

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Yondelis 0,25 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 0,25 mg de trabectédine.

1 ml de solution reconstituée contient 0,05 mg de trabectédine.

Excipients :

Chaque flacon contient 2 mg de potassium et 0,1 g de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre blanche à blanche cassée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Yondelis est indiqué chez les patients atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. Les données d'efficacité ont principalement été obtenues chez des patients atteints de liposarcome et de léiomyosarcome.

Yondelis en association avec la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) est indiqué chez les patientes atteintes de cancer des ovaires récidivant sensible au platine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Yondelis doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié dans l'utilisation de chimiothérapies. Ce médicament ne doit être utilisé que par des cancérologues qualifiés ou d'autres professionnels de santé spécialisés dans l'administration des produits cytotoxiques.

Posologie

La dose recommandée pour le traitement du sarcome des tissus mous, est de 1,5 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse administrée sur une durée de 24 heures, toutes les trois semaines.

La dose recommandée de Yondelis pour le traitement du cancer des ovaires, est de 1,1 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse administrée sur une durée de 3 heures immédiatement après l'administration d'une dose de 30 mg/m² de DLP. Afin de minimiser le risque de réactions à la perfusion de DLP, la dose initiale est administrée à une vitesse ne dépassant pas 1 mg/minute. Si aucune réaction indésirable à la perfusion n'est observée, la perfusion de DLP peut être poursuivie sur une durée de 1 heure (Voir également le Résumé des caractéristiques du produit de la DLP pour des recommandations spécifiques relatives à l'administration).

Tous les patients doivent recevoir des corticostéroïdes par voie intraveineuse (ex. 20 mg de dexaméthasone) 30 minutes avant l'administration de DLP (cas de thérapie combinée) ou de Yondelis (en monothérapie) pour la prévention antiémétique, mais également parce que ce traitement semble avoir des effets hépatoprotecteurs. D'autres antiémétiques seront au besoin administrés.

Le traitement par Yondelis ne peut être utilisé que si les critères suivants sont remplis :

- Nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- Plaquettes $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Taux de bilirubine $\leq$ limite supérieure de la normale (LSN)
- Phosphatases alcalines $\leq 2,5$ fois la LSN (envisager un dosage des iso-enzymes hépatiques 5'-nucléotidase ou GGT, si l'augmentation peut être d'origine osseuse).
- Albumine ≥ 25 g/l.
- Alanine-aminotransférase (ALAT) et aspartate-aminotransférase (ASAT) $\leq 2,5$ fois la LSN
- Clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min (en cas de monothérapie), créatinine sérique $\leq 1,5$ mg/dl ($\leq 132,6$ $\mu\text{mol/l}$) ou clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min (en cas de thérapie combinée)
- Créatine-phosphokinase (CPK) $\leq 2,5$ fois la LSN
- Hémoglobine ≥ 9 g/dl.

Les mêmes critères doivent être remplis avant le retraitement. Dans le cas contraire, le traitement devra être différé pendant 3 semaines au maximum, jusqu'à ce que les critères soient remplis.

Les paramètres hématologiques, la bilirubine, les phosphatases alcalines, les transaminases et la CPK devront être à nouveau contrôlés une fois par semaine pendant les deux premiers cycles de traitement et au moins une fois entre les traitements lors des cycles ultérieurs.

La même dose devra être utilisée lors de tous les cycles à condition qu'aucun phénomène toxique de grade 3-4 ne soit rencontré et que le patient remplisse les critères de retraitement.

Ajustements posologiques pendant le traitement

Les patients doivent remplir les critères initiaux décrits ci-dessus avant le retraitement. La dose devra être réduite au niveau inférieur, en fonction du tableau 1 ci-dessous, pour les cycles ultérieurs si l'un des événements décrits ci-dessous survient à un moment quelconque entre les cycles :

- Neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ pendant plus de 5 jours ou associée à une fièvre ou une infection
- Thrombopénie $< 25.000/\text{mm}^3$
- Augmentation du taux de bilirubine au delà de la LSN et/ou du taux des phosphatases alcalines à plus de 2,5 fois la LSN
- Augmentation des transaminases (ASAT ou ALAT) à plus de 2,5 fois la LSN (en cas de monothérapie) ou $> 5 \times$ LSN (en cas de thérapie combinée), non corrigée le jour 21
- Toute autre réaction indésirable cotée 3 ou 4 (par exemple nausées, vomissements, fatigue).

Une fois la dose réduite en raison de phénomènes toxiques, il est déconseillé de l'augmenter lors des cycles ultérieurs. Si l'un de ces phénomènes toxiques se reproduit lors des cycles ultérieurs chez un patient qui tire un bienfait clinique du traitement, la dose peut être encore réduite (voir ci-dessous). Des facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être administrés en cas de toxicité hématologique selon les pratiques standards locales.

Tableau 1 Tableau d'adaptation posologique de Yondelis (en traitement unique du sarcome des tissus mous ou en association pour le traitement du cancer des ovaires) et de la DLP

	Sarcome des tissus mous	Cancer des ovaires	
	Yondelis	Yondelis	DLP
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 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Voir le RCP de la DLP pour des informations plus détaillées sur les adaptations posologiques de la DLP.

Dans le cas où des réductions supplémentaires de dose seraient nécessaires, l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Durée du traitement

Le nombre de cycles administrés n'était pas prédéfini dans les essais cliniques. Le traitement a été poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé. Yondelis a été administré pendant 6 cycles ou plus à 29,5 % et 52 % des patients traités respectivement en monothérapie ou en thérapie combinée, selon la dose et le schéma proposé. Les schémas en monothérapie et en thérapie combinée ont été respectivement utilisés pendant une durée maximale de 38 et 21 cycles. Aucune toxicité cumulative n'a été observée chez les patients traités par des cycles multiples.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la trabectédine n'ont pas été établies chez l'enfant. Ce médicament ne doit donc pas être utilisé chez les enfants et chez les adolescents jusqu'à ce que des données supplémentaires soient disponibles.

Patients âgés

Aucune étude n'a été spécifiquement réalisée chez les patients âgés. Globalement, 20 % des 1164 patients pris en compte dans l'analyse intégrée de tolérance des études cliniques en monothérapie, avaient plus de 65 ans. Sur les 333 patientes atteintes d'un cancer des ovaires et ayant reçu de la trabectédine en association à la DLP, 24 % avaient plus de 65 ans et plus et 6 % avaient plus de 75 ans. Aucun effet secondaire notable n'a été spécifiquement constaté dans cette population de patients. Il semble que l'âge n'affecte ni la clairance plasmatique ni le volume de distribution de la trabectédine. L'âge du patient ne constitue donc pas à lui seul un motif d'ajustement systématique de la dose.

Insuffisance hépatique

Le schéma thérapeutique proposé n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Il n'existe donc pas de données en faveur d'une réduction de la dose initiale en cas d'insuffisance hépatique. Il est néanmoins recommandé d'être particulièrement prudent et il peut être nécessaire d'ajuster la dose chez ces patients, l'exposition systémique pouvant probablement être augmentée ainsi que le risque de toxicité hépatique. Les patients présentant un taux élevé de bilirubine ne doivent pas être traités par Yondelis (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a inclus de patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min pour la monothérapie, et < 60 ml/min pour la thérapie combinée) ; en conséquence, il ne faut pas utiliser Yondelis chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique

4.4). Compte tenu des caractéristiques pharmacocinétiques de la trabectédine (voir rubrique 5.2), il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Mode d'administration

Il est vivement recommandé d'administrer le médicament par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant l'administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la trabectédine ou à l'un des excipients
- Infection concomitante grave ou non contrôlée
- Allaitement (voir rubrique 4.6)
- Association au vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.4)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Avant le début du traitement par Yondelis, les patients doivent remplir des critères spécifiques concernant la fonction hépatique.

L'exposition systémique à la trabectédine est probablement augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Le risque de toxicité hépatique peut donc être aggravé. Les patients souffrant d'atteintes hépatiques, telle une hépatite chronique, devront être étroitement surveillés. La dose devra être au besoin ajustée. Les patients dont le taux de bilirubine est augmenté ne doivent pas être traités par la trabectédine (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

La clairance de la créatinine doit être contrôlée avant et pendant le traitement. Les schémas thérapeutiques en monothérapie et en thérapie combinée avec Yondelis ne doivent pas être administrés si la clairance de la créatinine est respectivement inférieure à 30 ml/min et à 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

Neutropénie et thrombopénie

Une neutropénie et une thrombopénie de grade 3 ou 4 ont été très fréquemment signalées chez les patients traités par Yondelis. Une numération-formule sanguine incluant une numération plaquettaire doit être initialement réalisée, puis une fois par semaine pendant les deux premiers cycles, et enfin une fois entre les cycles (voir rubrique 4.2). Si une fièvre apparaît, il faut rapidement consulter un médecin. Un traitement symptomatique intensif devra alors être immédiatement entrepris.

