MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrYONDELIS®

trabectédine pour injection

1 mg de trabectédine/fiole

Agent antinéoplasique

Valeo Pharma Inc.
16667 Hymus Blvd.
Kirkland, Quebec
H9H 4R9
www.valeopharma.com

Date de révision :
28 mai 2020

Numéro de contrôle de la présentation :

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2020 Valeo Pharma Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 24
SURDOSAGE 27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 27
CONSERVATION ET STABILITÉ 29
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 30
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 30

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 31
ESSAIS CLINIQUES 31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 38
TOXICOLOGIE 38
RÉFÉRENCES 40

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 41

[Pr]YONDELIS®

trabectédine pour injection

1 mg de trabectédine/fiole

Agent antinéoplasique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

YONDELIS® (trabectédine) en association avec CAELYX® (chlorhydrate de doxorubicine sous forme liposomale pégylée [DLP]) est indiqué dans le traitement des patientes atteintes 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 tirer avantage de, 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 (voir **PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES**).

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 (voir **PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES**). 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 **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 chez les patients pédiatriques atteints de sarcome (voir **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** de la monographie de produit.
- YONDELIS® ne doit pas être administré aux mères qui allaitent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).
- YONDELIS® ne doit pas être administré aux patients qui présentent une infection grave évolutive ou non maîtrisée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

YONDELIS® (trabectédine) doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié et expérimenté dans l'utilisation des traitements antinéoplasiques.

YONDELIS® doit être administré par un cathéter veineux central (voir **Réactions au site d'injection** plus loin ainsi que **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

YONDELIS® ne doit pas être utilisé chez des patients présentant des taux élevés de bilirubine (voir **Populations particulières**, **Insuffisance hépatique** ci-après).

Voici des événements indésirables significatifs sur le plan clinique :
- Hépatotoxicité (voir la section **Hépatique** ci-après)
- Rhabdomyolyse (voir **Rhabdomyolyse et élévations importantes des CPK [> 5 x LSN]** ci-après)
- Neutropénie fébrile et sepsis (voir **Hématologique** ci-après)
- Embolie pulmonaire **(**voir **Embolie pulmonaire** ci-après**)**
- Réactions au site d'injection (voir **Réactions au site d'injection** ci-après)

Veuillez consulter la monographie de CAELYX® pour connaître les **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** se rapportant à ce médicament.

Généralités
La prudence est de rigueur si des produits médicinaux associés à une hépatotoxicité sont administrés en concomitance avec YONDELIS®, car le risque d'hépatotoxicité peut être accru. Il faut éviter de consommer de l'alcool pendant le traitement par YONDELIS®.

L'administration de YONDELIS® en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions médicament-médicament**). 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.

Réactions allergiques
Des cas graves d'hypersensibilité, parfois mortels, ont été signalés en association avec YONDELIS® dans le cadre de la surveillance post-commercialisation (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Syndrome de fuite capillaire
Des cas de syndrome de fuite capillaire (parfois mortels) ont été signalés avec YONDELIS®. Si des symptômes correspondant à un possible syndrome de fuite capillaire apparaissent, tel qu'un œdème inexpliqué avec ou sans hypotension, mesurer à nouveau le taux d'albumine et interrompre l'administration de YONDELIS®. Une diminution rapide du taux d'albumine peut indiquer un syndrome de fuite capillaire. Si, après avoir exclu les autres causes possibles, le diagnostic de syndrome de fuite capillaire est confirmé, arrêter définitivement l'administration de YONDELIS® et commencer dès que possible un traitement contre le syndrome de fuite capillaire selon les lignes directrices institutionnelles.

Carcinogenèse et mutagenèse
Aucune étude de carcinogénicité à long terme n'a été entreprise. YONDELIS® exerce un effet génotoxique à la fois *in vitro* et *in vivo* (voir ***Monographie de produit*, PARTIE II : TOXICOLOGIE**).

Cardiovasculaire
Un dysfonctionnement cardiaque s'est produit chez des patients recevant YONDELIS®. Lors de l'étude de phase III sur YONDELIS® en traitement d'association dans le cancer de l'ovaire, des événements indésirables cardiaques symptomatiques cliniquement significatifs, définis comme des événements indésirables cardiaques de grade 2 ou plus, ont été observés dans les deux groupes de traitement (3 % dans le groupe traité par YONDELIS® + CAELYX® et 2 % dans le groupe ayant reçu CAELYX® en monothérapie). La fréquence des événements liés à l'insuffisance cardiaque congestive (dont le dysfonctionnement ventriculaire gauche, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance cardiaque congestive et le dysfonctionnement ventriculaire) était de 2 % dans le groupe traité par YONDELIS® + CAELYX® (n = 6) et < 1 % (n = 1) dans le groupe ayant reçu CAELYX® en monothérapie.

Dans une étude comparative menée après commercialisation auprès de patients traités pour un liposarcome ou un léiomyosarcome et qui avaient reçu antérieurement des anthracyclines, un dysfonctionnement cardiaque s'est produit chez 20 (5,3 %) des 378 patients recevant YONDELIS®, en comparaison à 5 (2,9 %) des 172 patients recevant la dacarbazine. Un dysfonctionnement cardiaque de grade 3 ou 4 a été observé chez 15 (4 %) des 378 patients du groupe YONDELIS® alors que seulement 2 patients (1,2 %) ont présenté un dysfonctionnement

cardiaque de grade 3 dans le groupe dacarbazine. Un patient traité par YONDELIS® a eu une insuffisance cardiaque fatale. Dans le groupe dacarbazine, aucun dysfonctionnement cardiaque n'a été signalé comme étant un événement de grade 4 ou un événement menant au décès.

Selon des analyses multivariées des données intégrées des essais cliniques, les patients présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à la limite inférieure de la normale (FEVG < LIN), ou ayant reçu une dose cumulative antérieure d'anthracycline ≥ 300 mg/m^2, ou ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire peuvent être à risque de dysfonctionnement cardiaque. Une évaluation cardiaque approfondie, y compris la détermination de la FEVG par échocardiogramme ou par ventriculographie isotopique à l'équilibre (MUGA), doit être faite avant l'instauration du traitement par YONDELIS® et à 2 à 3 mois d'intervalles par la suite jusqu'à l'arrêt de YONDELIS®. Les patients présentant une FEVG < LIN pour l'établissement ne doivent pas recevoir YONDELIS®.

La survenue d'événements indésirables d'origine cardiaque ou d'un dysfonctionnement myocardique doit être surveillée, en particulier chez les patients qui ont un risque plus élevé de cardiomyopathie dû à une exposition antérieure aux anthracyclines, à la présence de symptômes de diminution de la fonction cardiaque, à des antécédents de maladie cardiovasculaire ou à un âge avancé ($\geq$ 65 ans). Le traitement par YONDELIS® doit être arrêté chez les patients qui présentent des événements indésirables cardiaques de grade 3 ou 4 ou des événements cardiaques graves indiquant une cardiomyopathie ou chez les patients avec une FEVG qui diminue en dessous de la LIN.

YONDELIS® a été associé à une augmentation transitoire de la fréquence cardiaque (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie**). Les augmentations de la fréquence cardiaque peuvent entraîner l'aggravation d'une cardiopathie chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie ischémique ou de tachyarythmie. La prudence est de mise dans le traitement de cette population de patients.

Embolie pulmonaire

On a recensé 17 cas (5 %) d'embolie pulmonaire dans le groupe traité par YONDELIS® + CAELYX® et 8 (2 %) dans le groupe ayant reçu CAELYX® en monothérapie.

Gastro-intestinal

Des vomissements et des nausées de grade 3 ou 4 ont été fréquemment signalés chez des patients traités par YONDELIS®. Tous les patients doivent recevoir une prémédication avec des corticostéroïdes, comme la dexaméthasone, pour protéger le foie et prévenir les vomissements. D'autres antiémétiques peuvent être administrés au besoin (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée**).

Hématologique

Des anomalies hématologiques de laboratoire de grade 3 ou 4 (neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie et anémie) ont été très souvent signalées dans des études cliniques de phase II et de phase III menées chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et chez des patients atteints de sarcome des tissus mous traités par YONDELIS®.

En bithérapie avec CAELYX® chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, la neutropénie a été associée à des complications telles que la neutropénie fébrile, le sepsis et des infections, dont quelques cas ont été mortels. Chez les patients présentant une diminution du nombre de

neutrophiles de grade 3 ou 4, le nadir des neutrophiles est survenu après 15 jours (médiane) pour revenir à la normale en l'espace d'une semaine. Une neutropénie fébrile est apparue chez 27 sujets (8 %) traités par YONDELIS® + CAELYX® et sept sujets (2 %) ayant reçu CAELYX® en monothérapie. Trois sujets (1,2 %) du groupe de traitement d'association sont décédés d'une cause liée à une neutropénie (sepsis neutropénique, sepsis et neutropénie fébrile), et un sujet du groupe sous CAELYX® en monothérapie est décédé à la suite d'un sepsis. Des facteurs de stimulation des colonies ont pu être utilisés pour prendre en charge la neutropénie. Cent quarante sujets (42 %) du groupe ayant reçu le traitement d'association, et 57 sujets (17 %) traités par CAELYX® en monothérapie ont reçu des facteurs de stimulation des colonies.

En monothérapie, chez les patients atteints d'un sarcome des tissus mous avec une diminution du nombre de neutrophiles de grade 3 ou 4, la première valeur médiane de grade 3 a été observée au jour 12, revenant au grade 2 au plus tard le jour 24. Les anomalies du nombre de neutrophiles n'étaient pas cumulatives, y compris chez les patients recevant un traitement prolongé par la trabectédine (≥ 6 cycles). La neutropénie fébrile a été signalée chez 2 % des patients traités par YONDELIS®.

Des cas de choc septique liés au médicament, parfois fatals, ont été signalés peu fréquemment chez les patients recevant YONDELIS®, soit en monothérapie ou en association avec d'autres agents de chimiothérapie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés après la commercialisation**).

Une thrombopénie de grade 3 ou 4 a été très souvent signalée en association avec le traitement par YONDELIS®. Dans l'étude pivot, des anomalies de grade 3 ou 4 du nombre de plaquettes ont été observées chez 77 sujets (23 %) ayant reçu l'association YONDELIS® + CAELYX®, et chez 14 sujets (4 %) ayant reçu CAELYX® en monothérapie. Des événements indésirables de nature hémorragique ont été signalés à des proportions similaires chez les sujets traités par YONDELIS® + CAELYX® (9 %) et par CAELYX® seul (8 %).

Une formule sanguine complète incluant une numération leucocytaire et une numération plaquettaire doit être réalisée avant l'instauration du traitement, toutes les semaines pendant les deux premiers cycles et une fois entre deux cycles par la suite (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée**). YONDELIS® ne doit pas être administré aux patients dont le nombre initial de neutrophiles est inférieur à 1 500/mm^3, dont le nombre de plaquettes est inférieur à 100 000/mm^3ou dont l'hémoglobine est < 9 g/dL. En cas de neutropénie (NAN < 500/mm^3) durant plus de cinq jours ou de neutropénie accompagnée de fièvre ou d'infection, ou de thrombocytopénie (nombre de plaquettes < 25 000/mm^3), il est recommandé de réduire la dose (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustements posologiques en cours de traitement**).

Des soins de soutien/facteurs de stimulation des colonies doivent être envisagés au besoin selon les lignes directrices institutionnelles.

Hépatique

Des élévations aiguës réversibles du taux d'alanine aminotransférase (ALT) et du taux d'aspartate aminotransférase (AST) ont été signalées chez la plupart des sujets traités par YONDELIS® en monothérapie ou en association avec CAELYX®. Des élévations des taux de transaminases de grade 3/4 ont été observées très fréquemment et des élévations de grade 4 ont été observées fréquemment (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Le délai médian avant l'apparition d'une

élévation du taux d'ALT ou d'AST de grade 3/4 a été de huit jours. Ces taux sont repassés sous le grade 3/4 en l'espace de huit jours environ. Les élévations des taux de transaminases n'étaient pas cumulatives. Leur ampleur et leur fréquence ont diminué à chaque cycle subséquent. Dans le cadre de l'étude pivot sur le cancer de l'ovaire, trois patientes (0,9 %) ont répondu au critère de la loi de Hy utilisé pour prédire une hépatotoxicité grave, quoiqu'aucun de ces trois sujets n'ait développé d'hépatotoxicité grave. Dans 19 études de phase II sur YONDELIS® en monothérapie, 14 cas (1,2 %) ont répondu à la définition de la loi de Hy.

