONDELIS[®] has been shown to slow growth of ovarian cancer but it is not known if YONDELIS[®] prolongs overall survival or improves quality of life of patients with ovarian cancer.

What it does:

YONDELIS[®] is an anticancer medicine that works by preventing the tumour cells from multiplying.

When it should not be used:

- if you are allergic (hypersensitive) to trabectedin or to any ingredient in the formulation or component of the container of YONDELIS[®].
- if you are breast-feeding.
- if you have an active serious or uncontrolled infection.

What the medicinal ingredient is:

trabectedin

What the nonmedicinal ingredients are:

phosphoric acid, potassium dihydrogen phosphate, potassium hydroxide, sucrose

What dosage forms it comes in:

YONDELIS[®] is a powder for injection. The powder is reconstituted in sterile water and further diluted in a sterile salt solution or sugar solution before it is infused. YONDELIS[®] is available in a vial that contains 1 mg trabectedin.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Serious Warnings and Precautions

YONDELIS[®] should be prescribed and managed only by a doctor experienced in anticancer drugs.

In order to avoid irritation at the site of injection, YONDELIS[®] must be given to you through a central venous line.

YONDELIS[®] or its combination with CAELYX[®] must not be used if you have increased blood bilirubin levels.

Serious side effects which have been reported with the use of YONDELIS[®] include:

- Increase in liver enzymes which can be monitored by lab tests
- Severe muscle pain or weakness (rhabdomyolysis)
- Decrease in white blood cells which may lead to infection
- Blood clots in the lung
- Severe reaction at site of injection

BEFORE you use YONDELIS[®] talk to your doctor or pharmacist if:

- you have a history of myelosuppression (a decrease in the production of blood cells);
- you have any problems with your kidneys;
- you have any problems with your liver;
- you are pregnant, planning to become pregnant or breast-feeding.

YONDELIS[®] is not recommended in children or adolescents under 18 years of age.

Contraception and Pregnancy:

Both men and women must use effective contraception while receiving YONDELIS[®], and for 3 months after treatment for women and 5 months after treatment for men. You must make sure that you do not become pregnant while receiving YONDELIS[®], but if you do, inform your doctor immediately. YONDELIS[®] may harm your fetus. You should not take YONDELIS[®] if you are pregnant.

Genetic counselling is recommended for patients wishing to have children after therapy. Male patients should seek advice on sperm conservation prior to treatment because of the risk of irreversible infertility due to therapy with YONDELIS[®].

Breast-Feeding:

YONDELIS[®] must not be given to patients who are breast-feeding. Therefore you must stop breast-feeding before you start your treatment and you must not begin breast-feeding again until your doctor has confirmed that it is safe to do so.

Driving and using machines:

Tiredness and weakness have been reported in patients receiving YONDELIS[®]. Do not drive or operate any dangerous tools or machines if you experience such side effects. Even if you have not felt these effects, you must still be cautious.

INTERACTIONS WITH THIS MEDICATION

Inform your doctor, medical health personnel or pharmacist about all medicines you are taking, whether prescribed for you or bought without a prescription.

The following medications may lower the effect of YONDELIS[®]:

- Rifampin for bacterial infection
- Phenytoin for epilepsy
- St. John's Wort, an herbal medicine for depression

The following medicines may increase the effect of YONDELIS[®]:

- Ketoconazole for fungal infections
- Ritonavir for HIV infection
- Clarithromycin for bacterial infections
- Cyclosporine an immune-suppressive medicine
- Verapamil for high blood pressure or heart condition

The following medicines may increase risks of muscle or liver damage (rhabdomyolysis):

- Statins for lowering cholesterol levels

Alcohol must be avoided during treatment with YONDELIS[®].

PROPER USE OF THIS MEDICATION

Usual dose:

The dose will be calculated from your height and weight.

For the treatment of metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma, the usual dose is 1.5 mg/m² body surface area as a 24-hour intravenous infusion.