Yondelis ne doit pas être administré à des patients dont les valeurs initiales du nombre de neutrophiles et de plaquettes sont respectivement inférieures à 1 500 cellules/mm³ et 100 000 cellules/mm³. Une diminution de la posologie est recommandée en cas de neutropénie sévère (NAN < 500 cellules/mm³) qui dure plus de 5 jours ou qui est associée à une fièvre ou une infection (voir rubrique 4.2).

Nausées et vomissements

Tous les patients doivent recevoir une prophylaxie antiémétique par corticostéroïdes (par ex. la dexaméthasone) (voir rubrique 4.2).

Rhabdomyolyse et augmentations sévères du taux de CPK (> 5 fois la LSN)

La trabectédine ne doit pas être administrée chez les patients ayant un taux de CPK supérieur à 2,5 fois la LSN (voir rubrique 4.2). Des cas de rhabdomyolyse s'accompagnant généralement d'une myélotoxicité, de perturbations graves de la fonction hépatique et/ou d'une insuffisance rénale ou d'une défaillance multiviscérale ont été peu fréquemment signalés. Le taux de CPK doit donc être étroitement surveillé chaque fois qu'un patient présente l'un de ces phénomènes toxiques ou encore une faiblesse ou des douleurs musculaires. Si une rhabdomyolyse apparaît, des mesures symptomatiques telles qu'hydratation par voie parentérale, alcalinisation des urines et dialyse, devront être mises en oeuvre. Le traitement par Yondelis devra être suspendu jusqu'à la récupération complète du patient.

Il faut être prudent lors de l'administration simultanée de trabectédine et de médicaments susceptibles de provoquer une rhabdomyolyse (par exemple les statines) car le risque de rhabdomyolyse peut s'aggraver.

Anomalies des tests fonctionnels hépatiques

Des augmentations aiguës et réversibles des taux d'aspartate-aminotransférase (ASAT) et d'alanine-aminotransférase (ALAT) ont été signalées chez la plupart des patients. Yondelis ne doit pas être utilisé chez les patients dont le taux de bilirubine est augmenté. Les augmentations des taux d'ASAT, d'ALAT et de phosphatases alcalines entre les cycles peuvent exiger une réduction de la dose (voir rubrique 4.2).

Réactions au site d'injection

Il est vivement recommandé d'administrer le médicament par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central (voir rubrique 4.2). Une réaction potentiellement sévère au site d'injection pourra être observée si la trabectédine est administrée dans une veine périphérique.

Une extravasation de trabectédine peut entraîner une nécrose tissulaire nécessitant un débridement. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas d'extravasation de trabectédine. Cette extravasation doit être prise en charge selon les pratiques locales en vigueur.

Autres

L'administration concomitante de Yondelis et d'inhibiteurs puissants de l'iso-enzyme CYP3A4 doit être évitée (voir rubrique 4.5). Si cela est impossible, les effets toxiques devront être étroitement surveillés et une réduction de la dose de trabectédine devra être envisagée.

Il faut être prudent lors de l'administration concomitante de trabectédine et de médicaments hépatotoxiques, car le risque d'hépatotoxicité peut s'aggraver.

L'utilisation simultanée de trabectédine et de phénytoïne peut réduire la résorption de la phénytoïne, conduisant à une exacerbation des convulsions. Il est déconseillé d'utiliser en même temps de la trabectédine et de la phénytoïne ou des vaccins vivants atténués ; la vaccination concomitante contre la fièvre jaune est formellement contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La prise d'alcool est à éviter pendant le traitement par la trabectédine (voir rubrique 4.5).

Les hommes fertiles et les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 mois après pour les femmes, qui doivent immédiatement prévenir le médecin traitant en cas de grossesse, et pendant 5 mois après le traitement pour les hommes (voir rubrique 4.6).

Ce médicament contient du potassium, à raison de moins de 1 mmol (39 mg) par flacon. Ce médicament est donc pratiquement sans potassium.

Voir également le Résumé des caractéristiques du produit de la DLP pour plus d'informations sur les mises en garde et précautions d'emploi.

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Effets d'autres substances sur la trabectédine

Il n'existe pas d'études d'interactions *in vivo*. La trabectédine étant essentiellement métabolisée par l'iso-enzyme CYP3A4, l'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de cette iso-enzyme (par exemple kétoconazole, fluconazole, ritonavir, clarithromycine ou aprépitant) pourrait diminuer le métabolisme de la trabectédine et augmenter ses concentrations. Si de tels traitements sont nécessaires en association, la toxicité devra être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4). De même, l'administration simultanée de trabectédine et d'inducteurs puissants de cette enzyme (par exemple rifampicine, phénobarbital, millepertuis) risque de diminuer l'exposition systémique à la trabectédine.

La consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement par la trabectédine en raison de l'hépatotoxicité du médicament (voir rubrique 4.4).

Les données précliniques montrent que la trabectédine est un substrat de la P-gp. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp, par exemple ciclosporine et vérapamil, risque de perturber la distribution de la trabectédine et/ou son élimination. La pertinence clinique de cette interaction (par exemple toxicité sur le SNC) n'est pas établie. Il faut être prudent dans ces situations.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques suffisantes concernant l'utilisation pendant la grossesse. Toutefois, compte tenu du mécanisme d'action connu du médicament, l'administration de trabectédine à une femme enceinte peut provoquer de graves anomalies congénitales. La trabectédine ne doit pas être utilisée à moins d'une nécessité absolue. Si le médicament est utilisé pendant la grossesse, la patiente devra être informée des risques potentiels pour le fœtus (voir rubrique 5.3) et assurer une surveillance étroite. Si la trabectédine est utilisée en fin de grossesse, les effets indésirables potentiels devront être étroitement surveillés chez le nouveau-né.

Allaitement

On ignore si la trabectédine est excrétée dans le lait humain. L'excrétion de la trabectédine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement et pendant les 3 mois suivant le traitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les hommes fertiles et les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 mois après pour les femmes, qui doivent immédiatement prévenir le médecin traitant en cas de grossesse (voir rubrique 5.3), et pendant 5 mois après le traitement pour les hommes (voir rubrique 4.4).

La trabectédine peut avoir des effets génotoxiques. Avant traitement, les patients de sexe masculin doivent se renseigner sur les possibilités de conservation du sperme car le traitement par Yondelis peut provoquer une stérilité irréversible. En cas de grossesse survenant pendant le traitement, une consultation génétique devra être envisagée. Une telle consultation est également recommandée pour les patients qui souhaitent avoir des enfants après le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, une fatigue et/ou une asthénie ont été signalées chez des patients traités par la trabectédine. Les patients qui éprouvent de tels phénomènes pendant le traitement ne doivent ni conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Sauf mention contraire, le profil de tolérance de Yondelis décrit ci-après a été établi sur la base de l'évaluation dans le cadre d'essais cliniques de patients traités selon le schéma thérapeutique recommandé pour les deux indications.

Des réactions indésirables de divers degrés sont prévisibles chez la plupart des patients traités par Yondelis (91 % en monothérapie et 99 % en thérapie combinée). Des effets indésirables graves de grade 3 ou 4 sont prévisibles chez moins d'un tiers des patients (10 % en monothérapie et 25 % en thérapie combinée). Les effets indésirables les plus fréquents, indépendamment de leur degré de sévérité, étaient la neutropénie, les nausées, les vomissements, l'augmentation des taux d'ASAT/ALAT, l'anémie, la fatigue, la thrombopénie, l'anorexie et la diarrhée.

Des réactions indésirables mortelles sont survenues chez 1,9 % et 0,9 % des patients traités respectivement en monothérapie et en thérapie combinée. Ces décès résultaient souvent d'un ensemble d'anomalies, incluant pancytopenie, neutropénie fébrile, parfois accompagnée d'une septicémie, atteinte hépatique, insuffisance rénale ou défaillance multiviscérale et rhabdomyolyse.

Effets indésirables

La classification de la fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est la suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$).