Les sujets dont les taux d'AST, d'ALT ou de phosphatase alcaline augmentent entre deux cycles pourraient nécessiter une diminution de la dose (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustements posologiques en cours de traitement**). YONDELIS® ne doit pas être utilisé chez les sujets dont le taux de bilirubine est élevé au moment du commencement du cycle. La cause des élévations du taux de bilirubine survenues depuis la dernière dose doit être examinée avant la prochaine dose et une diminution de dose envisagée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Il faut mesurer les taux de phosphatases alcalines, de bilirubine et des aminotransférases (AST et ALT) avant chaque cycle de traitement, une fois par semaine pendant les deux premiers cycles de traitement, et au moins une fois entre les traitements lors des cycles ultérieurs (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire** ci-après).

Des cas d'insuffisance hépatique, parfois mortels, ont été signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation et lors des essais cliniques, quoique rarement dans le second cas, chez les patients traités par YONDELIS® qui présentent des affections médicales sous-jacentes graves. Certains des facteurs de risque qui pourraient avoir contribué à une toxicité accrue de YONDELIS® ayant été observée chez ces patients comprennent une prise en charge non conforme aux directives posologiques recommandées, un manque de traitement prophylactique par la dexaméthasone (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**), ou une interaction possible avec le CYP3A4 attribuable à de nombreux substrats concurrents du CYP3A4 ou à des inhibiteurs du CYP3A4 (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Réactions au site d'injection

L'administration par cathéter veineux central est requise (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**). Les patients peuvent présenter une réaction potentiellement grave au site d'injection lorsque YONDELIS® est administré dans une veine périphérique (voir **PARTIE II, TOXICOLOGIE**).

Quelques rares cas d'extravasation avec nécrose tissulaire ayant nécessité un débridement ont été signalés avec YONDELIS®. Il n'existe aucun antidote spécifique à l'extravasation de YONDELIS®. L'extravasation doit être prise en charge conformément à la pratique locale habituelle.

Le pourcentage d'événements indésirables liés aux cathéters était de 14 % avec YONDELIS® associé à CAELYX® par rapport à 3 % avec CAELYX® en monothérapie.

Rhabdomyolyse et élévations importantes des CPK (> 5 x LSN)

Au cours d'études cliniques menées chez des patients traités pour un sarcome des tissus mous, des élévations du taux de CPK (grade 3 ou 4) en association avec une insuffisance rénale, une rhabdomyolyse et d'autres toxicités liées aux muscles comme une myosite, une faiblesse

musculaire ou des douleurs musculaires ont été observées chez 4 % des patients (n = 31). Parmi ces patients, quatre sont décédés; deux en raison d'une rhabdomyolyse et deux en raison d'une insuffisance rénale. Au total, une rhabdomyolyse a été signalée chez 4 patients (0,5 %).

Les cas peu fréquents de rhabdomyolyse signalés étaient habituellement associés à une myélotoxicité, des anomalies importantes des tests de la fonction hépatique ou une insuffisance rénale. Des cas de rhabdomyolyse entraînant une défaillance multiviscérale, parfois mortels, ont été signalés après la commercialisation du produit. On a observé une élévation importante du taux de CPK chez 2 % des patients traités par YONDELIS® en association avec CAELYX®. Ces élévations étaient le plus souvent associées à une myélotoxicité, à des anomalies sévères aux tests de la fonction hépatique ou à une insuffisance rénale.

Le taux de CPK doit être étroitement surveillé en suivant rigoureusement les lignes directrices thérapeutiques pendant la phase de traitement et avant d'administrer de nouveau le traitement. YONDELIS® ne doit pas être administré aux patients dont le taux de CPK est > 2,5 fois la LSN (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Posologie recommandée**). Il faut mesurer le taux de CPK une fois par semaine pendant les deux premiers cycles de traitement et au moins une fois par la suite dans l'intervalle entre les traitements lors des cycles ultérieurs. Si une rhabdomyolyse se présente, des mesures de soutien telles que l'hydratation par voie parentérale, l'alcalinisation des urines et la dialyse doivent être rapidement prises, selon le besoin. Le traitement par YONDELIS® doit être interrompu jusqu'au rétablissement complet du patient.

La prudence est de rigueur si des produits médicinaux associés à la rhabdomyolyse (p. ex. les statines) sont administrés en concomitance avec YONDELIS®, car le risque de rhabdomyolyse peut être accru.

Rénal
La clairance de la créatinine doit être surveillée avant et pendant le traitement. YONDELIS® ne doit pas être utilisé en monothérapie chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. YONDELIS® ne doit pas être utilisé en association avec CAELYX® chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min.

Populations particulières

Femmes enceintes
Les données cliniques chez les femmes enceintes exposées au produit sont insuffisantes. Toutefois, en raison de son mécanisme d'action connu, YONDELIS® pourrait entraîner des anomalies congénitales graves s'il est administré pendant la grossesse. YONDELIS® ne doit pas être administré pendant la grossesse. En cas de grossesse pendant le traitement, la patiente doit être avertie du risque potentiel pour le fœtus (voir **TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction et le développement**).

Reproduction
Les hommes fertiles et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace au cours du traitement et pendant les trois mois suivants dans le cas des femmes ou les cinq mois suivants pour les hommes. Les femmes doivent informer leur médecin traitant immédiatement en cas de grossesse.

YONDELIS® peut exercer des effets génotoxiques (voir **PARTIE II, TOXICOLOGIE**). Les hommes devraient obtenir des conseils sur la conservation des spermatozoïdes avant le

traitement à cause de la possibilité d'une infertilité irréversible liée au traitement par YONDELIS®.

En cas de grossesse pendant le traitement, une consultation génétique doit être envisagée. La consultation génétique est également recommandée aux patientes qui souhaitent avoir des enfants après le traitement.

Femmes qui allaitent
On ignore si YONDELIS® passe dans le lait maternel humain. L'excrétion de YONDELIS® dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. L'allaitement est contre-indiqué au cours du traitement et pendant les trois mois qui suivent (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Gériatrie (> 65 ans)
Dans une analyse intégrée d'innocuité portant sur plusieurs types de tumeur, 19 % des 1 132 sujets ayant pris part aux études cliniques menées sur des agents en monothérapie étaient âgés de plus de 65 ans. Aucune différence significative pour ce qui est du profil d'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée dans cette population. Sur 672 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et traitées par YONDELIS® associé à CAELYX®, 24 % étaient âgées de 65 ans ou plus et 6 % étaient âgées de plus de 75 ans. Aucune différence n'a été observée dans cette population en ce qui concerne l'innocuité. Dans cette étude, une analyse multivariée de la survie sans progression, le fait d'être âgée de plus de 65 ans n'a pas eu d'incidence sur l'évolution.
Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent que la clairance plasmatique et le volume de distribution de YONDELIS® ne sont pas influencés par l'âge. Les ajustements posologiques fondés sur l'âge ne sont donc pas recommandés.

Pédiatrie (< 18 ans)
L'innocuité de YONDELIS® chez les patients pédiatriques n'a pas été établie. Au cours d'une étude de phase II examinant l'activité de YONDELIS® chez 42 patients pédiatriques atteints de sarcomes récidivants ou réfractaires (sarcome des tissus mous non rhabdomyosarcomateux, sarcome d'Ewing et rhabdomyosarcome), aucune efficacité n'a été observée. Des études précliniques menées chez des macaques de Buffon de moins de 3 kilogrammes ont montré un risque accru de lésions tissulaires locales liées aux perfusions, même lorsque YONDELIS® était administré par un cathéter veineux central (voir **PARTIE II, TOXICOLOGIE**). YONDELIS® ne doit pas être utilisé chez les enfants ni les adolescents.

Insuffisance rénale
Des études incluant des insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 30 ml/min pour la monothérapie et < 60 ml/min pour la bithérapie) n'ont pas été effectuées, si bien que YONDELIS® ne doit pas être utilisé dans ces populations (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). On ne s'attend pas à ce que la pharmacocinétique de YONDELIS® soit modifiée en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale**).

Insuffisance hépatique
Les patients dont le taux de bilirubine est élevé au moment de l'instauration d'un nouveau cycle de traitement ne doivent pas recevoir YONDELIS®.

Les patients doivent satisfaire à des critères spécifiques de la fonction hépatique pour pouvoir entreprendre le traitement par YONDELIS® :
- Bilirubine ≤ limite supérieure de la normale (LSN)

- Phosphatase alcaline d'origine non osseuse ≤ 2,5 x LSN (examiner le taux d'isoenzymes hépatiques 5'-nucléotidase ou GGT pour déterminer si l'élévation pourrait être d'origine osseuse)
- Albumine ≥ 25 g/l
- Alanine aminotransférase (ALT) et aspartate aminotransférase (AST) ≤ 2,5 x LSN

Étant donné que l'exposition systémique à YONDELIS® est augmentée en raison de l'insuffisance hépatique et donc que le risque d'hépatotoxicité peut être accru, l'utilisation de YONDELIS® chez des patients atteints de maladies hépatiques cliniquement pertinentes n'est pas recommandée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Hépatique** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Avant chaque cycle de traitement, les patients doivent satisfaire aux critères initiaux suivants :
- Nombre absolu de neutrophiles (NAN) ≥ 1 500/mm^3
- Numération plaquettaire ≥ 100 000/mm^3
- Hémoglobine ≥ 9 g/dl
- Bilirubine ≤ LSN
- Phosphatase alcaline d'origine non osseuse ≤ 2,5 x LSN
- Aminotransférase (AST et ALT) ≤ 2,5 x LSN
- Albumine ≥ 25 g/l
- 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)
- CPK ≤ 2,5 x LSN

Il faut procéder à la mesure des paramètres hématologiques (un hémogramme complet avec numération leucocytaire et plaquettaire) et biochimiques (phosphatases alcalines, bilirubine, CPK et aminotransférases [AST et ALT]) au départ et une fois par semaine pendant les deux premiers cycles de traitement, et au moins une fois entre les traitements lors des cycles ultérieurs. Si un ou plusieurs des événements qui suivent surviennent à un moment quelconque entre deux cycles, les doses de YONDELIS® et de CAELYX® doivent être réduites (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) :

- Neutropénie avec NAN < 500/mm^3 persistant plus de 5 jours ou associée à une fièvre ou à une infection
- Thrombopénie avec numération plaquettaire < 25 000/mm^3
- 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.)

La survenue d'événements indésirables d'origine cardiaque ou d'un dysfonctionnement myocardique doit être surveillée chez les patients, en particulier chez ceux qui ont un risque plus élevé de cardiomyopathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Cardiovasculaire**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables médicamenteux sont des événements indésirables considérés, de façon raisonnable, comme étant associés à l'utilisation de YONDELIS® (trabectédine) à la suite d'une évaluation exhaustive des données disponibles sur les événements indésirables.

Sauf indication contraire, le profil d'innocuité suivant pour YONDELIS® est basé sur l'évaluation, dans le cadre des essais cliniques, de patients traités selon les schémas thérapeutiques recommandés pour chacune des deux indications.

YONDELIS® EN MONOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DU LIPOSARCOME OU DU LÉIOMYOSARCOME AU STADE MÉTASTATIQUE

Au cours d'études de phase II et III menées chez des patients atteints de sarcome des tissus mous et recevant YONDELIS® à la dose recommandée (n = 755), des effets indésirables de sévérité de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 57 % des patients, dont 14 % étant classés comme sérieux. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %), tous grades de sévérité confondus, ont été la nausée, la fatigue, les vomissements, la diarrhée, la constipation, la diminution de l'appétit, la dyspnée, les maux de tête, des élévations d'AST/ALT, la neutropénie, l'anémie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase, l'augmentation de la créatininémie, l'augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline et la diminution de l'albumine sanguine, la pyrexie. Des effets indésirables mortels sont survenus chez 2,3 % des patients. Ces cas ont souvent été le résultat d'une combinaison d'événements, notamment une myélosupression, une neutropénie fébrile (parfois accompagnée de sepsis), un dysfonctionnement hépatique, une insuffisance rénale ou une défaillance multiviscérale et une rhabdomyolyse.