For the treatment of ovarian cancer, the usual starting dose is 1.1 mg/m² body surface area as a 3-hour intravenous infusion after CAELYX[®] 30 mg/m² body surface area, as a 90-minute intravenous infusion. The infusion is given every 3 weeks, although occasionally your doctor may recommend dose delays to ensure that you receive the most appropriate dosage of YONDELIS[®].

You must be premedicated with corticosteroids such as dexamethasone 20 mg IV, 30 minutes before each YONDELIS[®] infusion; not only to prevent vomiting, but also because it appears to protect the liver.

Before YONDELIS[®] is given to you, it is reconstituted and diluted and then put into a drip bag for intravenous use.

In order to avoid irritation at the site of injection, YONDELIS[®] must be given to you through a central venous line.

During the treatment period, your doctor will carefully monitor you and decide the most appropriate dosage of YONDELIS[®] to give you. The length of your whole treatment period will depend on your progress and how well you feel. Your doctor will tell you how long your treatment lasts.

Overdose:

In case of drug overdose, contact a health care practitioner, hospital emergency department or regional Poison Control Centre immediately, even if there are no symptoms.

Missed dose:

If you think that you have missed a dose of YONDELIS[®], tell your healthcare provider immediately.

SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Like all medicines, YONDELIS[®] or its combination with CAELYX[®] can cause side effects, although not everyone gets them.

Side effects caused by YONDELIS[®] treatment:

Very common (may affect more than 1 in 10 people) side effects are that you may:

- feel tired
- feel shortness of breath
- bruise more easily
- have nose bleeds
- have a decrease in white blood cells or platelets which may lead to infection or unexpected bruising or bleeding
- have blood infections (neutropenic infection and neutropenic sepsis). Your doctor will order regular blood tests to detect any abnormalities in the blood.
- experience headache and a loss of strength
- lose your appetite, feel sick (nausea) or vomit, and become constipated. If you still feel sick, vomit or are unable to drink fluids and therefore pass less urine, despite being given anti-sickness medication, you should immediately seek medical help.
- have diarrhea, loss of water from the body, inflammation of the mouth (stomatitis), pain in the abdomen, weight loss, digestive discomfort and a change in your sense of taste
- have the hand and foot syndrome. It may present as red skin of the palms, fingers, and soles of the feet that later may become swollen and violaceous. The lesions may either dry out and desquamate, or blister with ulceration.
- increase in blood bilirubin levels which may lead to yellow eyes or skin, dark urine
- lose hair (alopecia)
- low levels of potassium
- sleep disorder (insomnia)
- pain, redness or swelling of the skin at the site of injection

Your doctor may require blood tests in certain situations in order to avoid developing muscle damage to the muscles (rhabdomyolysis). In very severe cases this could lead to kidney failure. If you experience severe muscle pain or weakness, you should seek medical attention immediately.

Some other common (may affect up to 1 in 10 people) side effects that you may have are:

- a higher skin pigmentation and rash
- coughing
- dizziness, low blood pressure and flushing
- fever. If you have a raised temperature you should seek medical attention immediately
- mucosal inflammation as a swelling redness of the inside of the mouth leading to painful ulcers and mouth sores or as an inflammation of the gastrointestinal tract
- a syncope also called fainting
- a weakness in the ventricles, the heart's major pumping chambers (left ventricular dysfunction), sudden blockage in a lung artery (pulmonary embolism) and an abnormal build up of fluid in the lungs, which leads to swelling (pulmonary oedema)
- pain in your back, muscles and joints
- damage to your nerves which may result in tingling, numbness, and burning sensation in the extremities
- general swelling or swelling of the limbs

In uncommon (may affect up to 1 in 100 people) cases you may experience yellowing of your skin and eyeballs (jaundice), pain in the upper right area of your abdomen, nausea, vomiting, a general sense of not feeling well, difficulty in concentrating, disorientation or confusion, and sleepiness. These signs could mean that your liver is not working properly. If you experience any of these symptoms you should seek medical attention immediately.

If any of the side effects get serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor.

SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM			
Symptom / effect	Talk with your doctor or pharmacist		Stop taking drug and call your doctor or pharmacist
	Only if severe	In all cases	
Very Common (may affect more than 1 in 10 people)			
Decrease in white blood cells or platelets in blood which may lead to infection or unexpected bruising or bleeding		✓	
Nausea, vomiting	✓		
Fatigue	✓		
Loss of appetite	✓		
Increase in blood bilirubin levels which may lead to yellow eyes or skin, dark urine			✓
Reddening painful skin on hands and feet			✓
Increase in blood creatine phosphokinase which may lead to muscle pain, weakness, muscle spasms			✓
Mouth ulceration, mucosal inflammation	✓		
Common (may affect up to 1 in 10 people)			
Fever			✓
Heart muscle problems, including heart failure that may be present as new chest pain, shortness of breath, tiredness, swelling in your legs, ankles or feet, or heart palpitations			✓
Rare (may affect up to 1 in 1000 people)			
Allergic reaction (hypersensitivity) that may present as fever, difficulty breathing, redness or flushing of the skin or a rash, feeling sick (nausea) or being sick (vomiting)		✓	
Unknown			
Capillary leak syndrome, the symptoms of which may include sudden swelling (edema) of the arms, legs and other parts of the body, occurring with or without sudden drop in blood pressure		✓	

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES CONCIS

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

POUR LES RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS,
VOIR LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Yondelis®
trabectédine
pour injection

1 mg de trabectédine/ fiole

Agent antinéoplasique

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Vie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
intraveineuse par voie centrale	Poudre lyophilisée stérile pour injection/1 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

YONDELIS® (trabectédine) en association avec CAELYX® (chlorhydrate de doxorubicine sous forme liposomale pégylée [DLP]) est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer de l'ovaire sensible au platine, chez qui une chimiothérapie de première intention à base de platine, incluant un traitement adjuvant, a échoué, et qui ne sont pas censées être primaires et, ne sont pas admissibles à, ou ne souhaitent pas recevoir de nouveau un traitement par chimiothérapie à base de platine.

L'approbation de YONDELIS® en association avec CAELYX® repose sur un effet favorable sur la survie sans progression (SSP) chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant. Une prolongation de la survie globale ou un effet favorable sur la qualité de vie n'ont pas été démontrés.

YONDELIS® est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un liposarcome ou d'un léiomyosarcome au stade métastatique après l'échec d'une chimiothérapie antérieure à base d'anthracycline et d'ifosfamide.

Pour cette indication, l'efficacité clinique de YONDELIS® est basée sur le bienfait relativement au délai avant progression (DAP) démontré par une étude randomisée comparant deux schémas posologiques de YONDELIS®. Aucune prolongation de la survie globale n'a été démontrée et les bienfaits en matière de qualité de vie n'ont pas été évalués. YONDELIS® n'a fait l'objet d'aucune étude clinique en vue de le comparer à un traitement de référence ou à un placebo.

Gériatrie (> 65 ans) :

Aucune différence significative pour ce qui est du profil d'innocuité et de l'efficacité n'a été observée dans cette population de patients (voir **Monographie de produit, Partie I : MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie**). Les ajustements posologiques fondés sur l'âge ne sont pas recommandés.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité de YONDELIS® chez les patients pédiatriques n'a pas été établie. Une étude de phase II a montré que YONDELIS® n'est pas efficace dans le traitement des patients atteints de sarcome (voir **Monographie de produit, Partie I : MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**). YONDELIS® ne doit pas être utilisé chez les enfants ni les adolescents.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à YONDELIS® (trabectédine), à l'un des ingrédients de la préparation ou à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- YONDELIS® ne doit pas être administré aux mères qui allaitent (voir **Monographie de produit, Partie I : MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).
- YONDELIS® ne doit pas être administré aux patients qui présentent une infection grave évolutive ou non maîtrisée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

YONDELIS® (trabectédine) doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents antinéoplasiques. Son utilisation doit se limiter au personnel spécialisé dans l'administration des agents cytotoxiques.

L'administration par cathéter veineux central est requise.