Le tableau ci-dessous indique les réactions indésirables signalées chez au moins 1 % des patients traités selon le schéma thérapeutique recommandé pour le sarcome des tissus mous (1,5 mg/m², perfusion de 24 heures toutes les 3 semaines). Ces effets sont classés par appareil conformément au système standard MedDRA. Les fréquences ont été établies sur la base des réactions indésirables et des paramètres biologiques. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organes	Réactions indésirables signalées dans les essais cliniques chez au moins 1 % des patients traités par le schéma recommandé (1,5 mg/m ² , en perfusion de 24 heures, toutes les 3 semaines)
Investigations	Très fréquent Augmentation du taux sanguin de créatine-phosphokinase* (Grade 3-4 = 4 %), augmentation du taux sanguin de créatinine*, diminution du taux sanguin d'albumine* Fréquent Perte de poids
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Neutropénie* (Grade 3 = 26 %, Grade 4 = 24 %), thrombopénie* (Grade 3 = 11 %, Grade 4 = 2 %), anémie* (Grade 3 = 10 %, Grade 4 = 3 %), leucopénie* Fréquent Neutropénie fébrile
Affections du système nerveux	Très fréquent Céphalées Fréquent Neuropathie sensitive périphérique, dysgueusie, sensations vertigineuses, paresthésies
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent Dyspnée (Grade 3-4 = 2 %), toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Vomissements (Grade 3-4 = 6,5 %), nausées (Grade 3-4 = 6 %), constipation (Grade 3-4 < 1 %) Fréquent Diarrhée (Grade 3-4 < 1 %), stomatite (Grade 3-4 < 1 %), douleur abdominale, dyspepsie, douleur épigastrique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent Myalgies, arthralgies, lombalgies
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent Anorexie (Grade 3-4 < 1 %) Fréquent Déshydratation, diminution de l'appétit, hypokaliémie
Infections et infestations	Fréquent Infection
Affections vasculaires	Fréquent Hypotension, flush
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fatigue (Grade 3-4 = 9 %), asthénie (Grade 3-4 = 1 %) Fréquent Fièvre, œdèmes, œdèmes périphériques, réaction au site d'injection
Affections hépatobiliaires	Très fréquent Hyperbilirubinémie * (Grade 3 = 1 %), augmentation du taux d'alanine-aminotransférase * (Grade 3 = 38 %, Grade 4 = 3 %), augmentation du taux d'aspartate-aminotransférase* (Grade 3 = 44 %, Grade 4 = 7 %), augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines*, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase*.

Classe de système d'organes	Réactions indésirables signalées dans les essais cliniques chez au moins 1 % des patients traités par le schéma recommandé (1,5 mg/m ² , en perfusion de 24 heures, toutes les 3 semaines)
Affections psychiatriques	Fréquent Insomnie

*Obtenus à partir des données biologiques

Le tableau ci-dessous indique la fréquence et la gravité des effets indésirables jugées comme étant possiblement liées au médicament à l'étude et rapportées chez $\geq 5\%$ des patientes atteintes du cancer des ovaires, randomisées au cours de l'étude pivot ET743-OVA-301 pour recevoir soit Yondelis à 1,1 mg/m² et de la DLP à 30 mg/m² soit de la DLP à 50 mg/m². Les fréquences ont été établies sur la base des effets indésirables et des paramètres biologiques. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables rapportés chez $\geq 5\%$ des patientes au cours de l'essai clinique ET743-OVA-301								
Classe de système d'organe	Fréquence	Événement	Yondelis + DLP n = 333			DLP n = 330		
			Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Investigations	Fréquent	Augmentation des taux sanguins de créatinine phosphokinase*	22,0	0,9	0,9	13,7		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie*	91,6	29,7	42,3	73,5	19,7	9,8
		Leucopénie*	94,9	44,7	17,7	81,8	16,0	4,0
		Anémie*	94,9	12,9	5,7	82,1	6,2	2,2
		Thrombopénie*	63,7	12,3	10,8	27,4	2,5	1,8
	Fréquent	Neutropénie fébrile*	6,9	4,5	2,4	2,1	1,8	0,3
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée	6,6	0,3		2,4		
		Dysgueusie	5,4	0,3		2,7		
Affections respiratoires	Fréquent	Dyspnée	6,6	0,3		3,3	0,3	0,3
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausée	70,9	8,7		37,6	2,4	
		Vomissements	51,7	9,9	0,3	23,9	2,1	
		Constipation	20,4	0,9		15,5	0,3	
		Stomatite	19,2	0,9		31,2	4,8	0,3
		Diarrhée	17,1	2,1		10	1,2	
	Fréquent	Douleur abdominale	9,3	0,6		7	0,9	
		Dyspepsie	7,5	0,3		6,1	0,6	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Érythrodysesthésie palmoplantaire	24	3,9		53,6	18,5	1,2
		Alopécie	12			13,3	0,3	
	Fréquent	Éruption cutanée	8,1			16,1	0,9	
		Hyperpigmentation cutanée	5,4			7		

Effets indésirables rapportés chez ≥ 5 % des patientes au cours de l'essai clinique ET743-OVA-301								
Classe de système d'organe	Fréquence	Événement	Yondelis + DLP n = 333			DLP n = 330		
			Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Anorexie	28,8	2,1		20	1,5	
	Fréquent	Hypokaliémie	6,3	2,1		2,1		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	42,3	5,7	0,3	29,7	2,4	0,3
		Asthénie	15,3	1,2		9,1	0,3	
		Inflammation des muqueuses	11,4	2,1		18,8	5,8	
		Pyrexie	10,2	0,9		4,5	0,3	
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Hyperbilirubinémie*	(25,2)	(0,3)		(12,9)	(0,3)	
		Augmentation de l'alanine aminotransférase*	96,1	45,6	4,5	36,0	2,2	
		Augmentation de l'aspartate aminotransférase*	89,5	12,0	1,8	42,6	1,2	0,3
		Augmentation des taux sanguins d'alkaline phosphatase*	61,3	1,5		41,8	1,2	

* Obtenus à partir des données biologiques

Les effets suivants ont été rapportés à une fréquence inférieure à 5 % dans le groupe de traitement combiné mais sont mentionnés ci-dessous en raison de leur pertinence clinique : infection neutropénique (< 1 %), septicémie neutropénique (< 1 %), pancytopénie (1,8 %), insuffisance médullaire (1,5 %), granulocytopénie (1,5 %), déshydratation, insomnie, neuropathie sensitive périphérique, syncope, dysfonction ventriculaire gauche (< 1 %), embolie pulmonaire (1,2 %), œdème pulmonaire (< 1 %), toux, hépatotoxicité (< 1 %), augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation de la bilirubine conjuguée, douleurs musculosquelettiques, myalgie, augmentation de la créatininémie, œdème/œdème périphérique, réactions au site du cathéter.

Dans le groupe traité par Yondelis + DLP, les patientes non caucasiennes (principalement asiatiques) présentaient une fréquence d'effets indésirables de grade 3 ou 4 et d'effets indésirables graves plus élevée que les patientes caucasiennes (respectivement 96 % *versus* 87 % et 44 % *versus* 23 % tous grades confondus). Les principales différences observées concernaient la neutropénie (93 % *versus* 66 %), l'anémie (37 % *versus* 14 %) et la thrombopénie (41 % *versus* 19 %). Toutefois, les nombres de complications cliniques liées à une toxicité hématologique telles que les infections ou saignements graves, ou les complications fatales ou entraînant l'arrêt du traitement, étaient similaires dans les deux sous-groupes.

Effets indésirables les plus fréquents

Affections hématologiques et du système lymphatique

Neutropénie : La neutropénie a représenté la toxicité hématologique la plus fréquente. L'évolution de la neutropénie était prévisible (apparition et disparition rapides) et la neutropénie ne s'accompagnait que rarement d'une fièvre ou d'une infection. Les taux les plus bas de neutrophiles se sont produits à une médiane de 15 jours et sont retournés à la normale en une semaine. L'analyse par cycle réalisée chez les patients traités en monothérapie a montré une neutropénie de grade 3 et 4 lors d'environ respectivement 19 % et 8 % des cycles. Dans cette population, une neutropénie fébrile a été enregistrée chez 2 % des patients et lors de moins de 1 % des cycles.

Thrombopénie : Des phénomènes hémorragiques liés à une thrombopénie ont été rapportés chez moins de 1 % des patients traités en monothérapie. L'analyse par cycle réalisée chez ces patients a montré qu'une thrombopénie de grade 3 et 4 survenait respectivement lors d'environ 3 % et moins de 1 % des cycles.

Anémie : Une anémie est apparue chez 93 % et 94 % des patients respectivement traités en monothérapie et en thérapie combinée ; respectivement 46 % et 35 % des patients étant déjà anémiques initialement. L'analyse par cycle réalisée chez les patients traités en monothérapie a montré une anémie de grade 3 et 4 lors d'environ 3 % et 1 % des cycles, respectivement.

Affections hépatobiliaires

Augmentation des taux d'ASAT/ALAT : Le pic est apparu après un délai médian de 5 jours pour l'ASAT comme pour l'ALAT. La plupart des anomalies sont revenues au grade 1 ou ont disparu le jour 14-15 (voir rubrique 4.4). L'analyse par cycle réalisée chez les patients traités en monothérapie a montré des augmentations des taux d'ASAT et d'ALAT de grade 3 lors de respectivement 12 % et 20 % des cycles. Des augmentations de grade 4 des taux d'ASAT et d'ALAT ont été observées lors de respectivement, 1 % et 2 % des cycles. Le plus souvent, les augmentations des transaminases se sont améliorées (c'est-à-dire retour au grade 1 ou aux valeurs enregistrées avant le traitement) dans un délai de 15 jours et les délais de récupération n'ont dépassé 25 jours que dans moins de 2 % des cycles. L'augmentation des taux d'ALAT et d'ASAT n'était pas cumulative mais avait au contraire tendance à s'atténuer au fil du temps.