Le profil d'innocuité suivant pour YONDELIS® en monothérapie est basé sur l'évaluation d'un essai clinique de phase II (étude ET743-STS-201) mené auprès de 260 patients traités qui étaient atteints d'un L-sarcome (liposarcome ou léiomyosarcome) métastatique et qui avaient reçu un traitement antérieur par l'anthracycline et l'ifosfamide. Les patients ont été randomisés pour recevoir de la trabectédine à 1,5 mg/m^2 en perfusion de 24 heures toutes les trois semaines (q3sem 24h) ou à 0,58 mg/m^2 en perfusion de trois heures une fois par semaine pendant trois semaines de cycles de quatre semaines (qsem 3h). Dans le groupe suivant le schéma q3sem 24 heures, 130 patients ont été traités, le nombre médian de cycles étant de cinq (étendue : 1 à 37) pendant une durée médiane de 15,4 semaines.

Douze patients (4,6 %) ont abandonné le traitement par la trabectédine en raison d'événements indésirables médicamenteux, soit huit patients du groupe q3sem 24 heures (faiblesse musculaire de grade 2, PA augmentée de grade 2, PA augmentée de grade 3,

thrombopénie de grade 3, neutropénie de grade 4 [n = 2], ALT augmentée de grade 3 et AST augmentée de grade 3), ainsi que quatre patients du groupe qsem 3 heures (bilirubine augmentée de grade 2, PA augmentée de grade 2, neutropénie de grade 2 et asthénie de grade 2). Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquents ayant entraîné une diminution de la dose ont été des élévations transitoires d'ALT et d'AST, suivies d'élévations de la phosphatase alcaline.

Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques

Le Tableau 1.1 présente les effets indésirables signalés chez un nombre ≥ 5 % des patients atteints d'un liposarcome ou d'un léiomyosarcome et traités par YONDELIS® selon le schéma posologique recommandé (1,5 mg/m^2 en perfusion de 24 h toutes les 3 semaines) et catégorisés selon les classes de systèmes-organes normalisées par MedDRA. On a utilisé les effets indésirables et les données de laboratoire pour caractériser les fréquences. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissant.

Tableau 1.1 : Effets indésirables médicamenteux apparus en cours de traitement chez ≥ 5 % des patients d'un essai clinique randomisé comparant deux schémas thérapeutiques de YONDELIS® [1,5 mg/m^2 en perfusion de 24 h toutes les 3 semaines (q3sem 24h) par rapport à 0,58 mg/m^2 en perfusion de 3 h une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives d'un cycle de 4 semaines (qsem 3h)] dans le traitement d'un liposarcome ou d'un léiomyosarcome au stade métastatique

Effet indésirable médicamenteux **Classe de systèmes-organes** Terme préférentiel	**q3sem 24h (n = 130) %**			**qsem 3h (n = 130) %**		
	Tous grades confondus (%)	**Grade 3**	**Grade 4**	**Tous grades confondus (%)**	**Grade 3**	**Grade 4**
Affections gastro-intestinales						
Nausées	72	4	0	52	3	0
Vomissements	39	2	0	23	2	0
Constipation	18	0	0	18	0	0
Diarrhée	15	0	0	14	0	0
Douleur abdominale	5	2	0	2	1	0
Dyspepsie	5	0	0	6	0	0
Investigations						
Alanine aminotransférase augmentée	54	37	2	38	9	0
Aspartate aminotransférase augmentée	47	23	0	27	5	0
Phosphatase alcaline sanguine augmentée	28	0	0	25	2	0
Neutrophiles diminués	12	6	3	4	2	0
Créatine phosphokinase sanguine augmentée	10	2	1	14	5	2
Bilirubine sanguine augmentée	8	0	0	5	2	0
Globules blancs diminués	7	3	0	6	1	0
Hémoglobine diminuée	5	0	0	4	1	0
Plaquettes diminuées	5	1	0	3	2	0
Créatinine sanguine augmentée	5	0	0	2	0	0
Transaminases augmentées	5	2	0	2	1	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue	53	5	1	45	5	0
Asthénie	15	1	0	6	2	0
Fièvre	5	0	0	5	0	0
Œdème périphérique	5	0	0	4	0	0
Douleur thoracique	1	0	0	5	0	0

Effet indésirable médicamenteux **Classe de systèmes-organes** Terme préférentiel	**q3sem 24h (n = 130) %**			**qsem 3h (n = 130) %**		
	Tous grades confondus (%)	**Grade 3**	**Grade 4**	**Tous grades confondus (%)**	**Grade 3**	**Grade 4**
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie	49	22	13	28	9	2
Anémie	27	1	0	25	5	0
Thrombopénie	20	8	2	8	2	1
Leucopénie	12	3	2	6	2	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Anorexie	19	1	0	12	0	0
Appétit diminué	6	0	0	2	0	0
Déshydratation	5	0	0	4	2	0
Hypokaliémie	5	2	0	2	1	0
Affections du système nerveux						
Céphalées	15	1	0	9	1	0
Dysgueusie	8	0	0	4	0	0
Étourdissements	5	1	0	5	0	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Myalgie	10	2	0	7	1	0
Arthralgie	5	1	0	3	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Dyspnée	5	1	0	9	2	0
Affections psychiatriques						
Insomnie	6	0	0	2	0	0

Les données suivantes sur les événements indésirables survenus en cours de traitement proviennent de huit études cliniques (étude pivot + sept de phase II) incluses dans l'analyse intégrée de l'innocuité et portant sur des patients traités par YONDELIS® à raison de 1,5 mg/m^2 en perfusion de 24 h toutes les trois semaines (q3sem 24h). L'analyse intégrée de l'innocuité comprenait 570 sujets, la plupart atteints de sarcomes des tissus mous.

<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>

Neutropénie :
La neutropénie est la forme la plus fréquente de toxicité hématologique. Les neutrophiles atteignaient leur nadir médian à 15 jours et sont revenus à la normale en une semaine. Dans la population atteinte de sarcomes des tissus mous, une neutropénie fébrile est survenue chez 2 % des patients.

Thrombopénie :
Des épisodes de saignement associés à une thrombopénie ont été signalés chez moins de 1 % des patients traités en monothérapie.

Anémie :
L'anémie est survenue chez 97 % des patients traités en monothérapie. Au point de départ, 52 % des patients étaient déjà anémiques.

Affections hépatobiliaires

AST/ALT augmentées :
Des hausses transitoires de grade 3 et de grade 4 du taux d'aspartate aminotransférase (AST) et du taux d'alanine aminotransférase (ALT) ont été observées chez 37 % et 44 % (grade 3) et chez 3 % et 7 % (grade 4) des patients, respectivement. Le délai médian pour atteindre les valeurs maximales était de cinq jours à la fois pour l'AST et l'ALT. La plupart des valeurs avaient diminué jusqu'au grade 1 ou étaient revenues à la normale aux jours 14-15 ou avant, et moins de 2 % des cycles avaient des périodes de rétablissement de plus de 25 jours. Les hausses d'ALT et d'AST n'ont pas suivi une tendance cumulative, mais ont manifesté une tendance vers des élévations moins marquées avec le temps (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique**).

Hyperbilirubinémie :
Des hausses de grades 1 et 2 du taux de bilirubine ont été observées chez 23 % des patients. Une hyperbilirubinémie de grade 3 est survenue chez 1 % des patients. La bilirubine atteint son taux maximal au bout d'environ une semaine et revient à la normale après environ deux semaines (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique**).

Lésion hépatique grave :
Des tests de fonction hépatique prévoyant une toxicité grave (d'après la loi de Hy) et des manifestations cliniques d'atteinte hépatique sévère ont été peu fréquents, avec une incidence de moins de 1 % de signes ou symptômes individuels tels qu'ictère, hépatomégalie ou douleur du foie (n = 5 patients atteints d'un liposarcome ou d'un léiomyosarcome). Les décès en présence d'une toxicité hépatique sont survenus chez moins de 1 % des patients.

Autres effets indésirables

Élévations des CPK et rhabdomyolyse :
Des élévations des CPK de tous grades ont été observées chez 26 % des patients. Des augmentations des CPK de grades 3 ou 4 ont été observées chez 4 % des patients. Des augmentations des CPK associées à une rhabdomyolyse ont été signalées chez moins de 1 % des patients.

Alopécie :
Des cas d'alopécie ont été signalés chez environ 3 % des patients traités en monothérapie, dont la majorité de grade 1.

Réactions au site d'injection :
Des cas peu fréquents d'extravasation ont été signalés avec YONDELIS®, dont certains accompagnés d'une nécrose tissulaire subséquente ayant nécessité un débridement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Réactions allergiques :
Selon l'analyse des données regroupées de 19 essais cliniques, des cas d'hypersensibilité ont été signalés chez 2 % des patients qui ont reçu YONDELIS® en monothérapie. La plupart de ces cas étaient d'une gravité de grade 1 ou 2.

Données additionnelles provenant d'essais cliniques

Effets indésirables médicamenteux apparus en cours de traitement chez ≥ 1 % des sujets qui recevaient le schéma posologique recommandé [1,5 mg/m^2 en perfusion de 24 h toutes les 3 semaines (q3sem 24h)] dans des essais cliniques.

Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie fébrile, lymphopénie
Affections gastro-intestinales : stomatite, douleurs abdominales supérieures
Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème, réaction au site d'injection
Infections et infestations : infection, pneumonie, infection au site d'insertion du cathéter, sepsis
Investigations : baisse du taux d'albumine sérique, diminution du poids, augmentation de la gamma glutamyltransférase
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : dorsalgie, rhabdomyolyse
Affections du système nerveux : paresthésie, neuropathie sensitive périphérique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopécie
Affections vasculaires : bouffées vasomotrices, hypotension

YONDELIS® ASSOCIÉ À CAELYX® DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE L'OVAIRE AU STADE AVANCÉ

Les événements indésirables médicamenteux les plus fréquents, signalés chez ≥ 20 % des patientes traitées par YONDELIS® associé à CAELYX®, ont été les suivants : neutropénie, leucopénie, anémie, thrombopénie, nausées, vomissements, diarrhée, érythrodysesthésie palmo-plantaire, fatigue, pyrexie, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, constipation, douleur abdominale, stomatite et anorexie. Des événements indésirables mortels se sont manifestés chez 0,9 % des patients.

Pendant l'étude pivot, les événements indésirables ayant nécessité un ajustement posologique et un report de cycle se sont produits respectivement chez 43 % et 65 % des patientes traitées par l'association YONDELIS® + CAELYX® et chez 35 % et 37 % de celles traitées par CAELYX® en monothérapie. Les événements indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement sont survenus chez 17 % des sujets traités par l'association YONDELIS® + CAELYX®, et chez 9 % des sujets traités par CAELYX® en monothérapie. L'effet indésirable médicamenteux le plus fréquent ayant mené à l'abandon du traitement et signalé chez ≥ 5 % des patientes a été la neutropénie.

Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques
Le profil d'innocuité de YONDELIS® associé à CAELYX® décrit ci-dessous repose sur l'évaluation d'une étude clinique de phase III (OVA-301) menée auprès de 663 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé en rechute et traitées soit par CAELYX® (30 mg/m^2) suivi de YONDELIS® (1,1 mg/m^2) toutes les trois semaines, soit par CAELYX® en monothérapie (50 mg/m^2) toutes les quatre semaines. Dans le cadre de cette étude, l'association YONDELIS® + CAELYX® a été administrée à 333 patientes. Dans le groupe ayant reçu le

traitement d'association, le nombre médian de cycles administrés a été de 6,0 (fourchette de 1 à 21) pour une période médiane de 19 semaines. Dans le groupe ayant reçu CAELYX® en monothérapie, le nombre médian de cycles administrés a été de 5,0 (fourchette de 1 à 22) pour une période médiane de 20 semaines. La plupart des effets indésirables ont été gérés en diminuant la dose ou en reportant le traitement.

Dans le groupe sous YONDELIS® + CAELYX® de l'étude OVA-301, la fréquence d'effets indésirables de grade 3 ou 4 était plus élevée chez les patientes de race autre que blanche (principalement asiatiques) que chez les patientes de race blanche (96 % vs 87 %). La même constatation a été faite concernant les effets indésirables graves (44 % vs 23 %, tous grades confondus). Les différences ont été observées principalement par rapport à la neutropénie (93 % vs 66 %), à l'anémie (37 % vs 14 %) et à la thrombocytopénie (41 % vs 19 %). La fréquence des événements indésirables faisant partie de la classe de systèmes-organes « Infections et infestations » est similaire dans les deux sous-groupes : 38 % dans le sous-groupe de race autre que blanche et 42 % dans le sous-groupe de race blanche. Vingt pour cent des patientes de race autre que blanche et 16 % des patientes de race blanche ont abandonné le traitement en raison d'événements indésirables médicamenteux. Le nombre de décès attribuables à des événements indésirables médicamenteux survenus en cours de traitement correspondait à 2 (3 %) dans le sous-groupe de race autre que blanche et à 3 (1 %) dans le sous-groupe de race blanche.