L'administration de YONDELIS® en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que kétoconazole à administration orale, fluconazole, ritonavir, clarithromycine ou aprépitant) doit être évitée. Si cela n'est pas possible, une surveillance étroite des effets toxiques est requise et des réductions de la dose de trabectédine doivent être envisagées (voir **Monographie de produit, Partie I : INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**)

Posologie recommandée

Pour traiter un liposarcome ou un léiomyosarcome, la dose d'instauration recommandée est de 1,5 mg/m² de surface corporelle administrée en perfusion intraveineuse de 24 heures avec un intervalle de trois semaines entre les cycles.

Pour traiter le cancer de l'ovaire, YONDELIS® est utilisé en association avec CAELYX® (DLP) toutes les trois semaines. YONDELIS® s'administre en perfusion intraveineuse de trois heures, à raison d'une dose de 1,1 mg/m², à la suite de l'administration de CAELYX® à raison de 30 mg/m² en perfusion intraveineuse de 90 minutes.

Pour les instructions concernant la posologie et l'administration de CAELYX®, consulter la monographie de ce produit.

Tous les patients doivent recevoir une prémédication avec des corticostéroïdes, telle que 20 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse 30 minutes avant chaque perfusion de YONDELIS®, non seulement à titre de prophylaxie antiémétique, mais également parce que ce traitement semble exercer des effets hépatoprotecteurs. Des antiémétiques additionnels peuvent être administrés au besoin (voir **Monographie de produit, Partie I : MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique**).

Le traitement par YONDELIS® ne peut être utilisé que si les critères suivants sont satisfaits :

- Nombre absolu de neutrophiles (NAN) ≥ 1 500/mm³
- Nuération plaquettaire ≥ 100 000/mm³
- Hémoglobine ≥ 9 g/dl
- Bilirubine ≤ limite supérieure de la normale (LSN)
- Phosphatase alcaline d'origine non osseuse ≤ 2,5 x LSN (examiner les taux des isoenzymes hépatiques 5-nucléotidase ou de la GGT pour déterminer si l'élevation peut être d'origine osseuse)
- Albumine ≥ 25 g/l
- Alanine aminotransférase (ALT) et aspartate aminotransférase (AST) ≤ 2,5 x LSN
- Clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min (en monothérapie)
- Créatinine sérique ≤ 1,5 mg/dl (≤ 132,6 μmol/l) ou clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min (en bithérapie)
- Créatine phosphokinase (CPK) ≤ 2,5 x LSN.

Les mêmes critères que ceux énoncés ci-dessus doivent être satisfaits avant l'instauration des cycles subséquents. Sinon, le traitement doit être retardé pendant une période pouvant aller jusqu'à trois semaines en attendant que les critères soient satisfaits. Si ces effets toxiques persistent au-delà de trois semaines, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

La même dose doit être administrée à tous les cycles, dans la mesure où aucun effet toxique de grade 3 ou 4 n'a été observé et où le patient satisfait aux critères de renouvellement du traitement.

Ajustements posologiques en cours de traitement

Avant de renouveler le traitement, les patients doivent satisfaire aux critères initiaux décrits ci-dessus. Si l'un des événements qui suivent survient à un moment quelconque entre deux cycles, il faut réduire d'un palier la dose de YONDELIS® et de CAELYX® pour les cycles subséquents, conformément au Tableau 1.1 ci-après :

- Neutropénie avec NAN < 500/mm³ persistant plus de 5 jours ou associée à une fièvre ou à une infection
- Thrombopénie avec numération plaquettaire < 25 000/mm³
- Élévation du taux de bilirubine > LSN
- Phosphatase alcaline d'origine non osseuse > 2,5 x LSN
- Élévation du taux d'aminotransférases (AST ou ALT) > 2,5 x LSN (en monothérapie), ou > 5 x LSN (en bithérapie), sans retour à la normale au jour 21
- Tout autre effet indésirable de grade 3 ou 4 (nausées, vomissements, fatigue, etc.)

Une fois qu'une dose a été réduite en raison d'un effet toxique, il n'est pas recommandé de l'augmenter de nouveau aux cycles subséquents. Si l'un de ces effets toxiques se manifeste à nouveau aux cycles subséquents chez un patient ayant obtenu un bienfait clinique, les doses de YONDELIS® et de CAELYX® peuvent être réduites davantage conformément au Tableau 1.1 ci-après. Si d'autres réductions de la dose s'avèrent nécessaires, il convient d'envisager l'arrêt du traitement.