Hyperbilirubinémie : Le taux de bilirubine a atteint son maximum au bout d'environ une semaine et s'est corrigé environ deux semaines après l'apparition de l'hyperbilirubinémie.

Des résultats de tests fonctionnels hépatiques prédictifs d'une toxicité sévère (satisfaisant les critères de la règle de Hy Zimmerman) et des manifestations cliniques de toxicité hépatique grave ont été peu fréquents, avec une incidence des divers signes et symptômes (notamment ictère, hépatomégalie ou douleur hépatique) inférieure à 1 %. Moins de 1 % des patients des deux schémas thérapeutiques sont décédés dans un tableau de toxicité hépatique.

Autres effets indésirables

Augmentations des taux de CPK et rhabdomyolyse : Des augmentations du taux de CPK, de tout degré, ont été observées chez 23 à 26 % des patients des deux schémas thérapeutiques. Chez moins de 1 % des patients, ces augmentations s'accompagnaient d'une rhabdomyolyse.

Alopécie : Une alopécie a été signalée chez environ 3 % des patients traités en monothérapie ; elle était le plus souvent de grade 1.

Expérience post-commercialisation

Quelques cas d'extravasation de trabectedine, suivie de *nécrose tissulaire* nécessitant un débridement, ont été rapportés au cours de la surveillance post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

Les effets d'un surdosage en trabectédine sont mal connus. Les principaux phénomènes toxiques prévisibles concernent l'appareil gastro-intestinal, la moelle osseuse (myélosuppression) et le foie (toxicité hépatique). Pour l'instant, il n'existe pas d'antidote spécifique de la trabectédine. En cas de surdosage, il faut étroitement surveiller le patient et, au besoin, mettre en œuvre un traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique, code ATC : L01CX01.

Mécanisme d'action

La trabectédine se lie au petit sillon de l'ADN inclinant ainsi l'hélice vers le grand sillon. Cette fixation à l'ADN déclenche une cascade d'événements qui affectent plusieurs facteurs de transcription, des protéines fixant l'ADN et les voies de réparation de l'ADN, perturbant ainsi le cycle cellulaire. Il est établi que la trabectédine exerce des effets antiprolifératifs *in vitro* et *in vivo* vis-à-vis de diverses lignées cellulaires tumorales humaines et tumeurs expérimentales, notamment des tumeurs malignes telles que sarcome, cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules, cancer de l'ovaire et mélanome.

Efficacité clinique

Les données relatives à l'efficacité et à la tolérance de la trabectédine dans le sarcome des tissus mous sont issues d'un essai randomisé ayant inclus des patients souffrant de liposarcome ou de léiomyosarcome localement évolué ou métastaté et dont la maladie avait progressé ou rechuté après traitement par au moins des anthracyclines et de l'ifosfamide. Dans cet essai, la trabectédine a été administrée à raison de 1,5 mg/m² en perfusion intraveineuse de 24 heures toutes les trois semaines, ou à raison de 0,58 mg/m² en perfusion intraveineuse hebdomadaire de 3 heures pendant 3 semaines d'un cycle de 4 semaines. L'analyse finale du délai de progression (TTP), analyse spécifiée par le protocole, a montré une réduction de 26,6 % du risque relatif de progression chez les patients traités par une perfusion intraveineuse de 24 heures toutes les trois semaines [*Risque Relatif/Hazard Ratio (HR)* = 0,734, IC 0,554-0,974]. Les valeurs médianes du délai de progression étaient de 3,7 mois (IC : 2,1-5,4 mois) dans le groupe traité par une perfusion intraveineuse de 24 heures toutes les trois semaines et de 2,3 mois (IC : 2,0-3,5 mois) dans l'autre groupe (p=0,0302). Aucune différence significative n'a été constatée du point de vue de la survie globale. Sous traitement par une perfusion de 24 heures toutes les 3 semaines, la médiane de la survie globale a été de 13,9 mois (IC : 12,5-18,6) et 60,2 % des patients étaient en vie au bout d'un an (IC : 52,0-68,5 %).

D'autres données relatives à l'efficacité proviennent de 3 essais de phase II menés sans traitement de référence, sur des populations similaires traitées selon le même schéma. Ces essais ont porté sur un effectif global de 100 patients souffrant de liposarcome et de léiomyosarcome et 83 patients souffrant d'autres types de sarcome.

L'efficacité de l'association Yondelis/DLP dans la récurrence du cancer des ovaires s'appuie sur l'étude ET743-OVA-301, une étude de phase 3, randomisée, sur 672 patientes ayant reçu soit de la trabectédine (1,1 mg/m²) et de la DLP (30 mg/m²) toutes les 3 semaines soit de la DLP (50 mg/m²) toutes les 4 semaines. L'analyse primaire de la survie sans progression (SSP) a été réalisée sur 645 patientes dont la maladie était évaluable et qui avaient bénéficié d'une évaluation radiologique indépendante. Le groupe de traitement avec l'association a obtenu une diminution de 21 % du risque de progression de la maladie par rapport au groupe de traitement par DLP seule (HR = 0,79, IC : 0,65-0,96, p=0,0190). Les analyses secondaires de la SSP et le taux de réponse ont également montré un bénéfice dans le groupe de traitement associé. Les résultats des analyses principales de l'efficacité sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Analyses d'efficacité de l'étude ET743-OVA-301

	Yondelis+DLP	DLP	Risque relatif	valeur de <i>p</i>
Survie sans progression				
Évaluation radiologique indépendante, maladie évaluable *	n = 328	n = 317		
SSP médiane (IC 95 %) (mois)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
Taux de SSP à 12 mois (IC 95 %) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Évaluation oncologique indépendante ensemble des patientes randomisées	n = 336	n = 335		
SSP médiane (IC 95 %) (mois)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Survie globale (analyse intérimaire – n = 419 événements, 38 % groupe censuré)				
Ensemble des patientes randomisées	n = 337	n = 335		
SG médiane (IC 95 %) (mois)	22,4 (19,4-25,1)	19,5 (17,4-22,1)	0,85 (0,70-1,03)	0,0920 ^a
Taux de réponse global				
Évaluation radiologique indépendante, Ensemble des patientes randomisées	n = 337	n = 335		
TRG (Taux de réponse global) (IC 95 %) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^b

* Analyse principale de l'efficacité

^a Test du log-rank

^b Test de Fisher

Sur la base d'une évaluation oncologique indépendante, les patientes ayant un intervalle sans traitement à base de platine (ISP) < 6 mois (35 % dans le groupe Yondelis+DLP et 37 % dans le groupe DLP), présentaient des SSP similaires, les deux groupes ayant une SSP médiane de 3,7 mois (HR = 0,89, IC : 0,67-1,20). Chez les patientes dont l'ISP était ≥ 6 mois (65 % dans le groupe Yondelis+DLP et 63 % dans le groupe DLP), la SSP médiane était de 9,7 mois dans le groupe Yondelis+DLP par rapport à 7,2 mois dans le groupe DLP seule (HR = 0,66, IC : 0,52-0,85).

Lors de l'analyse intérimaire, l'effet de l'association Yondelis+DLP sur la survie globale a été plus marquée chez les patientes dont l'ISP était ≥ 6 mois (27,0 vs. 24,3 mois, HR = 0,82, IC : 0,63-1,06) que chez celles dont l'ISP était < 6 mois (14,2 vs. 12,4 mois, HR = 0,90, IC : 0,68-1,20).

Lors des analyses multivariées comportant l'ISP, l'effet du traitement a été statistiquement en faveur de l'association Yondelis+DLP [SSP, *p* = 0,0157 ; SG (survie globale), *p* = 0,0407].

Il n'y a aucune donnée disponible comparant Yondelis+DLP à un traitement à base de platine chez des patientes sensibles au platine.

Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les groupes de traitement lors des évaluations globales de qualité de vie.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée à ce médicament. Cela signifie qu'il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes de Yondelis dans le sarcome des tissus mous à cause de la rareté de cette maladie.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible et ce RCP sera mis à jour, si nécessaire..

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration intraveineuse sous la forme d'une perfusion à débit constant, l'exposition systémique est proportionnelle à la dose, jusqu'à 1,8 mg/m² inclus. Le profil pharmacocinétique de la trabectédine est conforme à un modèle de distribution à compartiments multiples.