Les effets indésirables signalés parmi les patientes traitées par YONDELIS® associé à CAELYX® dans le cadre de l'étude OVA-301 et survenus à une fréquence ≥ 1 % sont présentés au Tableau 1.2 ci-après.

Tableau 1.2 : Effets indésirables médicamenteux survenus chez ≥ 1 % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et traitées par YONDELIS® associé à CAELYX® dans l'étude OVA-301

Effet indésirable médicamenteux **Classe de systèmes-organes** Terme préférentiel	**YONDELIS® + CAELYX® (n = 333) %**			**CAELYX® (n = 330) %**		
	Tous grades confondus (%)	**Grade 3**	**Grade 4**	**Tous grades confondus (%)**	**Grade 3**	**Grade 4**
Infections et infestations						
Infection neutropénique	1	1	0	0	0	0
Sepsis neutropénique	1	< 1	< 1	0	0	0
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie	77	29	34	38	14	8
Leucopénie	48	25	8	26	7	3
Anémie	48	10	3	25	5	1
Thrombopénie	36	10	8	8	2	1
Neutropénie fébrile	8	6	2	2	2	< 1
Pancytopénie	2	2	1	0	0	0
Insuffisance médullaire	2	< 1	1	< 1	< 1	0
Granulocytopénie	2	1	< 1	0	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Déshydratation	5	2	1	5	2	0
Hypokaliémie	11	4	< 1	8	1	0
Anorexie	32	2	0	26	3	< 1
Affections psychiatriques						
Insomnie	10	0	0	5	0	0
Affections du système nerveux						

Effet indésirable médicamenteux **Classe de systèmes-organes** Terme préférentiel	**YONDELIS® + CAELYX® (n = 333) %**			**CAELYX® (n = 330) %**		
	Tous grades confondus (%)	**Grade 3**	**Grade 4**	**Tous grades confondus (%)**	**Grade 3**	**Grade 4**
Céphalées	16	1	0	8	< 1	0
Neuropathie sensitive périphérique	5	0	0	3	0	0
Dysgueusie	5	< 1	0	3	0	0
Syncope	2	2	0	< 1	0	0
Affections cardiaques						
Palpitations	4	< 1	0	0	0	0
Dysfonctionnement ventriculaire gauche[a]	1	< 1	0	0	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Dyspnée	15	3	< 1	10	2	< 1
Toux	12	0	0	12	0	0
Embolie pulmonaire	5	1	2	2	1	1
Œdème pulmonaire	1	0	0	0	0	0
Affections gastro-intestinales						
Nausées	74	10	0	42	4	0
Vomissements	56	12	< 1	30	4	0
Constipation	32	2	0	28	2	0
Diarrhée	26	2	0	19	2	0
Douleur abdominale	20	1	0	33	5	< 1
Stomatite	20	1	0	33	5	< 1
Dyspepsie	13	< 1	0	11	1	0
Affections hépatobiliaires						
Hyperbilirubinémie	16	1	0	7	1	0
Hépatotoxicité	2	1	0	< 1	0	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Érythrodysesthésie palmo-plantaire[b]	24	4	0	54	18	1
Hyperpigmentation cutanée	6	0	0	3	0	0
Alopécie	12	0	0	14	< 1	0
Éruption cutanée	11	0	0	17	1	0
Affections musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os						
Douleur musculosquelettique	4	< 1	0	3	< 1	0
Myalgie	5	< 1	0	3	0	0
Affections du rein et des voies urinaires						
Insuffisance rénale aiguë	2	1	< 1	1	1	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fièvre	20	1	0	13	1	0
Fatigue	46	8	< 1	36	5	< 1
Asthénie	17	2	0	12	2	0
Inflammation muqueuse	12	2	0	19	6	0
Œdème périphérique	9	1	0	8	0	< 1
Œdème	3	< 1	0	1	0	0
Douleur au point d'insertion du cathéter	3	0	0	0	0	0

Effet indésirable médicamenteux **Classe de systèmes-organes** Terme préférentiel	**YONDELIS® + CAELYX®** **(n = 333)** **%**			**CAELYX®** **(n = 330)** **%**		
	Tous grades confondus (%)	**Grade 3**	**Grade 4**	**Tous grades confondus (%)**	**Grade 3**	**Grade 4**
Érythème au point d'insertion du cathéter	2	0	0	0	0	0
Inflammation au point d'insertion du cathéter	2	0	0	1	0	0

[a] Toutes les patientes ayant signalé un dysfonctionnement ventriculaire gauche ont vu leur état s'améliorer après l'arrêt du traitement à l'étude.

[b] Chez les patientes présentant une érythrodysesthésie palmo-plantaire, il faut modifier la dose de CAELYX® de la manière décrite dans la monographie de CAELYX®.

Hépatotoxicité :
L'administration de YONDELIS® associé à CAELYX® entraîne généralement des élévations réversibles des transaminases hépatiques. Une prémédication par la dexaméthasone a semblé diminuer la fréquence et la gravité de ces élévations. Dans l'étude OVA-301, trois (0,9 %) sujets ont répondu aux critères de la règle de Hy qui permet de prévoir une toxicité hépatique grave, mais aucun de ces trois sujets n'a présenté de toxicité hépatique grave. Ce résultat était semblable à celui des 19 études de phase II sur YONDELIS® en monothérapie (14 cas [1,2 %] ont répondu à la définition de la règle de Hy, mais aucun des cas n'a présenté de toxicité hépatique grave).

Embolie pulmonaire :
Il y a eu 17 cas (5 %) d'embolie pulmonaire dans le groupe traité par YONDELIS® + CAELYX® et huit cas (2 %) dans le groupe ayant reçu CAELYX® en monothérapie.

Neutropénie fébrile :
Vingt-sept sujets (8 %) ont présenté une neutropénie fébrile dans le groupe recevant le traitement d'association, et sept sujets (2 %) dans le groupe sous CAELYX® en monothérapie. Trois sujets (1,2 %) du groupe recevant le traitement d'association sont décédés à cause d'une neutropénie (sepsis neutropénique, sepsis et neutropénie fébrile), et un sujet du groupe sous CAELYX® en monothérapie est décédé à la suite d'un sepsis.

Insuffisance cardiaque congestive :
Les événements liés à l'insuffisance cardiaque congestive (dont le dysfonctionnement ventriculaire gauche, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance cardiaque congestive et le dysfonctionnement ventriculaire) étaient de 2 % (n = 6) dans le groupe traité par YONDELIS® + CAELYX® et de < 1 % (n = 1) dans le groupe ayant reçu CAELYX® en monothérapie.

Réactions allergiques :
Des cas d'hypersensibilité ont été signalés au cours de l'essai clinique chez 2 % des patients qui ont reçu YONDELIS® en association avec CAELYX®. La plupart de ces cas étaient d'une gravité de grade 1 ou 2.

Effets indésirables moins courants déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Rhabdomyolyse :
Des cas de rhabdomyolyse ont été signalés peu fréquemment et une élévation importante du taux de CPK a été observée chez 2 % des patientes traitées par YONDELIS® associé à CAELYX®, habituellement liées à une myélotoxicité, à des anomalies importantes aux tests de la fonction hépatique ou à une insuffisance rénale.

Réactions au site d'injection :
Des cas peu fréquents d'extravasation ont été signalés avec YONDELIS®, dont certains accompagnés d'une nécrose tissulaire subséquente ayant nécessité un débridement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Données additionnelles provenant d'essais cliniques

Dans une étude de phase II portant sur YONDELIS® en monothérapie et menée auprès de 59 sujets atteints d'un cancer de l'ovaire, les effets indésirables dont la fréquence était supérieure à 10 % comprenaient : arthralgie (12 %), phlébite (15 %) et prise de poids (20 %). Dans l'étude pivot (OVA-301), les incidences d'arthralgie, de phlébite et de prise de poids étaient respectivement de 6 %, 2 % et 1 % dans le groupe ayant reçu le traitement d'association. Dans une deuxième étude de phase II sur le traitement du cancer de l'ovaire par un seul agent, menée auprès de 107 sujets, l'hypophosphatémie et la paresthésie ont été signalées respectivement chez 34 % et 11 % des sujets. Pendant l'étude pivot de phase III, les incidences d'hypophosphatémie et de paresthésie étaient respectivement de 1 % et 3 % dans le groupe ayant reçu le traitement d'association.

Autres réactions indésirables cliniquement importantes signalées chez au moins 1 % des patientes atteintes d'un cancer ovarien en rechute, et traitées par YONDELIS® associé à CAELYX® dans les essais cliniques (N = 619) :

Affections hématologiques et du système lymphatique : lymphopénie
Infections et infestations : infections liées à un dispositif, pneumonie (y compris l'infection des voies respiratoires inférieures), sepsis, choc septique, infection des voies respiratoires supérieures (y compris l'infection respiratoire virale)
Investigations : augmentation de l'urée sanguine, perte pondérale
Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoalbuminémie
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, dorsalgie
Affections du système nerveux : étourdissements, étourdissements orthostatiques, léthargie, paresthésie
Affections vasculaires : bouffées congestives, hypotension

Résultats anormaux en hématologie et en biochimie clinique

Tableau 1.3 : Résultats anormaux en hématologie et en biochimie clinique (valeurs de laboratoire)

	YONDELIS®/CAELYX® (n = 333) (%)			CAELYX® (n = 330) (%)		
Type d'analyse de laboratoire Nom de l'analyse	**Tous grades confondus**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Tous grades confondus**	**Grade 3**	**Grade 4**
Hématologie						
Hémoglobine	95	13	6	82	6	2
Neutrophiles	92	30	42	74	20	10
Plaquettes	64	12	11	27	2	2
Globules blancs	95	45	18	82	16	4
Biochimie						
Phosphatases alcalines	61	2	0	42	1	0
ALT (SGPT)	96	46	5	36	2	0
AST (SGOT)	89	12	2	43	1	< 1
Bilirubine	25	< 1	0	13	< 1	0
Créatine kinase	22	1	1	14	0	0
Créatinine	28	< 1	< 1	25	1	0
Potassium (faible)	42	8	1	28	3	1

Effets indésirables du médicament déterminés après la commercialisation

Les effets indésirables graves énumérés ci-dessous proviennent de cas signalés de façon spontanée, de publications, de programmes d'accès élargi, ainsi que des études cliniques autres que les essais d'homologation menés à l'échelle mondiale. Comme ces effets ont été signalés de façon spontanée par une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible de procéder à une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir une relation de causalité avec la prise du médicament.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : défaillance multiviscérale
Affections hépatobiliaires : insuffisance hépatique
Affections du système immunitaire : réaction allergique
Infections et infestations : choc septique
Affections vasculaires : syndrome de fuite capillaire

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Effets des autres substances sur YONDELIS® (trabectédine)

Une analyse de population basée sur des données recueillies auprès d'un échantillon limité dans le cadre d'une étude de phase III a montré que la clairance plasmatique de la trabectédine avait diminué d'environ 31 % chez 86 sujets qui avaient reçu CAELYX® en concomitance à raison de 30 mg/m^2, comparativement à 745 sujets inclus dans 14 études pendant lesquelles ils avaient reçu de la trabectédine en monothérapie. Les données d'une étude de phase I distincte, dans

laquelle le profil pharmacocinétique complet de la trabectédine a été établi pour 16 sujets ayant reçu de la trabectédine à raison de 0,9 à 1,3 mg/m^2 associé à CAELYX® à 30 mg/m^2, ont mis en évidence une clairance plasmatique de la trabectédine comparable (différence moyenne de 16 %) à celle obtenue avec les mêmes doses de trabectédine administrée en monothérapie. Les résultats des deux analyses sont indiqués pour montrer le degré de changement des valeurs de la clairance de la trabectédine susceptibles d'être observées en cas d'administration concomitante avec de la doxorubicine liposomale pégylée.