Tableau 1.1 : Tableau des modifications posologiques de YONDELIS® (seul pour traiter un liposarcome ou un léiomyosarcome ou en association avec CAELYX® pour traiter un cancer de l'ovaire) et de CAELYX®

	Liposarcome ou léiomyosarcome	Cancer de l'ovaire	
	YONDELIS®	YONDELIS®	CAELYX®
Dose initiale	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Première réduction	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Deuxième réduction	1,0 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Si CAELYX® requiert d'autres ajustements posologiques, consulter la monographie de ce produit.

Durée du traitement

Dans les essais cliniques, on n'avait pas de limites prédéfinies quant au nombre de cycles à administrer. Le traitement se poursuivait tant qu'on observait un bienfait clinique. YONDELIS® a été administré pendant six cycles ou plus chez 29,5 % et 52 % des patients traités selon la dose et le schéma utilisés respectivement en monothérapie et en bithérapie. Les schémas posologiques de la monothérapie et de la bithérapie ont été suivis respectivement pendant 38 et 21 cycles. Aucune toxicité cumulative n'a été observée chez les patients ayant reçu plusieurs cycles.

Patients présentant une insuffisance hépatique

L'exposition à la trabectédine est augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'utilisation de YONDELIS® n'est pas recommandée dans cette population de patients.

Les patients dont les taux sériques initiaux de bilirubine sont élevés ne doivent pas recevoir YONDELIS®.

Les patients doivent satisfaire à des critères spécifiques de la fonction hépatique pour pouvoir commencer un traitement par YONDELIS® (voir **Monographie de produit, Partie I : MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

La fonction hépatique doit toujours être surveillée pendant le traitement par YONDELIS® car des ajustements de dose peuvent être indiqués.

Patients présentant une insuffisance rénale

Des études ayant porté sur des patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min en monothérapie et < 60 ml/min en bithérapie) n'ont pas été effectuées, si bien que YONDELIS® ne doit pas être utilisé dans ces populations (voir **Monographie de produit, Partie I : MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Pédiatrie (< 18 ans)

YONDELIS® ne doit pas être utilisé chez les enfants ni chez les adolescents (voir **Monographie de produit, Partie I : MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Gériatrie (> 65 ans)

Les ajustements posologiques fondés sur l'âge ne sont pas recommandés (voir **Monographie de produit, Partie I : MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Administration

La reconstitution de YONDELIS® et la dilution de la solution reconstituée doivent être effectuées dans des conditions aseptiques, conformément aux mesures de sécurité recommandées pour la manipulation des composés cytotoxiques. Le contenu de chaque fiole, soit 1 mg de YONDELIS®, doit être reconstitué avec 20 ml d'eau stérile pour préparations injectables. La concentration de la solution ainsi obtenue est de 0,05 mg/ml. Cette solution est réservée à un usage unique.

Reconstitution :

On utilise une seringue pour injecter 20 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans la fiole de 1 mg. La fiole doit être agitée jusqu'à dissolution complète. Après reconstitution, on obtient une solution limpide, incolore à jaune brunâtre, essentiellement exempte de particules visibles.

La solution reconstituée contient 0,05 mg/ml de YONDELIS®. Elle doit être à nouveau diluée et elle est réservée à un usage unique.

Teneur	Volume de la fiole	Volume de solvant à ajouter à la fiole	Concentration nominale par ml
1,0 mg	25 ml	20 ml d'eau stérile pour préparations injectables	0,05 mg/ml

Instructions pour la dilution :

La solution reconstituée doit être diluée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion ou une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour perfusion. Le volume requis doit être calculé comme suit :

Volume (ml) = SC (m²) x dose individuelle (mg/m²) / 0,05 mg/ml

SC : surface corporelle

La quantité adéquate de solution doit être retirée de la fiole et ajoutée à une poche de perfusion contenant 500 ml de solution physiologique salée à 0,9 % pour perfusion ou 500 ml de solution de dextrose à 5 % pour perfusion si l'administration doit être faite par cathéter veineux central.