Après administration intraveineuse, le volume apparent de distribution de la trabectédine est important, en accord avec sa large distribution tissulaire et son taux de liaison aux protéines élevé (94 à 98 % de la trabectédine contenue dans le plasma sont liés aux protéines). Chez l'homme, le volume de distribution de la trabectédine à l'état d'équilibre dépasse 5000 l.

L'iso-enzyme 3A4 du cytochrome P450 est la principale responsable du métabolisme oxydatif de la trabectédine aux concentrations atteintes en clinique. D'autres enzymes du système du cytochrome P450 peuvent contribuer au métabolisme. La trabectédine ne provoque ni induction ni inhibition des iso-enzymes majeures du système du cytochrome P450.

Chez l'homme, l'élimination rénale de la trabectédine inchangée est faible (moins de 1 %). La demi-vie terminale est longue (durée de la phase d'élimination terminale dans la population : 180 heures). Après l'administration d'une dose de trabectédine radiomarquée chez des patients cancéreux, la récupération fécale moyenne (ET) de la radioactivité totale est de 58 % (17 %) et la récupération urinaire moyenne (ET) de 5,8 % (1,73 %). D'après l'estimation de la clairance plasmatique de la trabectédine (30,9 l/h) et du rapport sang/plasma (0,89) dans la population, la clairance de la trabectédine dans le sang complet est d'environ 35 l/h, valeur proche de la moitié du débit sanguin hépatique humain. Le rapport d'extraction de la trabectédine peut donc être considéré comme modéré. D'après l'estimation de population, la variabilité interindividuelle de la clairance plasmatique de la trabectédine est de 49 % et la variabilité intra-individuelle de 28 %.

Une analyse pharmacocinétique de population montre que lors d'une administration en association avec la DLP, la clairance plasmatique de la trabectédine diminue de 31 % ; la pharmacocinétique plasmatique de la DLP n'étant pas affectée par l'administration concomitante de trabectédine.

Populations particulières de patients

Une analyse pharmacocinétique de population montre que ni l'âge (entre 19 et 83 ans) ni le sexe, le poids corporel total (fourchette de 36 à 148 kg) ou la surface corporelle totale (fourchette de 0,9 à 2,8 m²) n'affectent la clairance plasmatique de la trabectédine. Une analyse réalisée sur un nombre limité de patients montre que la race et l'origine ethnique ne devraient pas avoir d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de la trabectédine.

Insuffisance rénale

Chez les patients inclus dans les études cliniques, la fonction rénale n'a pas affecté les paramètres pharmacocinétiques du médicament, quand la clairance de la créatinine était $\geq 30,3$ ml/min. Il n'existe pas de données concernant des patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30,3 ml/min. Après l'administration d'une dose unique de ¹⁴C-trabectédine, le pourcentage de la radioactivité totale retrouvé dans les urines est faible (moins de 9 % chez l'ensemble des patients étudiés), ce qui permet de conclure qu'une insuffisance rénale n'a que peu d'influence sur l'élimination de la trabectédine ou de ses métabolites.

Insuffisance hépatique

Même si l'analyse de population n'a pas montré de relation entre les concentrations sériques des enzymes hépatiques et la clairance plasmatique de la trabectédine, l'exposition systémique à la

trabectédine risque d'augmenter en cas d'insuffisance hépatique ; une étroite surveillance de l'éventuelle toxicité induite par la trabectédine devra donc être réalisée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques indiquent que la trabectédine n'a que des effets limités sur l'appareil cardiovasculaire, l'appareil respiratoire ou le système nerveux central, à des expositions inférieures aux AUC atteintes en clinique.

Les effets de la trabectédine sur les fonctions cardiovasculaire et respiratoire ont été étudiés *in vivo* (chez des singes *Cynomolgus* anesthésiés). Les expérimentateurs ont opté pour une perfusion d'une heure, afin d'atteindre des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) comparables à celles observées en clinique. Les concentrations plasmatiques de trabectédine obtenues ont été de $10,6 \pm 5,4$ (C_{max}), c'est-à-dire plus élevées que celles atteintes chez des patients après la perfusion de $1\,500\,\mu\text{g}/\text{m}^2$ pendant 24 heures (C_{max} de $1,8 \pm 1,1\,\text{ng}/\text{ml}$) et comparables à celles atteintes après l'administration de la même dose en perfusion de 3 heures (C_{max} de $10,8 \pm 3,7\,\text{ng}/\text{ml}$).

Les principaux effets toxiques de la trabectédine sont la myélosuppression et la toxicité hépatique. Les anomalies constatées étaient les suivantes : toxicité hématopoïétique (leucopénie sévère, anémie et déplétion lymphoïde et médullaire), augmentation des paramètres de la fonction hépatique, dégénérescence hépatocellulaire, nécrose de l'épithélium intestinal et réactions locales sévères au site d'injection. Des études de la toxicité de cycles répétés menées chez le singe ont montré des lésions toxiques rénales. Ces anomalies étaient secondaires à une réaction locale sévère au site d'administration ; il n'est donc pas certain que la trabectédine en soit responsable. Il faut néanmoins être prudent lors de l'interprétation de ces anomalies rénales et il est impossible d'exclure une néphrotoxicité du traitement.

La trabectédine est génotoxique aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Il n'existe pas d'études de cancérogénicité menées sur une longue durée.

Il n'existe pas d'études concernant les effets de la trabectédine sur la fertilité mais les études de la toxicité de doses répétées ont montré des anomalies histopathologiques limitées dans les gonades. Compte tenu de la nature du produit (cytotoxique et mutagène), un effet sur la reproduction est probable.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose.

Dihydrogénophosphate de potassium.

Acide phosphorique (pour l'ajustement du pH).

Hydroxyde de potassium (pour l'ajustement du pH).

6.2 Incompatibilités

Yondelis ne doit être ni mélangé ni dilué avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts : 36 mois.

Après reconstitution, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 30 heures jusqu'à 25°C.

Pour des raisons d'ordre microbiologique, la solution reconstituée doit être diluée et utilisée immédiatement. Dans le cas contraire, c'est l'utilisateur qui est responsable des délais et modalités de conservation avant l'emploi du produit reconstitué, délais qui ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Après dilution, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 30 heures jusqu'à 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué et dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Yondelis est présenté dans un flacon en verre incolore de type I muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle, recouvert d'une capsule *flip-off* en aluminium.

Chaque flacon contient 0,25 mg de trabectédine.

Chaque emballage en carton contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de la perfusion intraveineuse

Il faut bien respecter l'asepsie. Yondelis doit être reconstitué et encore dilué avant la perfusion. En cas d'association, la ligne intraveineuse doit être adéquatement rincée avec une solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %) après administration de DLP et avant administration de Yondelis.

L'utilisation de tout diluant autre qu'une solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %) peut entraîner une précipitation de la DLP. (Voir également le Résumé des caractéristiques du produit de la DLP pour des précautions particulières de manipulation).

Chaque flacon contenant 0,25 mg de trabectédine est reconstitué avec 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables. La solution obtenue a une concentration de 0,05 mg/ml et est réservée à un usage unique.

Instructions pour la reconstitution

Utiliser une seringue pour injecter 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon. Agiter le flacon jusqu'à dissolution complète. Une fois reconstituée, la solution est limpide, incolore ou légèrement jaunâtre et ne contient pratiquement pas de particules visibles.

Cette solution reconstituée contient 0,05 mg/ml de trabectédine. Elle nécessite une dilution supplémentaire et est réservée à un usage unique.

Instructions pour la dilution

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

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

Si l'administration doit se faire au moyen d'un cathéter veineux central, prélever la quantité appropriée de solution reconstituée dans le flacon et l'ajouter à une poche de perfusion contenant au moins 50 ml de diluant [solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %)], la concentration de trabectédine dans la solution à perfuser étant $\leq 0,030$ mg/ml.

S'il est impossible d'utiliser un abord veineux central et que l'on soit contraint de recourir à une veine périphérique, ajouter la solution reconstituée à une poche de perfusion contenant au moins 1 000 ml de diluant [solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %)].

Avant d'administrer des solutions parentérales, il faut les examiner à la recherche de particules. La perfusion doit être administrée immédiatement après sa préparation.

Instructions pour la manipulation et l'élimination

Yondelis est un anticancéreux cytotoxique et doit donc être manipulé avec prudence, comme les autres produits potentiellement toxiques. Respecter les procédures adéquates pour la manipulation et l'élimination des produits cytotoxiques. Le personnel doit être dûment formé à l'emploi des techniques de reconstitution et de dilution du médicament et doit porter des vêtements protecteurs, notamment masque, lunettes et gants pendant la reconstitution et la dilution. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ce médicament.

En cas de projection accidentelle sur la peau, les yeux ou les muqueuses, rincer immédiatement à grande eau.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences en vigueur à propos des médicaments cytotoxiques.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Yondelis et les flacons en verre de type I, les poches et tubulures en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyéthylène (PE), les réservoirs en polyisoprène et les systèmes implantables d'accès vasculaire en titane.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Espagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/417/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

17 septembre 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Yondelis 1 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1 mg de trabectédine.