Étant donné que la trabectédine est principalement métabolisée par le CYP3A4, la clairance métabolique de la trabectédine pourrait être réduite chez les sujets à qui des inhibiteurs de cette isoenzyme sont administrés en concomitance. De même, l'administration concomitante de trabectédine et d'inducteurs du CYP3A4 pourrait augmenter la clairance métabolique de la trabectédine. Deux études de phase I sur les interactions médicament-médicament ont montré des expositions accrues et réduites à la trabectédine lorsqu'elle est administrée avec le kétoconazole et la rifampicine, respectivement. En outre, les résultats des analyses de pharmacocinétique de population indiquaient que la clairance plasmatique de la trabectédine était plus élevée chez les sujets qui avaient reçu en concomitance de la dexaméthasone (un inducteur du CYP3A4), comparativement à ceux qui n'en avaient pas reçu.

Dans une étude sur les interactions médicament-médicament (n = 8) avec le kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, l'exposition systémique à la trabectédine augmentait d'environ 21 % (C_{max}) et de 66 % (ASC_{dern}), lorsque la trabectédine était administrée en concomitance avec le kétoconazole (dose quotidienne totale de 400 mg). L'administration de YONDELIS® en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole à administration orale, ritonavir, clarithromycine, itraconazole, posaconazole, voriconazole, télithromycine, indinavir, lopinavir, bocéprévir, nelfinavir ou saquinavir) 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Dans une étude sur les interactions médicament-médicament (n = 8) avec la rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, l'exposition systémique à la trabectédine était réduite d'environ 22 % (C_{max}) et de 31 % (ASC_{dern}), lorsque la trabectédine était administrée en concomitance avec la rifampicine (dose quotidienne totale de 600 mg). Par conséquent, l'administration concomitante de trabectédine et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. rifampicine, phénobarbital, millepertuis commun) doit être évitée dans la mesure du possible.

Les résultats de ces analyses de pharmacocinétique de population (n = 831) indiquent que la clairance plasmatique de la trabectédine a été 19 % plus élevée chez les sujets qui ont reçu de la dexaméthasone (un inducteur du CYP3A4) en concomitance, comparativement à ceux qui n'en ont pas reçu. 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 études précliniques *in vitro* ont montré que la trabectédine est un substrat de multiples transporteurs d'efflux, y compris la P-gp, la MRP2 et potentiellement la MRP3 et la MRP4, mais pas la BCRP. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp (comme la cyclosporine et le vérapamil) peut modifier la distribution ou l'élimination de la trabectédine. La pertinence clinique de cette interaction (par exemple en termes de toxicité au niveau du SNC) n'a pas été

établie. La prudence est donc de rigueur lorsque l'on administre YONDELIS® en concomitance avec des inhibiteurs de la P-gp.

La trabectédine présente une forte affinité pour les protéines plasmatiques humaines. *In vitro*, la liaison de la trabectédine aux protéines plasmatiques n'a pas été affectée par 14 prototypes thérapeutiques (acide valproïque, ceftazidime, cloxacilline, érythromycine, warfarine, diazépam, tamoxifène, digitoxine, ondansétron, paracétamol, diclofénac, acide acétylsalicylique, propranolol) qui se lient à l'albumine et à la glycoprotéine alpha-1-acide. Une légère augmentation (28 %) de la concentration libre de trabectédine ne s'est produite que lorsque les concentrations testées de phénytoïne étaient maximales (400 µM).

D'après les données *in vitro*, la possibilité que d'autres composés déplacent la trabectédine de sa liaison aux protéines plasmatiques est considérée comme très limitée.

Effets de YONDELIS® sur les médicaments co-administrés
In vitro, la trabectédine n'a pas d'effet inducteur ou inhibiteur sur les enzymes importantes du cytochrome P450.

Une analyse de population basée sur des données recueillies auprès d'un échantillon limité dans le cadre d'une étude de phase III a montré que la pharmacocinétique plasmatique de 30 mg/m^2 de DLP est similaire, qu'il soit administré en concomitance avec 1,1 mg/m^2 de trabectédine (86 patients) ou en monothérapie (80 patients).

Le taux plasmatique maximal total de trabectédine et le taux plasmatique maximal de trabectédine non liée chez les patients atteints de STM sont respectivement d'environ 1,8 et 0,05 nM; chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant, ces taux sont respectivement d'environ 10,3 et 0,26 nM. De plus, ils sont présents uniquement pendant la perfusion, c.-à-d. pendant le jour 1 d'un cycle de traitement de 3 semaines; à ce faible niveau de concentration, une inhibition cliniquement significative des transporteurs par la trabectédine n'est pas attendue.

Compte tenu des taux plasmatiques extrêmement bas de la trabectédine par rapport aux taux physiologiques de protéines plasmatiques, la possibilité que la trabectédine déplace d'autres composés de leur liaison aux protéines plasmatiques est considérée comme très improbable.

Effets du médicament sur le style de vie
Aucune étude n'a évalué les effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. La fatigue et l'asthénie ont néanmoins été signalées chez des sujets recevant YONDELIS®. Les sujets qui présentent ces effets pendant le traitement ne doivent pas conduire ni utiliser de machines.

Il faut éviter de consommer de l'alcool pendant le traitement par YONDELIS® à cause de l'hépatotoxicité de ce traitement.

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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions médicament-médicament**)

Posologie recommandée

Pour traiter un liposarcome ou un léiomyosarcome, la dose d'instauration recommandée est de 1,5 mg/m^2 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/m^2, à la suite de l'administration de CAELYX® à raison de 30 mg/m^2 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 **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/mm^3
- Numération plaquettaire ≥ 100 000/mm^3
- 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'élévation 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 1.4 ci-après :

- Neutropénie avec NAN < 500/mm^3 persistant plus de 5 jours ou associée à une fièvre ou à une infection
- Thrombopénie avec numération plaquettaire < 25 000/mm^3
- 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 1.4 ci-après. Si d'autres réductions de la dose s'avèrent nécessaires, il convient d'envisager l'arrêt du traitement.

Tableau 1.4 : 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 **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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Pédiatrie (< 18 ans)
YONDELIS® ne doit pas être utilisé chez les enfants ni chez les adolescents (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Gériatrie (> 65 ans)
Les ajustements posologiques fondés sur l'âge ne sont pas recommandés (voir **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 :

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{SC (m}^2\text{) x dose individuelle (mg/m}^2\text{)}}{\text{0,05 mg/ml}}$$

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 % (D_5W), 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 déceler 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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La trabectédine se fixe au petit sillon de l'ADN et fait ployer l'hélice vers le grand sillon. La fixation à l'ADN déclenche une cascade d'événements qui exercent une influence sur plusieurs facteurs de transcription, sur les protéines de fixation à l'ADN et sur les voies de réparation de l'ADN, perturbant ainsi le cycle cellulaire.

Pharmacodynamie

Il a été démontré que la trabectédine exerce une activité antiproliférative *in vitro* et *in vivo* contre un éventail de lignées cellulaires de tumeurs humaines et contre des tumeurs expérimentales, y compris des néoplasies malignes comme le sarcome, le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de l'ovaire et le mélanome.

Des modèles de xénogreffe *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence des effets additifs ou synergiques lorsque la trabectédine était associée à la doxorubicine dans plusieurs lignées cellulaires, mais on n'a pas effectué d'étude sur le traitement d'association avec des cellules ovariennes.

Électrocardiographie
Un essai multicentrique suivant un plan séquentiel et contrôlé par placebo à simple insu a été effectué pour évaluer les effets de l'administration d'une dose unique de YONDELIS® (trabectédine) sur l'électrocardiogramme de 74 sujets présentant des tumeurs solides localement avancées ou métastatiques. Le jour 1 du traitement, on a administré un placebo (solution salée intraveineuse sur trois heures) pour servir de témoin. Le jour 2 du traitement, YONDELIS® a été administré en perfusion intraveineuse de 1,3 mg/m^2 sur trois heures. Les ECG ont été enregistrés au préalable et 1, 2, 2,75, 4, 6, 8 et 24 heures après le début des perfusions aux jours 1 et 2. À cette dose, YONDELIS® n'était pas associé à un allongement de l'intervalle PR, de la durée QRS ou de l'intervalle QTc au cours des 24 heures suivant le début de la perfusion. YONDELIS® a été lié à des augmentations statistiquement significatives de la fréquence cardiaque entre 2 heures et 24 heures après l'instauration du traitement, l'effet maximal étant situé à une moyenne de 11,0 bpm (IC à 90 % : 8,5 à 13,5) après 4 heures (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**).

Pharmacocinétique
L'exposition systémique après administration intraveineuse à un débit de perfusion constant est proportionnelle à la dose jusqu'à 1,8 mg/m^2 inclus. Le profil pharmacocinétique de la trabectédine cadre avec un modèle de disposition à compartiments multiples, dont une demi-vie terminale plasmatique de 175 heures. Les concentrations plasmatiques de la trabectédine ne sont pas cumulatives lors d'une administration toutes les trois semaines.

Distribution :
La trabectédine possède un grand volume de distribution (supérieur à 5 000 litres), qui correspond à une distribution importante dans les tissus périphériques.

La trabectédine est fortement liée aux protéines plasmatiques. Les fractions libres moyennes (non liées) dans le plasma sont de 2,23 % et de 2,72 % pour des concentrations plasmatiques totales respectives de 10 et 100 ng/ml.

Métabolisme :
La trabectédine est fortement métabolisée. L'isoenzyme P450 3A4 est la principale isoenzyme du cytochrome P450 responsable du métabolisme oxydatif de la trabectédine à des concentrations cliniquement pertinentes. Une contribution d'autres isoenzymes du cytochrome P450 au métabolisme de la trabectédine ne peut pas être exclue. Aucune glucuronidation notable de la trabectédine n'a été observée.

Excrétion :
Les quantités moyennes (ÉT) de radioactivité totale récupérées étaient respectivement de 58 % (17 %) et de 5,8 % (1,73 %) dans les fèces (24 jours) et dans les urines (10 jours) après

l'administration d'une dose de trabectédine radiomarquée à huit patients cancéreux.
Des quantités négligeables du médicament (< 1 % de la dose) sont excrétées dans les fèces et dans les urines sous forme inchangée. La clairance de la trabectédine dans le sang entier est d'environ 35 litres/heure. Cette valeur représente environ la moitié du débit sanguin hépatique chez l'être humain. Le rapport d'extraction de la trabectédine peut donc être considéré comme modéré. D'après l'estimation de la population, la variabilité interindividuelle de la clairance plasmatique de la trabectédine est de 49 % et la variabilité intra-individuelle de 28 %.

Populations et états pathologiques particuliers
Une analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance plasmatique de la trabectédine ne dépend pas du poids corporel total (fourchette : 36 à 148 kg), de la surface corporelle (fourchette : 0,9 à 2,8 m^2), de l'âge (fourchette : 19 à 83 ans) ni du sexe.

Race :
Les effets de la race et de l'origine ethnique sur les propriétés pharmacocinétiques de la trabectédine n'ont pas été étudiés.

Insuffisance hépatique :
L'administration de YONDELIS® en perfusion unique de 3 heures aux patients présentant un dysfonctionnement hépatique (bilirubine totale > 1,5 à ≤ 3 fois la LSN et AST et ALT < 8 fois la LSN) montre que l'insuffisance hépatique est associée à une augmentation de l'exposition à la trabectédine. Le rapport des moyennes géométriques pour C_{max} à la dose normalisée était de 1,40 chez les sujets présentant un dysfonctionnement hépatique (0,58 [n = 3] ou 0,9 mg/m^2 [n = 3] administré), en comparaison aux sujets ayant une fonction hépatique normale (1,3 mg/m^2 [n = 9] administré) et de 1,97 pour l'ASC_{dern} à la dose normalisée.

Insuffisance rénale :
La fonction rénale, d'après la clairance de la créatinine, n'exerce aucune influence pertinente sur la pharmacocinétique de la trabectédine dans la fourchette des valeurs (≥ 30,3 ml/min) observées chez les sujets ayant pris part aux études cliniques. On ne dispose d'aucune donnée sur les sujets dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30,3 ml/min. La faible proportion de la radioactivité totale récupérée dans les urines (< 9 % chez l'ensemble des sujets étudiés) après l'administration d'une seule dose de trabectédine marquée au carbone 14 donne à penser que l'insuffisance rénale n'exercerait qu'une influence mineure sur l'élimination de la trabectédine et de ses métabolites.