Après la perfusion de CAELYX®, le tube de perfusion intraveineuse doit être bien rincé avec une solution de dextrose à 5 % (D₅W), avant l'administration de YONDELIS®. CAELYX® ne doit pas être mélangé avec une solution physiologique salée.

YONDELIS® ne doit pas être mélangé ou dilué avec d'autres produits médicinaux, à l'exception de ceux mentionnés ci-dessus.

Les médicaments à usage parentéral doivent, dans la mesure où la solution et le conditionnement le permettent, faire l'objet d'une inspection visuelle avant l'administration pour détecter des particules ou une coloration anormale. Il a été démontré qu'après reconstitution et dilution, la stabilité chimique et physique de la solution dure 30 heures à une température maximale de 25 °C. La solution reconstituée doit être diluée et utilisée immédiatement. Le temps total écoulé entre la reconstitution initiale et la fin du traitement ne doit pas dépasser 30 heures.

SURDOSAGE

Les données sur les effets du surdosage de YONDELIS® (trabectédine) sont limitées. Les effets toxiques les plus importants prévus sont une atteinte gastro-intestinale, une suppression de la moelle osseuse et une toxicité hépatique. Il n'existe actuellement aucun antidote spécifique à YONDELIS®. En cas de surdosage, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et des mesures de soutien symptomatique doivent être instaurées au besoin.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Entreposer les fioles non ouvertes au réfrigérateur (2 à 8 °C).

Il a été démontré qu'après reconstitution, la stabilité chimique et physique de la solution dure 30 heures à une température maximale de 25 °C.

Du point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être diluée et utilisée immédiatement. Si la solution n'est pas diluée et utilisée immédiatement, les délais et les modalités de conservation avant l'utilisation du produit reconstitué sont la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, à moins que la reconstitution ait eu lieu dans des conditions aseptiques validées et contrôlées.

Il a été démontré qu'après dilution, la stabilité chimique et physique de la solution dure 30 heures à une température maximale de 25 °C. Le temps total écoulé entre la reconstitution initiale et la fin du traitement ne doit pas dépasser 30 heures.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

YONDELIS® (trabectédine) est un produit médicamenteux anticancéreux cytotoxique qui, à l'instar des autres composés potentiellement toxiques, doit être manipulé avec précaution. Il faut respecter les procédures de manipulation et d'élimination des produits médicinaux cytotoxiques. YONDELIS® doit être manipulé et éliminé de la même manière que les autres médicaments anticancéreux. Rincer immédiatement à grande eau en cas de contact accidentel avec la peau, les yeux ou les muqueuses.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales concernant l'élimination des médicaments cytotoxiques.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre YONDELIS® et les poches et les tubulures en chlorure de polyvinyle (PVC) et en polyéthylène (PE), ni avec les systèmes implantables d'accès vasculaire en titane.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

YONDELIS® (trabectédine) pour injection est conditionné dans des fioles individuelles de 25 ml contenant chacune 1 mg de trabectédine sous forme d'une poudre lyophilisée blanche à lanchéris. Les ingrédients non médicinaux sont l'acide phosphorique, le dihydrogénéphosphate de potassium, l'hydroxyde de potassium et le saccharose.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Yondelis®
trabectédine
pour injection

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

YONDELIS® (trabectédine) est utilisé dans le traitement des patients atteints d'un liposarcome ou d'un léiomyosarcome (sarcomes des tissus mous) au stade métastatique lorsque des chimiothérapies antérieures n'ont pas réussi. Il a été démontré que YONDELIS® ralentit la croissance du liposarcome et du léiomyosarcome, mais on ne sait pas si YONDELIS® prolonge la survie globale ni s'il améliore la qualité de vie des patients atteints de ces sarcomes.

YONDELIS® associé à CAELYX® (chlorhydrate de doxorubicine liposomal pégylé), un autre médicament anticancéreux, est utilisé pour traiter les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sensible au platine après un traitement antérieur. On a démontré que YONDELIS® ralentit la croissance du cancer de l'ovaire, mais on ne sait pas si YONDELIS® prolonge la survie globale ni s'il améliore la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.