1 ml de solution reconstituée contient 0,05 mg de trabectédine.

Excipients :

Chaque flacon contient 8 mg de potassium et 0,4 g de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre blanche à blanche cassée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Yondelis est indiqué chez les patients atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. Les données d'efficacité ont principalement été obtenues chez des patients atteints de liposarcome et de léiomyosarcome.

Yondelis en association avec la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) est indiqué chez les patientes atteintes de cancer des ovaires récidivant sensible au platine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Yondelis doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié dans l'utilisation de chimiothérapies. Ce médicament ne doit être utilisé que par des oncologues qualifiés ou d'autres professionnels de santé spécialisés dans l'administration des produits cytotoxiques.

Posologie

La dose recommandée pour le traitement du sarcome des tissus mous est de 1,5 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse administrée sur une durée de 24 heures, toutes les trois semaines.

La dose recommandée de Yondelis pour le traitement du cancer des ovaires, est de 1,1 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse administrée sur une durée de 3 heures immédiatement après l'administration d'une dose de 30 mg/m² de DLP. Afin de minimiser le risque de réactions à la perfusion de DLP, la dose initiale est administrée à une vitesse ne dépassant pas 1 mg/minute. Si aucune réaction indésirable à la perfusion n'est observée, la perfusion de DLP peut être poursuivie sur une durée de 1 heure (Voir également le Résumé des caractéristiques du produit de la DLP pour des recommandations spécifiques relatives à l'administration).

Tous les patients doivent recevoir des corticostéroïdes par voie intraveineuse (ex. 20 mg de dexaméthasone) 30 minutes avant l'administration de DLP (cas de thérapie combinée) ou de Yondelis (en monothérapie) pour la prévention antiémétique, mais également parce que ce traitement semble avoir des effets hépatoprotecteurs. D'autres antiémétiques seront au besoin administrés.

Le traitement par Yondelis ne peut être utilisé que si les critères suivants sont remplis :

- Nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- Plaquettes $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Taux de bilirubine $\leq$ limite supérieure de la normale (LSN)
- Phosphatases alcalines $\leq 2,5$ fois la LSN (envisager un dosage des iso-enzymes hépatiques 5'-nucléotidase ou GGT, si l'augmentation peut être d'origine osseuse).
- Albumine ≥ 25 g/l.
- Alanine-aminotransférase (ALAT) et aspartate-aminotransférase (ASAT) $\leq 2,5$ fois la LSN
- Clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min (en cas de monothérapie), créatinine sérique $\leq 1,5$ mg/dl ($\leq 132,6$ $\mu\text{mol/l}$) ou clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min (en cas de thérapie combinée)
- Créatine-phosphokinase (CPK) $\leq 2,5$ fois la LSN
- Hémoglobine ≥ 9 g/dl.

Les mêmes critères doivent être remplis avant le retraitement. Dans le cas contraire, le traitement devra être différé pendant 3 semaines au maximum, jusqu'à ce que les critères soient remplis.

Les paramètres hématologiques, la bilirubine, les phosphatases alcalines, les transaminases et la CPK devront être à nouveau contrôlés une fois par semaine pendant les deux premiers cycles de traitement et au moins une fois entre les traitements lors des cycles ultérieurs.

La même dose devra être utilisée lors de tous les cycles à condition qu'aucun phénomène toxique de grade 3-4 ne soit rencontré et que le patient remplisse les critères de retraitement.

Ajustements posologiques pendant le traitement

Les patients doivent remplir les critères initiaux décrits ci-dessus avant le retraitement. La dose devra être réduite au niveau inférieur, en fonction du tableau 1 ci-dessous, pour les cycles ultérieurs si l'un des événements décrits ci-dessous survient à un moment quelconque entre les cycles :

- Neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ pendant plus de 5 jours ou associée à une fièvre ou une infection
- Thrombopénie $< 25.000/\text{mm}^3$
- Augmentation du taux de bilirubine au delà de la LSN et/ou du taux des phosphatases alcalines à plus de 2,5 fois la LSN
- Augmentation des transaminases (ASAT ou ALAT) à plus de 2,5 fois la LSN (en cas de monothérapie) ou $> 5 \times$ LSN (en cas de thérapie combinée), non corrigée le jour 21
- Toute autre réaction indésirable cotée 3 ou 4 (par exemple nausées, vomissements, fatigue).

Une fois la dose réduite en raison de phénomènes toxiques, il est déconseillé de l'augmenter lors des cycles ultérieurs. Si l'un de ces phénomènes toxiques se reproduit lors des cycles ultérieurs chez un patient qui tire un bienfait clinique du traitement, la dose peut être encore réduite (voir ci-dessous). Des facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être administrés en cas de toxicité hématologique selon les pratiques standards locales.

Tableau 1 Tableau d'adaptation posologique de Yondelis (en traitement unique du sarcome des tissus mous ou en association pour le traitement du cancer des ovaires) et de la DLP

	Sarcome des tissus mous	Cancer des ovaires	
	Yondelis	Yondelis	DLP
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 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Voir le RCP de la DLP pour des informations plus détaillées sur les adaptations posologiques de la DLP.

Dans le cas où des réductions supplémentaires de dose seraient nécessaires, l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Durée du traitement

Le nombre de cycles administrés n'était pas prédéfini dans les essais cliniques. Le traitement a été poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé. Yondelis a été administré pendant 6 cycles ou plus à 29,5 % et 52 % des patients traités respectivement en monothérapie ou en thérapie combinée, selon la dose et le schéma proposé. Les schémas en monothérapie et en thérapie combinée ont été respectivement utilisés pendant une durée maximale de 38 et 21 cycles. Aucune toxicité cumulative n'a été observée chez les patients traités par des cycles multiples.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la trabectédine n'ont pas été établies chez l'enfant. Ce médicament ne doit donc pas être utilisé chez les enfants et chez les adolescents jusqu'à ce que des données supplémentaires soient disponibles.

Patients âgés

Aucune étude n'a été spécifiquement réalisée chez les patients âgés. Globalement, 20 % des 1164 patients pris en compte dans l'analyse intégrée de tolérance des études cliniques en monothérapie, avaient plus de 65 ans. Sur les 333 patientes atteintes d'un cancer des ovaires et ayant reçu de la trabectédine en association à la DLP, 24 % avaient plus de 65 ans et plus et 6 % avaient plus de 75 ans. Aucun effet secondaire notable n'a été spécifiquement constaté dans cette population de patients. Il semble que l'âge n'affecte ni la clairance plasmatique ni le volume de distribution de la trabectédine. L'âge du patient ne constitue donc pas à lui seul un motif d'ajustement systématique de la dose.

Insuffisance hépatique

Le schéma thérapeutique proposé n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Il n'existe donc pas de données en faveur d'une réduction de la dose initiale en cas d'insuffisance hépatique. Il est néanmoins recommandé d'être particulièrement prudent et il peut être nécessaire d'ajuster la dose chez ces patients, l'exposition systémique pouvant probablement être augmentée ainsi que le risque de toxicité hépatique. Les patients présentant un taux élevé de bilirubine ne doivent pas être traités par Yondelis (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a inclus de patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min pour la monothérapie, et < 60 ml/min pour la thérapie combinée) ; en conséquence, il ne faut pas utiliser Yondelis chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique

4.4). Compte tenu des caractéristiques pharmacocinétiques de la trabectédine (voir rubrique 5.2), il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Mode d'administration

Il est vivement recommandé d'administrer le médicament par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant l'administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la trabectédine ou à l'un des excipients
- Infection concomitante grave ou non contrôlée
- Allaitement (voir rubrique 4.6)
- Association au vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.4)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Avant le début du traitement par Yondelis, les patients doivent remplir des critères spécifiques concernant la fonction hépatique.

L'exposition systémique à la trabectédine est probablement augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Le risque de toxicité hépatique peut donc être aggravé. Les patients souffrant d'atteintes hépatiques, telle une hépatite chronique, devront être étroitement surveillés. La dose devra être au besoin ajustée. Les patients dont le taux de bilirubine est augmenté ne doivent pas être traités par la trabectédine (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

La clairance de la créatinine doit être contrôlée avant et pendant le traitement. Les schémas thérapeutiques en monothérapie et en thérapie combinée avec Yondelis ne doivent pas être administrés si la clairance de la créatinine est respectivement inférieure à 30 ml/min et à 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

Neutropénie et thrombopénie

Une neutropénie et une thrombopénie de grade 3 ou 4 ont été très fréquemment signalées chez les patients traités par Yondelis. Une numération-formule sanguine incluant une numération plaquettaire doit être initialement réalisée, puis une fois par semaine pendant les deux premiers cycles, et enfin une fois entre les cycles (voir rubrique 4.2). Si une fièvre apparaît, il faut rapidement consulter un médecin. Un traitement symptomatique intensif devra alors être immédiatement entrepris.