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 médicinal 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 polyéthyène (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 stérile blanche à blanchâtre. Les ingrédients non médicinaux sont l'acide phosphorique, le dihydrogénophosphate de potassium, l'hydroxyde de potassium et le saccharose.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

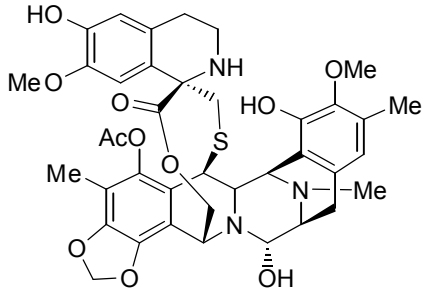
Substance pharmaceutique

Nom propre : trabectédine

Nom chimique : (1'R,6R,6aR,7R,13S,14S,16R)-5-(acétyloxy)-3',4',6,6a,7,13,14,16-octahydro-6',8,14-trihydroxy-7',9-diméthoxy-4,10,23-triméthyl-spiro[6,16-(épithiopropanoxyméthano)-7,13-imino-12*H*-1,3-dioxolo[7,8]isoquino[3,2-*b*][3]benzazocine-20,1'(2'*H*)-isoquinoléin]-19-one.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{39}H_{43}N_3O_{11}S$ et 761,84

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La trabectédine est hydrophobe et a une faible solubilité dans l'eau. La solubilité de la trabectédine est meilleure dans un milieu acide.

ESSAIS CLINIQUES

<u>Monothérapie contre le liposarcome et le léiomyosarcome au stade métastatique</u>
L'efficacité et l'innocuité de la trabectédine dans le traitement du liposarcome et du léiomyosarcome au stade métastatique ont été évaluées dans le cadre d'un essai multicentrique ouvert randomisé chez des patients dont la maladie avait progressé ou qui avaient rechuté après un traitement antérieur comprenant au moins des anthracyclines et l'ifosfamide. Lors de cet essai, la trabectédine a été administrée soit à 1,5 mg/m^2 en perfusion intraveineuse de 24 heures toutes les trois semaines (q3sem 24h), soit à 0,58 mg/m^2 en perfusion de trois heures une fois par semaine pendant trois semaines d'un cycle de 4 semaines (qsem 3h). Le nombre de cycles n'était pas limité d'avance; le traitement était poursuivi tant qu'on observait un bienfait clinique.

Cette étude était conçue au départ pour déterminer le schéma posologique le plus approprié pour des essais ultérieurs et le critère d'évaluation principal était le bienfait clinique (réponse complète, réponse partielle ou maladie stable depuis au moins 24 semaines). Étant donné que les données descriptives préliminaires laissaient entendre que les deux schémas étaient actifs, le protocole de l'étude a été modifié pour permettre une comparaison formelle des bienfaits de la trabectédine. La taille de l'échantillon a été augmentée et le délai avant progression (DAP) a été désigné comme critère d'évaluation principal. De plus, on a mis en place un groupe indépendant d'évaluation des tumeurs à l'insu. L'analyse finale du DAP devait avoir lieu après 217 événements et une analyse intermédiaire était prévue après 150 événements. Le DAP a été défini

comme le temps écoulé entre la randomisation et la première constatation d'une progression de la maladie ou le décès avec progression documentée. Le critère d'évaluation principal était le DAP selon l'évaluation indépendante. Les critères secondaires comprenaient la survie sans progression (SSP), le taux de réponse objectif (TRO) et la survie globale (SG). La qualité de vie n'a pas été évaluée.

L'étude a porté sur 260 patients randomisés, dont 136 dans le groupe q3sem 24h et 134 dans le groupe à perfusions de trois heures. Les données démographiques étaient distribuées de façon équilibrée entre les deux groupes. L'âge médian était de 53 ans (allant de 20 à 80) et 63 % des patients étaient des femmes. Tous présentaient un diagnostic confirmé de sarcomes des tissus mous (STM), dont 66 % de léiomyosarcomes et 34 % de liposarcomes. Les tumeurs primaires se situaient principalement dans la région rétropéritonéale (23 %), l'utérus (22 %) ou les membres inférieurs (21 %). La plupart des métastases se trouvaient dans les poumons (42 %), le foie (16 %), l'abdomen (11 %), le bassin (10 %) ou le thorax (7 %). Tous les patients avaient déjà reçu un traitement systémique, dont la très grande majorité (99 %) avaient été traités à la fois par des anthracyclines et l'ifosfamide. Le temps médian écoulé entre la documentation de la progression de la maladie avec la chimiothérapie précédente et la randomisation était de 1,3 mois (intervalle 0,1 à 43 mois).

L'analyse finale du délai avant progression a été basée sur 206 cas de progression évalués indépendamment. L'analyse finale du DAP spécifiée par le protocole a révélé une baisse de 26,6 % du risque relatif de progression chez les patients traités du groupe q3sem 24h (HR = 0,73 [IC à 95 % : 0,55 à 0,97], p = 0,0302) (voir la Figure 2.1). Ce résultat était statistiquement significatif étant donné que le niveau de significativité à atteindre en tenant compte de l'analyse intermédiaire prévue était de 0,0370. Les valeurs médianes du DAP étaient de 3,7 mois dans le groupe q3sem 24h et de 2,3 mois dans le groupe qsem 3h. L'analyse d'après l'évaluation des investigateurs a donné des résultats similaires malgré des divergences d'environ 50 % au niveau du DAP entre l'évaluation indépendante et celle de l'investigateur. Les analyses de la SSP et de la SG ont fait ressortir des tendances semblables à celles de l'analyse du DAP (voir le Tableau 2.1). La SG médiane dans le groupe q3sem 24h a été de 13,9 mois (IC : 12,5 à 17,9) et 60,6 % des patients étaient en vie à un an (IC : 52,3 à 68,9). Des réponses objectives ont été observées chez 5,6 % des patients du groupe q3sem 24 h et chez 1,6 % de ceux de groupe qsem 3h.

Figure 2.1 : Courbe de Kaplan-Meier du délai avant progression (tous les patients randomisés – évaluation indépendante)

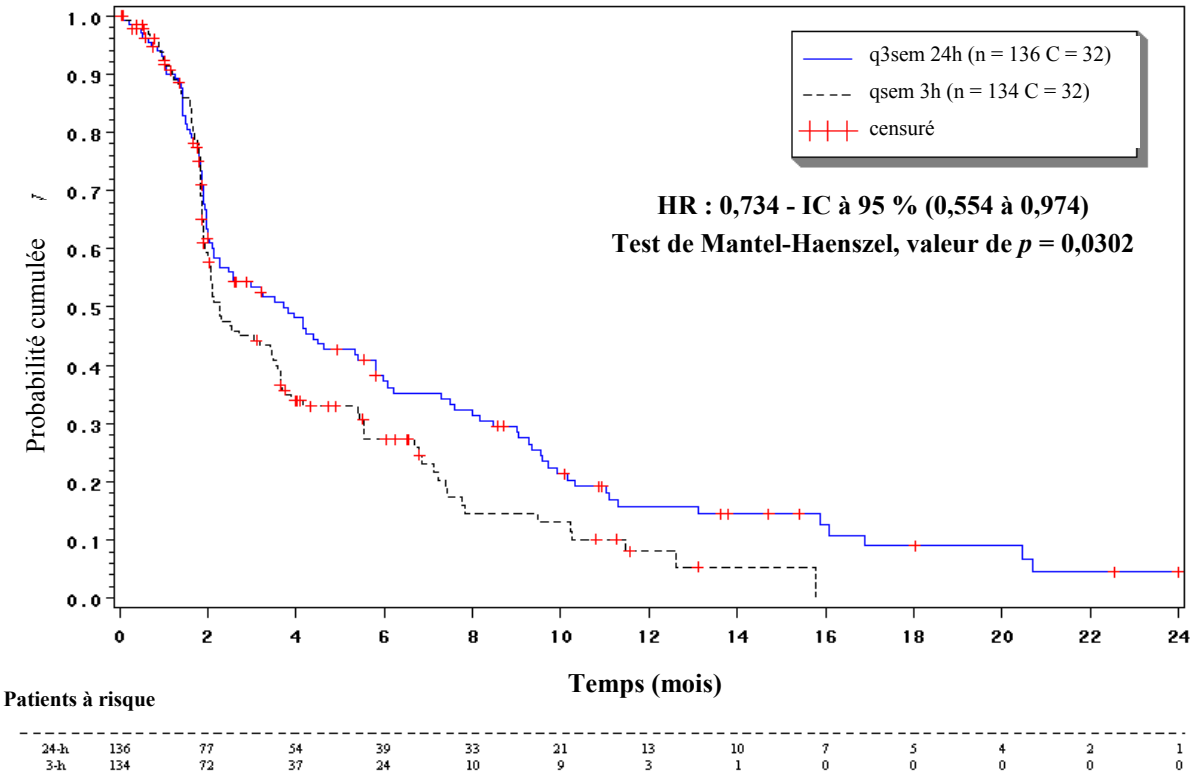


Tableau 2.1 : Résumé des critères d'évaluation clés de l'efficacité

Critère d'évaluation	q3sem 24h n = 136	qsem 3h n = 134	HR (IC à 95 %)	Valeur de *p*
Critère principal				
DAP, médiane (IC à 95 %) (mois)				
Évaluation indépendante	3,7 (2,1 à 5,4)	2,3 (2,0 à 3,5)	0,73 (0,55 à 0,97)	0,0302[a]
Évaluation investigateurs	4,2 (2,6 à 6,5)	2,5 (2,1 à 3,5)	0,67 (0,51 à 0,88)	0,0042 [a]
Critère secondaire				
SSP, médiane (IC à 95 %) (mois)				
Évaluation indépendante	3,3 (2,1 à 4,6)	2,3 (2,0 à 3,4)	0,76 (0,57 à 0,99)	0,0418
Évaluation investigateurs	4,2 (2,5 à 6,2)	2,5 (2,1 à 3,5)	0,69 (0,52 à 0,90)	0,0057
SG, médiane (IC à 95 %) (mois)	13,9 (12,5 à 17,9)	11,8 (9,9 à 13,9)	0,82	0,1984
TRO (IC à 95 %)				
Évaluation indépendante	5,6 % (2,3 à 11,2)	1,6 % (0,2 à 5,8)	–	0,1718[b]
Évaluation investigateurs	12,0 % (6,9 à 19,0)	2,4 % (0,5 à 6,8)	–	0,0031[b]

[a]Test de Mantel-Haenszel [b]Test de Fisher

Traitement d'association contre le cancer de l'ovaire avancé

L'innocuité et l'efficacité de YONDELIS® (trabectédine) associé à CAELYX® ont été démontrées chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en rechute dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique, ouverte, randomisée, avec témoin actif. Cette étude a porté sur 672 patientes randomisées pour recevoir soit YONDELIS® (1,1 mg/m^2 par voie i.v. pendant trois heures) administré à la suite de CAELYX® (30 mg/m^2 par voie i.v. pendant 90 min) toutes les trois semaines, soit CAELYX® (50 mg/m^2 par voie i.v. pendant 90 min) toutes les quatre semaines.

Au moment de la randomisation, les sujets ont été stratifiés en fonction de la sensibilité de leur maladie au platine (sensible ou résistante) et du score de l'indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 ou 1 par rapport à 2). Les patientes sensibles au platine étaient définies comme des patientes dont la maladie avait repris sa progression plus de six mois après la fin d'un traitement de première intention à base de platine, tandis que les patientes résistantes au platine voyaient leur maladie reprendre sa progression moins de six mois après la fin du traitement. Le traitement s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou pendant au moins deux cycles après une réponse complète (RC) confirmée. L'analyse du principal critère d'évaluation de l'efficacité, soit la survie sans progression (SSP) mesurée par un radiologue indépendant (qui excluait l'évaluation des données cliniques), devait être effectuée après l'observation de 415 cas d'événements liés à la progression de la maladie ou de décès. La SSP a également été mesurée par un oncologue et un investigateur indépendants : leur évaluation incluait une évaluation clinique. L'étude devait se terminer deux mois après l'administration de la dernière dose de médicament à l'étude au dernier sujet ou après que 520 décès aient été observés, selon la dernière de ces éventualités. Une analyse provisoire prévue du critère d'évaluation secondaire, soit la survie globale (SG), a été effectuée conjointement à celle de la SSP après 300 décès. Une analyse ponctuelle de la SG a également été effectuée après 419 décès.