Les effets de ce médicament :

YONDELIS® est un médicament anticancéreux qui agit en empêchant les cellules tumorales de se multiplier.

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

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la trabectédine, à un ingrédient de la préparation ou à un composant du contenant de YONDELIS®.
- Si vous allaitez.
- Si vous êtes atteint d'une infection grave évolutive ou non maîtrisée.

L'ingrédient médicamenteux :

la trabectédine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

acide phosphorique, dihydrogénéphosphate de potassium, hydroxyde de potassium et saccharose.

Les formes posologiques sont :

YONDELIS® est une poudre pour injection. La poudre doit être reconstituée dans de l'eau stérile. La solution est ensuite diluée dans une solution saline stérile ou dans une solution de sucre avant d'être perfusée. YONDELIS® est offert en fioles contenant 1 mg de trabectédine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

YONDELIS® doit être prescrit et pris en charge uniquement par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

Afin de prévenir l'irritation au site d'injection, YONDELIS® doit être administré par un cathéter veineux central.

YONDELIS®, seul ou en association avec CAELYX®, ne doit pas être utilisé si les taux de bilirubine dans le sang sont élevés.

- Les effets secondaires graves signalés avec l'utilisation de YONDELIS® comprennent :
 - augmentation des taux d'enzymes hépatiques pouvant être suivie par des analyses de laboratoire;
 - douleur ou faiblesse musculaires marquées (rhabdomyolyse);
 - diminution du nombre de globules blancs pouvant entraîner des infections;
 - caillots sanguins dans les pommus;
 - réaction sévère au site d'injection.

AVANT d'utiliser YONDELIS®, indiquez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous avez des antécédents de myélosuppression (une diminution de la production de cellules du sang)
 - vous avez des problèmes aux reins
 - vous avez des problèmes au foie
 - vous êtes enceinte, vous envisagez de le devenir ou vous allaitez.
- YONDELIS® n'est pas recommandé chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Contraception et grossesse :

Hommes et femmes doivent tous utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par YONDELIS® et pendant trois mois après le traitement pour les femmes ou cinq mois après le traitement pour les hommes. Vous devez faire en sorte de ne pas devenir enceinte pendant que vous recevez YONDELIS®, mais si cela arrive, vous devez le signaler immédiatement à votre médecin. YONDELIS® pourrait nuire à votre fœtus. Vous ne devez pas recevoir YONDELIS® si vous êtes enceinte.

La consultation génétique est recommandée aux patients qui souhaitent avoir des enfants après le traitement. Les hommes devraient obtenir des conseils sur la conservation des spermatozoïdes avant de commencer le traitement, car il existe un risque d'infertilité irréversible à la suite du traitement par YONDELIS®.

Allaitement :

YONDELIS® ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent. Par conséquent, vous devez arrêter d'allaiter avant d'entreprendre le traitement et vous ne devez pas recommencer à allaiter tant que votre médecin ne vous a pas confirmé que vous pouvez reprendre l'allaitement en toute sécurité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Une fatigue et une faiblesse ont été rapportées chez des sujets recevant YONDELIS®. Ne conduisez pas et n'utilisez ni machines ni outils dangereux si vous ressentez de tels effets. Même si vous n'en ressentez pas, vous devez faire preuve de prudence.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Signalez à votre médecin, au personnel médical ou au pharmacien tous les médicaments que vous prenez, qu'ils vous aient été prescrits ou que vous les ayez achetés sans ordonnance.

Les médicaments suivants peuvent diminuer l'effet de YONDELIS® :

- rifampicine contre les infections bactériennes
- phénobarbital contre l'épilepsie
- millepertuis, une plante médicinale, contre la dépression.