Yondelis ne doit pas être administré à des patients dont les valeurs initiales du nombre de neutrophiles et de plaquettes sont respectivement inférieures à 1 500 cellules/mm³ et 100 000 cellules/mm³. Une diminution de la posologie est recommandée en cas de neutropénie sévère (NAN < 500 cellules/mm³) qui dure plus de 5 jours ou qui est associée à une fièvre ou une infection (voir rubrique 4.2).

Nausées et vomissements

Tous les patients doivent recevoir une prophylaxie antiémétique par corticostéroïdes (par ex. la dexaméthasone) (voir rubrique 4.2).

Rhabdomyolyse et augmentations sévères du taux de CPK (> 5 fois la LSN)

La trabectédine ne doit pas être administrée chez les patients ayant un taux de CPK supérieur à 2,5 fois la LSN (voir rubrique 4.2). Des cas de rhabdomyolyse s'accompagnant généralement d'une myélotoxicité, de perturbations graves de la fonction hépatique et/ou d'une insuffisance rénale ou d'une défaillance multiviscérale ont été peu fréquemment signalés. Le taux de CPK doit donc être étroitement surveillé chaque fois qu'un patient présente l'un de ces phénomènes toxiques ou encore une faiblesse ou des douleurs musculaires. Si une rhabdomyolyse apparaît, des mesures symptomatiques telles qu'hydratation par voie parentérale, alcalinisation des urines et dialyse, devront être mises en oeuvre. Le traitement par Yondelis devra être suspendu jusqu'à la récupération complète du patient.

Il faut être prudent lors de l'administration simultanée de trabectédine et de médicaments susceptibles de provoquer une rhabdomyolyse (par exemple les statines) car le risque de rhabdomyolyse peut s'aggraver.

Anomalies des tests fonctionnels hépatiques

Des augmentations aiguës et réversibles des taux d'aspartate-aminotransférase (ASAT) et d'alanine-aminotransférase (ALAT) ont été signalées chez la plupart des patients. Yondelis ne doit pas être utilisé chez les patients dont le taux de bilirubine est augmenté. Les augmentations des taux d'ASAT, d'ALAT et de phosphatases alcalines entre les cycles peuvent exiger une réduction de la dose (voir rubrique 4.2).

Réactions au site d'injection

Il est vivement recommandé d'administrer le médicament par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central (voir rubrique 4.2). Une réaction potentiellement sévère au site d'injection pourra être observée si la trabectédine est administrée dans une veine périphérique.

Une extravasation de trabectédine peut entraîner une nécrose tissulaire nécessitant un débridement. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas d'extravasation de trabectédine. Cette extravasation doit être prise en charge selon les pratiques locales en vigueur.

Autres

L'administration concomitante de Yondelis et d'inhibiteurs puissants de l'iso-enzyme CYP3A4 doit être évitée (voir rubrique 4.5). Si cela est impossible, les effets toxiques devront être étroitement surveillés et une réduction de la dose de trabectédine devra être envisagée.

Il faut être prudent lors de l'administration concomitante de trabectédine et de médicaments hépatotoxiques, car le risque d'hépatotoxicité peut s'aggraver.

L'utilisation simultanée de trabectédine et de phénytoïne peut réduire la résorption de la phénytoïne, conduisant à une exacerbation des convulsions. Il est déconseillé d'utiliser en même temps de la trabectédine et de la phénytoïne ou des vaccins vivants atténués ; la vaccination concomitante contre la fièvre jaune est formellement contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La prise d'alcool est à éviter pendant le traitement par la trabectédine (voir rubrique 4.5).

Les hommes fertiles et les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 mois après pour les femmes, qui doivent immédiatement prévenir le médecin traitant en cas de grossesse, et pendant 5 mois après le traitement pour les hommes (voir rubrique 4.6).

Ce médicament contient du potassium, à raison de moins de 1 mmol (39 mg) par flacon. Ce médicament est donc pratiquement sans potassium.

Voir également le Résumé des caractéristiques du produit de la DLP pour plus d'informations sur les mises en garde et précautions d'emploi.

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Effets d'autres substances sur la trabectédine

Il n'existe pas d'études d'interactions *in vivo*. La trabectédine étant essentiellement métabolisée par l'iso-enzyme CYP3A4, l'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de cette iso-enzyme (par exemple kétoconazole, fluconazole, ritonavir, clarithromycine ou aprépitant) pourrait diminuer le métabolisme de la trabectédine et augmenter ses concentrations. Si de tels traitements sont nécessaires en association, la toxicité devra être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4). De même, l'administration simultanée de trabectédine et d'inducteurs puissants de cette enzyme (par exemple rifampicine, phénobarbital, millepertuis) risque de diminuer l'exposition systémique à la trabectédine.

La consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement par la trabectédine en raison de l'hépatotoxicité du médicament (voir rubrique 4.4).

Les données précliniques montrent que la trabectédine est un substrat de la P-gp. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp, par exemple ciclosporine et vérapamil, risque de perturber la distribution de la trabectédine et/ou son élimination. La pertinence clinique de cette interaction (par exemple toxicité sur le SNC) n'est pas établie. Il faut être prudent dans ces situations.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques suffisantes concernant l'utilisation pendant la grossesse. Toutefois, compte tenu du mécanisme d'action connu du médicament, l'administration de trabectédine à une femme enceinte peut provoquer de graves anomalies congénitales. La trabectédine ne doit pas être utilisée à moins d'une nécessité absolue. Si le médicament est utilisé pendant la grossesse, la patiente devra être informée des risques potentiels pour le fœtus (voir rubrique 5.3) et assurer une surveillance étroite. Si la trabectédine est utilisée en fin de grossesse, les effets indésirables potentiels devront être étroitement surveillés chez le nouveau-né.

Allaitement

On ignore si la trabectédine est excrétée dans le lait humain. L'excrétion de la trabectédine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement et pendant les 3 mois suivant le traitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les hommes fertiles et les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 mois après pour les femmes, qui doivent immédiatement prévenir le médecin traitant en cas de grossesse (voir rubrique 5.3), et pendant 5 mois après le traitement pour les hommes (voir rubrique 4.4).

La trabectédine peut avoir des effets génotoxiques. Avant traitement, les patients de sexe masculin doivent se renseigner sur les possibilités de conservation du sperme car le traitement par Yondelis peut provoquer une stérilité irréversible. En cas de grossesse survenant pendant le traitement, une consultation génétique devra être envisagée. Une telle consultation est également recommandée pour les patients qui souhaitent avoir des enfants après le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, une fatigue et/ou une asthénie ont été signalées chez des patients traités par la trabectédine. Les patients qui éprouvent de tels phénomènes pendant le traitement ne doivent ni conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Sauf mention contraire, le profil de tolérance de Yondelis décrit ci-après a été établi sur la base de l'évaluation dans le cadre d'essais cliniques de patients selon le schéma thérapeutique recommandé pour les deux indications.

Des réactions indésirables de divers degrés sont prévisibles chez la plupart des patients traités par Yondelis (91 % en monothérapie et 99 % en thérapie combinée). Des effets indésirables graves de grade 3 ou 4 sont prévisibles chez moins d'un tiers des patients (10 % en monothérapie et 25 % en thérapie combinée). Les effets indésirables les plus fréquents, indépendamment de leur degré de sévérité, étaient la neutropénie, les nausées, les vomissements, l'augmentation des taux d'ASAT/ALAT, l'anémie, la fatigue, la thrombopénie, l'anorexie et la diarrhée.

Des réactions indésirables mortelles sont survenues chez 1,9 % et 0,9 % des patients traités respectivement en monothérapie et en thérapie combinée. Ces décès résultaient souvent d'un ensemble d'anomalies, incluant pancytopenie, neutropénie fébrile, parfois accompagnée d'une septicémie, atteinte hépatique, insuffisance rénale ou défaillance multiviscérale et rhabdomyolyse.

Effets indésirables

La classification de la fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est la suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$).