L'âge médian des patientes ayant pris part à l'étude était de 57 ans (fourchette : 26 à 87 ans). Dans cette population de patientes, 78 % étaient de race blanche, 20 % asiatiques et 2 % de race noire ou autre. Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie au départ sont indiquées dans le Tableau 2.2 ci-dessous :

Tableau 2.2 : Résumé des caractéristiques des patientes et de la maladie au départ

	YONDELIS® + CAELYX® n = 337	**CAELYX® n = 335**
Âge médian (fourchette)	56 (26 à 82)	58 (27 à 87)
Indice de performance ECOG au départ (%)		
0	68	57
1	29	39
2	3	3
Sensibilité au platine (%)		
Patientes sensibles au platine	65	63
Patientes résistantes au platine	35	37
Traitement antérieur par un taxane (%)	80	81
Intervalle sans platine (ISP)[a]	n (%)	n (%)
< 6	118 (35)	124 (37)
≥ 6 à 12	123 (37)	90 (27)
≥ 12	95 (28)	121 (36)

[a] ISP : de la fin du dernier traitement à base de platine jusqu'au moment de la progression de la maladie.

Le bienfait clinique de YONDELIS® associé à CAELYX® a été observé au niveau de la survie sans progression (SSP) et du taux de réponse objective, avec une tendance à la survie en faveur du groupe ayant reçu le traitement d'association. D'après l'évaluation de radiologues indépendants portant sur l'ensemble de la population, la survie sans progression (SSP), principal critère d'évaluation, a été nettement plus longue chez les patientes ayant reçu YONDELIS® associé à CAELYX®, comparativement aux patientes ayant reçu CAELYX® en monothérapie (SSP médiane : 7,3 p/r à 5,8 mois, respectivement). Le traitement par YONDELIS® associé à CAELYX® s'est traduit par une réduction de 21 % du risque de progression de la maladie ou de décès comparativement à CAELYX® en monothérapie [HR = 0,79; IC à 95 % = 0,65 à 0,96; p = 0,0190]. Cependant, ce résultat n'était pas concordant entre les sous-groupes. Lorsqu'on procédait à une stratification en fonction de la sensibilité au platine, la SSP des patientes sensibles au platine était elle aussi significativement plus longue avec l'association YONDELIS® + CAELYX® qu'avec CAELYX® en monothérapie (SSP médiane : 9,2 p/r à 7,5 mois), d'où une réduction de 27 % du risque avec le traitement d'association p/r à CAELYX® en monothérapie [HR = 0,73; IC à 95 % = 0,56 à 0,95; p = 0,0170]. Chez les patientes dont la maladie était résistante au platine, la SSP n'était pas différente entre les deux groupes de traitement; la SSP médiane était de 4,0 mois avec l'association YONDELIS® + CAELYX® p/r à 3,7 mois avec CAELYX® en monothérapie [HR : 0,95; IC à 95 % = 0,70 à 1,30; p = 0,754].

Les résultats en matière de SSP sont jugés solides, car ils ont été observés aussi bien par les radiologues indépendants, les oncologues indépendants et les investigateurs.

Les taux de réponse objective étaient plus élevés dans le groupe ayant reçu YONDELIS® + CAELYX® que dans celui ayant reçu CAELYX® en monothérapie pour ce qui était de la population globale et du sous-groupe des patientes sensibles au platine, mais ils étaient similaires dans le sous-groupe des patientes résistantes au platine. La durée médiane de la réponse d'après l'examen du radiologue indépendant était de 7,9 mois (fourchette : 7,4 à 9,2) dans le groupe traité par YONDELIS® + CAELYX® comparativement à 7,7 mois (fourchette : 6,5 à 9,0) dans le groupe ayant reçu CAELYX® en monothérapie.

Bien que les données relatives à la survie ne soient pas définitives à ce stade, l'analyse provisoire effectuée conjointement avec la SSP après 300 décès a mis en évidence une tendance en faveur de YONDELIS® + CAELYX® [HR = 0,85; IC à 95 % = 0,67 à 1,06; p = 0,15]. L'analyse ponctuelle après 419 décès a montré le même HR avec un intervalle de confiance plus étroit [HR = 0,85; IC à 95 % = 0,70 à 1,03; p = 0,09]. La SG médiane était de 22,4 mois dans le groupe recevant le traitement d'association et de 19,5 mois dans le groupe ayant reçu CAELYX® en monothérapie. L'analyse définitive de la SG sera effectuée après 520 décès.

Aussi bien dans l'analyse provisoire que dans les analyses ponctuelles, la tendance en faveur de YONDELIS® + CAELYX® quant à la survie globale était plus prononcée chez les patientes sensibles au platine que chez les patientes résistantes au platine.

Aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement pour ce qui était des mesures globales de la qualité de vie n'a été constatée.

Le Tableau 2.3 présente les résultats de l'analyse des critères d'évaluation principaux et secondaires de l'efficacité dans la population globale, ainsi que les analyses stratifiées en fonction des populations sensibles ou résistantes au platine. Les estimations de la SSP pour la

population globale, ainsi que les analyses stratifiées en fonction des groupes sensibles ou résistants au platine sont présentées respectivement aux figures 2.2 et 2.3.

Tableau 2.3 : Efficacité de YONDELIS® associé à CAELYX® dans le traitement du cancer de l'ovaire (Étude OVA-301)

	YONDELIS® + CAELYX® n = 337	CAELYX® n = 335	EFFET DU TRAITEMENT	
SURVIE SANS PROGRESSION (SSP)	**Médiane (IC à 95 %) (mois)**	**Médiane (IC à 95 %) (mois)**	**HR (IC à 95 %)**	**Valeur de *p***
†Examen par un radiologue indépendant (patientes évaluables)				
Population globale (n = 328/317)	7,3 (5,9 à 7,9)	5,8 (5,5 à 7,1)	0,79 (0,65 à 0,96)	0,019[a]
Sensible au platine (n = 215/202)	9,2 (7,4 à 11,1)	7,5 (7,0 à 9,2)	0,73 (0,56 à 0,95)	0,017
Résistante au platine (n = 113/115)	4,0 (2,9 à 5,6)	3,7 (3,0 à 5,5)	0,95 (0,70 à 1,30)	0,754
Examen par un oncologue indépendant (population ITT)				
Population globale† (n = 336/335)	7,4 (6,4 à 9,2)	5,6 (4,2 à 6,8)	0,72 (0,60 à 0,88)	0,001 [a]
Sensible au platine (n = 217/212)	9,7 (8,0 à 11,1)	7,2 (5,6 à 8,4)	0,66 (0,51 à 0,85)	< 0,001
Résistante au platine (n = 119/123)	3,7 (2,0 à 5,6)	3,7 (2,7 à 4,2)	0,89 (0,67 à 1,2)	0,444
RÉPONSE OBJECTIVE (RC + RP)	**TRO (IC à 95 %) (%)**	**TRO (IC à 95 %) (%)**	**RG (IC à 95 %)**	**Valeur de *p***
††Examen par un radiologue indépendant (population ITT)				
Population globale	27,6 (22,9 à 32,7)	18,8 (14,8 à 23,4)	1,65 (1,14 à 2,37)	0,008 [b]
Sensible au platine	35,3 (29,0 à 42,1)	22,6 (17,2 à 28,9)	1,87 (1,22 à 2,85)	0,004
Résistante au platine	13,4 (7,9 à 20,9)	12,2 (7,0 à 19,3)	1,12 (0,53 à 2,38)	0,848
SURVIE GLOBALE	**Médiane (IC à 95 %) (mois)**	**Médiane (IC à 95 %) (mois)**	**HR (IC à 95 %)**	**Valeur de *p***
Survie globale prévue : n = 300 événements‡ (population ITT)				
Population globale	20,5 (18,7 à 24,2)	19,4 (17,3 à 21,7)	0,85 (0,67 à 1,06)	0,151
Sensible au platine (n = 430)	25,0 (21,4 à 27,0)	24,3 (20,1 à 25,8)	0,82 (0,60 à 1,13)	0,216
Résistante au platine (n = 242)	14,0 (11,1 à 17,1)	12,4 (11,0 à 15,2)	0,91 (0,66 à 1,26)	0.565
Survie globale mise à jour *a posteriori* : n = 419 événements‡ (population ITT)				
Population globale	22,4 (19,4 à 25,1)	19,5 (17,4 à 22,1)	0,85 (0,70 à 1,03)	0,092 [a]
Sensible au platine (n = 430)	27,0 (24,2 à 31,6)	24,3 (21,3 à 26,6)	0,82 (0,63 à 1,06)	0,126
Résistante au platine (n = 242)	14,2 (11,1 à 16,8)	12,4 (10,6 à 15,1)	0,90 (0,68 à 1,20)	0,481

† D'après les estimations de Kaplan-Meier; un rapport de risque < 1 indique un avantage pour YONDELIS® + CAELYX®.

†† Un rapport de cotes > 1 indique un avantage pour YONDELIS® + CAELYX® calculé au moyen du test de Cochran-Mantel-Haenszel.

[a] Test de Mantel-Haenszel

[b] Test exact de Fisher

‡ SG mise à jour le 31 mai 2009

Figure 2.2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression

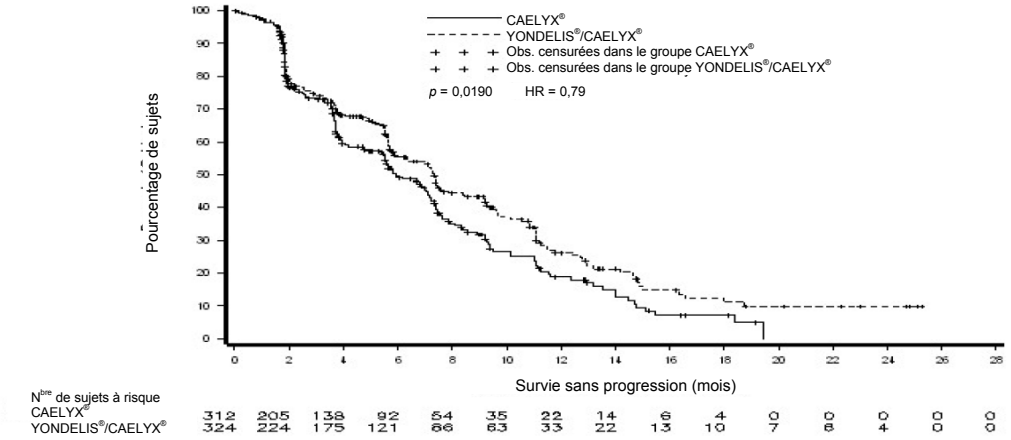
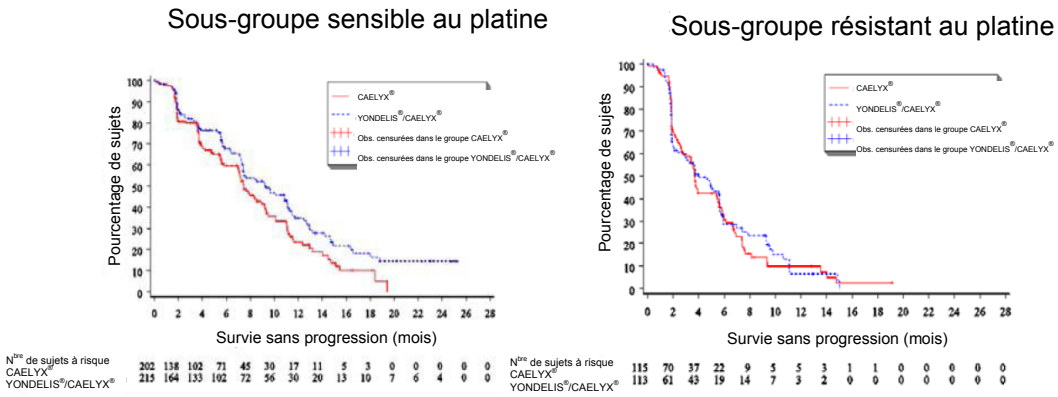


Figure 2.3 : Courbe de Kaplan-Meier de survie sans progression : analyse par sous-groupe d'après l'intervalle sans platine (à gauche : sous-groupe sensible au platine; à droite, sous-groupe résistant au platine) (Étude OVA-301)



Le Tableau 2.4 présente le taux de réponse objective (TRO) évalué par l'investigateur, en fonction de la sensibilité au platine provenant de trois études intégrées de phase II sur le cancer de l'ovaire traité par YONDELIS® en monothérapie. Ces résultats concordent avec ceux observés dans l'étude OVA-301 en cela que le TRO est plus élevé chez les patientes dont la maladie est sensible au platine que chez celles dont la maladie est résistante au platine. Selon l'évaluation de l'investigateur, les TRO étaient respectivement de 22,7 % et 47,2 % dans le groupe ayant reçu le traitement d'association YONDELIS® + CAELYX®, selon que leur maladie était résistante ou sensible au platine.