Les médicaments suivants peuvent accentuer l'effet de YONDELIS® :

- kétoconazole contre les infections fongiques
 - ritonavir contre l'infection par le VIH
 - clarithromycine contre les infections bactériennes
 - cytosoprine, un immunosuppresseur
 - vérapamil contre la tension artérielle élevée et les maladies du cœur.
- Les médicaments suivants peuvent augmenter les risques de dommages aux muscles ou au foie (hépatomyolyse) :
- statines utilisées pour faire baisser le taux de cholestérol.
- Il faut éviter de consommer de l'alcool pendant le traitement par YONDELIS®.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose sera calculée en fonction de votre taille et de votre poids.

Pour le traitement d'un liposarcome ou d'un léiomyosarcome au stade métastatique, la dose habituelle est de 1,5 mg par m² de surface corporelle sous forme de perfusion intraveineuse sur 24 heures.

Pour le traitement du cancer de l'ovaire, la dose initiale habituelle est de 1,1 mg par m² de surface corporelle, administrée en une perfusion intraveineuse de trois heures après l'administration de CAELYX® à raison de 30 mg par m² de surface corporelle en une perfusion intraveineuse de 90 minutes.

La perfusion est administrée toutes les trois semaines. Cependant, votre médecin pourra parfois recommander de reporter une dose pour s'assurer que vous recevez la posologie la plus appropriée de YONDELIS®.

Vous devez avoir reçu au préalable des corticostéroïdes comme la dexaméthasone à raison de 20 mg par voie intraveineuse, 30 minutes avant chaque perfusion de YONDELIS®, non seulement pour éviter les vomissements, mais également parce qu'il semble protéger le foie.

Avant l'administration, YONDELIS® est reconstitué et dilué, puis placé dans une poche pour perfusion en vue de son administration par voie intraveineuse.

Afin d'éviter une irritation au site d'injection, YONDELIS® doit être administré dans un cathéter veineux central.

Pendant le traitement, votre médecin vous surveillera de près et décidera de la posologie de YONDELIS® qui sera la plus appropriée pour vous. La durée totale de votre traitement dépendra de l'évolution de votre état et de comment vous vous sentez. Le médecin vous dira combien de temps vous allez recevoir le traitement.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous pensez avoir oublié de prendre une dose de YONDELIS®, dites-le immédiatement à votre fournisseur de soins.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, YONDELIS® seul ou associé à CAELYX® peut causer des effets secondaires, bien que ceux-ci ne se manifestent pas chez toutes les personnes.

Effets secondaires dus au traitement par YONDELIS®

- Effets secondaires très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) que vous pourriez présenter :
 - fatigue;
 - essoufflement
 - bleus plus fréquents
 - saignements de nez
 - baisse du nombre de globules blancs ou de plaquettes pouvant mener à une infection ou à l'apparition de bleus ou de saignements inattendus
 - infections sanguines (infection neutropénique ou sepsie neutropénique). Votre médecin vous prescrira des analyses de sang régulières pour détecter toute anomalie sanguine
 - maux de tête et faiblesse
 - perte d'appétit, envie de vomir (nausées) ou vomissements, et constipation. Si vous continuez de vous sentir mal, si vous vomissez ou si vous êtes incapable de boire, vous urinez moins, et ce malgré la prise d'un médicament pour empêcher les vomissements, vous devez immédiatement consulter un médecin.
 - diarrhée, perte de liquide de l'organisme, inflammation de la bouche (stomatite), douleur dans l'abdomen, perte de poids, gêne digestive et changement du goût.
 - syndrome d'entraîe douleur des mains et des pieds, qui peut se manifester sous la forme d'une rougeur de la peau des mains, des doigts et de la plante des pieds, qui deviennent ensuite enflés et violacés. Les lésions peuvent par la suite s'assécher et partir en petites écailles ou se couvrir de cloques et d'ulcères.
 - augmentation du taux de bilirubine dans le sang qui peut entraîner un jaunissement de la peau et des yeux et une urine foncée
 - perte de cheveux (alopécie)
 - faibles taux de potassium
 - trouble du sommeil (insomnie)
 - douleur, rougeur ou enflure de la peau au site d'injection.
- augmentation du taux de bilirubine dans le sang, qui peut entraîner un jaunissement de la peau et des yeux et une urine foncée
- saignements de nez
- bleus plus fréquents
- infections sanguines (infection neutropénique ou sepsie neutropénique). Votre