Tableau 2.4 : Taux de réponse objective en fonction de la sensibilité au platine dans des études intégrées de phase II sur le cancer de l'ovaire

	RÉSISTANTE AU PLATINE (N = 106)		SENSIBLE AU PLATINE (N = 189)		Total (N = 295)
Taux de réponses objectives	n (%)	IC à 95 %[a]	n (%)	IC à 95 %[a]	n (%)
RC + RP	7 (7)	(2,7 à 13,1)	69 (37)	(29,6 à 43,8)	76 (26)

RC = réponse complète; RP = réponse partielle

[a] Intervalle exact pour le paramètre binomial.

Remarque : Pourcentages calculés avec le nombre de sujets dans chaque groupe comme dénominateur.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Des études précliniques *in vitro* ont montré que la trabectédine est un substrat de multiples transporteurs d'efflux, y compris la P-gp, la MRP2 et potentiellement la MRP3 et la MRP4, mais pas la BCRP. Les modèles précliniques suggèrent que la P-gp, la MRP2 et la MRP3 interviennent dans l'efflux hépatique des métabolites de la trabectédine et ont une fonction importante et partiellement redondante dans la protection contre la toxicité (hépatique) médiée par la trabectédine.

Les données précliniques indiquent que la trabectédine exerce, en termes d'ASC, un effet limité sur l'appareil cardiovasculaire, l'appareil respiratoire et le système nerveux central à des niveaux d'exposition inférieurs à l'intervalle clinique thérapeutique. Les expériences sur les expositions dans l'intervalle clinique thérapeutique n'ont pas pu être effectuées à cause des effets toxiques aigus chez l'animal.

Les effets de la trabectédine sur les fonctions cardiovasculaire et respiratoire ont été étudiés *in vivo* (macaques de Buffon anesthésiés). Une perfusion d'une heure a été choisie pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) dans la fourchette de celles observées en clinique. Les taux plasmatiques de trabectédine atteints ont été de 10,6 ± 5,4 (C_{max}), similaires à ceux atteints après l'administration de 1,1 mg/m^2 en perfusion de trois heures (C_{max} de 7,9 ± 2,0 ng/ml). Les résultats sur la trabectédine obtenus chez des singes anesthésiés avaient tendance à faire état de diminutions de la tension artérielle moyenne, systolique et diastolique. Une légère diminution (10 %) du courant médié par les canaux hERG n'a été observée qu'à la concentration maximale (10-5 M) testée dans un essai hERG *in vitro*.

TOXICOLOGIE

Les lésions au site d'injection, la myélosuppression et l'hépatotoxicité ont été identifiées comme étant les principaux effets toxiques de la trabectédine. Les résultats observés comprenaient la toxicité hématopoïétique (leucopénie grave, baisse des paramètres liés aux globules rouges/anémie, déplétion lymphoïde et médullaire) ainsi que des augmentations des taux d'alanine aminotransférase, de phosphatases alcalines, de gamma glutamyltransférase, de bilirubine et des acides biliaires, une dégénérescence hépatocellulaire et biliaire, une nécrose épithéliale intestinale et des réactions locales sévères au site d'injection. Tous les effets chez toutes les espèces, y compris la mortalité, se sont produits à des niveaux de dose (exprimés en

termes de surface corporelle) et d'exposition systémique (ASC) qui étaient inférieurs à ceux de personnes ayant reçu une dose de 1,1 mg/m^2 par perfusion.

Toxicité à doses répétées

Chez la souris, le rat, le lapin et le singe, une inflammation locale sévère, liée à la dose, a été régulièrement observée au site d'injection après l'administration intraveineuse, surtout après plusieurs cycles.

Dans les études ayant évalué la toxicité après l'administration de doses répétées à des macaques de Buffon, on a observé à l'issue du quatrième cycle une thrombophlébite grave, accompagnée d'une inflammation périvasculaire étendue et d'une fibrose, le plus souvent doublée d'une nécrose prononcée touchant également les tissus voisins; celle-ci a conduit au sacrifice ou à la mort prématurés de certains animaux. La mortalité a été observée à une dose égale ou supérieure à 0,42 mg/m^2. Ces effets indésirables ont été observés lorsque la trabectédine a été administrée à des animaux de moins de trois kilogrammes. Les chiens étaient moins touchés, probablement en raison de la taille plus importante des veines ayant servi à l'injection.

Une toxicologie rénale a été mise en évidence dans le cadre d'études évaluant la toxicité chez le singe à l'issue de plusieurs cycles. Elle était secondaire à une intolérance locale marquée au site d'administration (c'est-à-dire à l'extrémité du cathéter), avec lésions profondes des tissus voisins (par exemple les reins), si bien que leur attribution à la trabectédine est incertaine. La prudence est néanmoins de mise lors de l'interprétation de ces résultats rénaux et une toxicité liée au traitement ne peut être exclue.

Des cas d'œdème rétinien focal ont été observés lors de l'examen ophtalmologique de deux singes d'une seule étude, mais ils ont été considérés comme un effet potentiellement lié à la trabectédine.

Génotoxicité

La trabectédine s'est montrée génotoxique dans les systèmes d'épreuves *in vitro* et *in vivo*. Aucune étude de carcinogénicité à long terme n'a été entreprise.

Toxicité pour la reproduction et le développement

La trabectédine n'a pas été tératogène dans les études évaluant la toxicité sur la croissance chez le rat ou le lapin. Toutefois, en raison de la toxicité maternelle limitant la dose, les doses utilisées étaient d'environ 46 à 73 fois inférieures à la dose clinique de 1,1 mg/m^2 en fonction de la surface corporelle. Par conséquent, il est improbable que les résultats de ces études soient pertinents pour la grossesse humaine.

Aucune étude n'a évalué l'effet de la trabectédine sur la fertilité, mais des changements histopathologiques limités ont été observés au niveau des gonades lors des études évaluant la toxicité de doses répétées. Compte tenu de sa nature (cytotoxique et mutagène), cette molécule est susceptible d'altérer la capacité reproductive.

Intolérance locale

Des études ayant évalué la tolérance locale chez le lapin ont confirmé le fort potentiel d'irritation attribuable à la trabectédine.

RÉFÉRENCES

1. Monk BJ. An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase 3 Study Comparing the Combination of YONDELIS® With DOXIL®/CAELYX® or DOXIL®/CAELYX® Alone in Subjects With Advanced Relapsed Ovarian Cancer. Non publié.
2. Del Campo JM (2009), Roszak A, Bidzinski M *et al.* Phase II randomized study of trabectedin given as two different every 3 weeks dose schedules (1.5 mg/m^2 24 h or 1.3 mg/m^2 3 h) to patients with relapsed platinum-sensitive, advanced ovarian cancer. *Annals of Oncology* 20:1794-802.
3. Krasner CN (2007), McMeekin DS, Chan S *et al.* Phase II study of trabectedin single agent in Patients with Recurrent Ovarian Cancer Previously Treated with Platinum Based Regimens. *British Journal of Cancer* 97:1618-1624.
4. Sessa C (2009), Cresta S, Noberasco C *et al.* Phase I clinical and pharmacokinetic study of trabectedin and cisplatin in solid tumors. *European Journal of Cancer* 45:2116-2122.
5. Yver A (2005c), Williams D, Yuan Z *et al.* Phase I study to determine the maximum tolerated dose of trabectedin and Doxil® to subjects with advanced malignancies. Document n° : EDMS-PSDB-2182598. Rapport d'étude clinique (ET743-USA-11).
6. Demetri G, Chawla S, Von Mehren M *et al.* Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior antracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009;17:4188-96.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrYONDELIS®
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 médicinal est :
la trabectédine.

Les ingrédients non médicinaux sont :
acide phosphorique, dihydrogénophosphate 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 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 poumons;
- 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
- cyclosporine, 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 (rhabdomyolyse) :
- 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 m^2 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 m^2 de surface corporelle, administrée en une perfusion intraveineuse de trois heures après l'administration de CAELYX® à raison de 30 mg par m^2 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'ils semblent 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 déceler 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 des liquides et donc, 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'enflure douloureuse des mains et des pieds, qui peut se manifester sous la forme d'une rougeur de la paume 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.

Votre médecin peut demander des analyses de sang, dans certaines situations, pour éviter les dommages aux muscles (rhabdomyolyse). Dans les cas très graves, cela pourrait entraîner une insuffisance rénale. Si vous avez très mal dans les muscles ou remarquez une grande faiblesse musculaire, vous devez consulter un médecin immédiatement.

Voici certains des autres effets secondaires fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) que vous pourriez présenter :

- pigmentation plus prononcée de la peau et éruption cutanée
- toux
- étourdissements, pression sanguine basse et rougeurs
- fièvre : si votre température est élevée, vous devriez consulter un médecin immédiatement
- inflammation des muqueuses sous la forme d'une enflure et d'une rougeur de l'intérieur de la bouche entraînant des ulcères douloureux et des plaies dans la bouche ou sous forme d'une inflammation des voies digestives
- syncope, également appelée évanouissements
- faiblesse des ventricules, les principales cavités de pompage du cœur (dysfonctionnement ventriculaire gauche), blocage soudain dans une artère pulmonaire (embolie pulmonaire) et accumulation anormale de fluide dans les poumons, qui se traduit par une enflure (œdème pulmonaire).
- douleur au dos, aux muscles et aux articulations
- lésions des nerfs qui pourraient occasionner des fourmillements, des engourdissements et une sensation de brûlure dans les extrémités
- enflure générale ou enflure des membres

Dans de rares cas (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100), les symptômes suivants pourraient se manifester : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, nausées, vomissements, sensation généralisée de malaise, difficulté à se concentrer, désorientation ou confusion et somnolence. Ceux-ci peuvent indiquer que votre foie ne fonctionne pas correctement. Si l'un de ces symptômes se manifeste, vous devez consulter un médecin immédiatement.

Si l'un de ces effets devient grave ou si vous remarquez un effet quelconque ne figurant pas dans ce dépliant, veuillez en avertir votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes/effets	Communiquez avec votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou pharmacien
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Très fréquents *(pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)*			
Baisse du nombre de globules blancs ou de plaquettes dans le sang pouvant mener à une infection ou à l'apparition de bleus ou de saignements inattendus		√	
Nausées, vomissements	√		
Fatigue	√		
Perte d'appétit	√		
Augmentation du taux de bilirubine dans le sang, qui peut entraîner un jaunisse-ment de la peau et des yeux et une urine foncée		√	
Rougissement douloureux de la peau des mains et des pieds		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes/effets	Communiquez avec votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou pharmacien
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Augmentation du taux de créatine phosphokinase dans le sang, qui peut entraîner des douleurs musculaires, une faiblesse musculaire et des spasmes musculaires		√	
Ulcération de la bouche, inflammation des muqueuses	√		
Fréquents (*pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10*)			
Fièvre		√	
Problèmes des muscles cardiaques, y compris insuffisance cardiaque qui peut se présenter sous forme d'une nouvelle douleur dans la poitrine, d'un essoufflement, de fatigue, d'une enflure des jambes, des chevilles ou des pieds, ou de palpitations cardiaques		√	
Rares (*pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000*)			
Réaction allergique (hypersensibilité) qui peut se présenter sous forme de fièvre, de difficultés respiratoires, de rougeur ou de bouffées de chaleur ou d'éruption cutanée, de mal de cœur (nausées) et de vomissements		√	
Inconnu			
Syndrome de fuite capillaire dont les symptômes peuvent comprendre une enflure (œdème) soudaine des bras, des jambes et d'autres parties du corps, accompagnée ou non d'une chute soudaine de la tension artérielle		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu présenté lors de la prise de YONDELIS®, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

YONDELIS® doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Après reconstitution, la solution ne doit pas être conservée plus de 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C.

Le temps total écoulé entre la reconstitution initiale et la fin du traitement ne doit pas dépasser 30 heures.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - par la poste, à l'adresse suivante :
    Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 1908C
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet® Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour toute question ou préoccupation, ou pour obtenir la monographie complète du produit, consulter le site : www.valeopharma.com
ou contacter le fabricant, Valeo Pharma Inc., au : 1-514-694-0150 ou 1-855-694-0151.

Ce dépliant a été préparé par :
Valeo Pharma Inc.
Kirkland, Quebec H9H 4R9

Dernière révision : 28 mai 2020

Marques de commerce utilisées sous licence.