Le tableau ci-dessous indique les réactions indésirables signalées chez au moins 1 % des patients traités selon le schéma thérapeutique recommandé pour le sarcome des tissus mous (1,5 mg/m², perfusion de 24 heures toutes les 3 semaines). Ces effets sont classés par appareil conformément au système standard MedDRA. Les fréquences ont été établies sur la base des réactions indésirables et des paramètres biologiques. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organes	Réactions indésirables signalées dans les essais cliniques chez au moins 1 % des patients traités par le schéma recommandé (1,5 mg/m ² , en perfusion de 24 heures, toutes les 3 semaines)
Investigations	Très fréquent Augmentation du taux sanguin de créatine-phosphokinase* (Grade 3-4 = 4 %), augmentation du taux sanguin de créatinine*, diminution du taux sanguin d'albumine* Fréquent Perte de poids
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Neutropénie* (Grade 3 = 26 %, Grade 4 = 24 %), thrombopénie* (Grade 3 = 11 %, Grade 4 = 2 %), anémie* (Grade 3 = 10 %, Grade 4 = 3 %), leucopénie* Fréquent Neutropénie fébrile
Affections du système nerveux	Très fréquent Céphalées Fréquent Neuropathie sensitive périphérique, dysgueusie, sensations vertigineuses, paresthésies
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent Dyspnée (Grade 3-4 = 2 %), toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Vomissements (Grade 3-4 = 6,5 %), nausées (Grade 3-4 = 6 %), constipation (Grade 3-4 < 1 %) Fréquent Diarrhée (Grade 3-4 < 1 %), stomatite (Grade 3-4 < 1 %), douleur abdominale, dyspepsie, douleur épigastrique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent Myalgies, arthralgies, lombalgies
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent Anorexie (Grade 3-4 < 1 %) Fréquent Déshydratation, diminution de l'appétit, hypokaliémie
Infections et infestations	Fréquent Infection
Affections vasculaires	Fréquent Hypotension, flush
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fatigue (Grade 3-4 = 9 %), asthénie (Grade 3-4 = 1 %) Fréquent Fièvre, œdèmes, œdèmes périphériques, réaction au site d'injection
Affections hépatobiliaires	Très fréquent Hyperbilirubinémie * (Grade 3 = 1 %), augmentation du taux d'alanine-aminotransférase * (Grade 3 = 38 %, Grade 4 = 3 %), augmentation du taux d'aspartate-aminotransférase* (Grade 3 = 44 %, Grade 4 = 7 %), augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines*, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase*.

Classe de système d'organes	Réactions indésirables signalées dans les essais cliniques chez au moins 1 % des patients traités par le schéma recommandé (1,5 mg/m ² , en perfusion de 24 heures, toutes les 3 semaines)
Affections psychiatriques	Fréquent Insomnie

*Obtenus à partir des données biologiques

Le tableau ci-dessous indique la fréquence et la gravité des effets indésirables jugés comme étant possiblement liés au médicament à l'étude et rapportés chez $\geq 5\%$ des patientes atteintes d'un cancer des ovaires, randomisées au cours de l'étude pivot ET743-OVA-301 pour recevoir soit Yondelis à 1,1 mg/m² et de la DLP à 30 mg/m² soit de la DLP à 50 mg/m². Les fréquences ont été établies sur la base des effets indésirables et des paramètres biologiques. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables rapportés chez $\geq 5\%$ des patientes au cours de l'essai clinique ET743-OVA-301								
Classe de système d'organe	Fréquence	Événement	Yondelis + DLP n = 333			DLP n = 330		
			Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Investigations	Fréquent	Augmentation des taux sanguins de créatinine phosphokinase*	22,0	0,9	0,9	13,7		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie*	91,6	29,7	42,3	73,5	19,7	9,8
		Leucopénie*	94,9	44,7	17,7	81,8	16,0	4,0
		Anémie*	94,9	12,9	5,7	82,1	6,2	2,2
		Thrombopénie*	63,7	12,3	10,8	27,4	2,5	1,8
	Fréquent	Neutropénie fébrile*	6,9	4,5	2,4	2,1	1,8	0,3
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée	6,6	0,3		2,4		
		Dysgueusie	5,4	0,3		2,7		
Affections respiratoires	Fréquent	Dyspnée	6,6	0,3		3,3	0,3	0,3
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausée	70,9	8,7		37,6	2,4	
		Vomissements	51,7	9,9	0,3	23,9	2,1	
		Constipation	20,4	0,9		15,5	0,3	
		Stomatite	19,2	0,9		31,2	4,8	0,3
		Diarrhée	17,1	2,1		10	1,2	
	Fréquent	Douleur abdominale	9,3	0,6		7	0,9	
		Dyspepsie	7,5	0,3		6,1	0,6	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Érythrodysesthésie palmoplantaire	24	3,9		53,6	18,5	1,2
		Alopécie	12			13,3	0,3	
	Fréquent	Éruption cutanée	8,1			16,1	0,9	
		Hyperpigmentation cutanée	5,4			7		

Effets indésirables rapportés chez ≥ 5 % des patientes au cours de l'essai clinique ET743-OVA-301								
Classe de système d'organe	Fréquence	Événement	Yondelis + DLP n = 333			DLP n = 330		
			Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Anorexie	28,8	2,1		20	1,5	
	Fréquent	Hypokaliémie	6,3	2,1		2,1		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	42,3	5,7	0,3	29,7	2,4	0,3
		Asthénie	15,3	1,2		9,1	0,3	
		Inflammation des muqueuses	11,4	2,1		18,8	5,8	
		Pyrexie	10,2	0,9		4,5	0,3	
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Hyperbilirubinémie*	(25,2)	(0,3)		(12,9)	(0,3)	
		Augmentation de l'alanine aminotransférase*	96,1	45,6	4,5	36,0	2,2	
		Augmentation de l'aspartate aminotransférase*	89,5	12,0	1,8	42,6	1,2	0,3
		Augmentation des taux sanguins d'alkaline phosphatase*	61,3	1,5		41,8	1,2	

* Obtenus à partir des données biologiques

Les effets suivants ont été rapportés à une fréquence inférieure à 5 % dans le groupe de traitement combiné mais sont mentionnés ci-dessous en raison de leur pertinence clinique : infection neutropénique (< 1 %), septicémie neutropénique (< 1 %), pancytopénie (1,8 %), insuffisance médullaire (1,5 %), granulocytopénie (1,5 %), déshydratation, insomnie, neuropathie sensitive périphérique, syncope, dysfonction ventriculaire gauche (< 1 %), embolie pulmonaire (1,2 %), œdème pulmonaire (< 1 %), toux, hépatotoxicité (< 1 %), augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation de la bilirubine conjuguée, douleurs musculosquelettiques, myalgie, augmentation de la créatininémie, œdème/œdème périphérique, réactions au site du cathéter.

Dans le groupe traité par Yondelis + DLP, les patientes non caucasiennes (principalement asiatiques) présentaient une fréquence d'effets indésirables de grade 3 ou 4 et d'effets indésirables graves plus élevée que les patientes caucasiennes (respectivement 96 % *versus* 87 % et 44 % *versus* 23 % tous grades confondus). Les principales différences observées concernaient la neutropénie (93 % *versus* 66 %), l'anémie (37 % *versus* 14 %) et la thrombopénie (41 % *versus* 19 %). Toutefois, les nombres de complications cliniques liées à une toxicité hématologique telles que les infections ou saignements graves, ou les complications fatales ou entraînant l'arrêt du traitement, étaient similaires dans les deux sous-groupes.

Effets indésirables les plus fréquents

Affections hématologiques et du système lymphatique

Neutropénie : La neutropénie a représenté la toxicité hématologique la plus fréquente. L'évolution de la neutropénie était prévisible (apparition et disparition rapides) et la neutropénie ne s'accompagnait que rarement d'une fièvre ou d'une infection. Les taux les plus bas de neutrophiles se sont produits à une médiane de 15 jours et sont retournés à la normale en une semaine. L'analyse par cycle réalisée chez les patients traités en monothérapie a montré qu'une neutropénie de grade 3 et 4 survenait lors d'environ respectivement 19 % et 8 % des cycles. Dans cette population, une neutropénie fébrile a été enregistrée chez 2 % des patients et lors de moins de 1 % des cycles.

Thrombopénie : Des phénomènes hémorragiques liés à une thrombopénie ont été rapportés chez moins de 1 % des patients traités en monothérapie. L'analyse par cycle réalisée chez ces patients a montré qu'une thrombopénie de grade 3 et 4 survenait respectivement lors d'environ 3 % et moins de 1 % des cycles.

Anémie : Une anémie est apparue chez 93 % des patients et 94 % des patients respectivement traités en monothérapie et en thérapie combinée ; respectivement 46 % et 35 % des patients étant déjà anémiques initialement. L'analyse par cycle réalisée chez les patients traités en monothérapie a montré une anémie de grade 3 et 4 lors d'environ 3 % et 1 % des cycles, respectivement.

Affections hépatobiliaires

Augmentation des taux d'ASAT/ALAT : Le pic est apparu après un délai médian de 5 jours pour l'ASAT comme pour l'ALAT. La plupart des anomalies sont revenues au grade 1 ou ont disparu le jour 14-15 (voir rubrique 4.4). L'analyse par cycle réalisée chez les patients traités en monothérapie a montré des augmentations des taux d'ASAT et d'ALAT de grade 3 lors de respectivement 12 % et 20 % des cycles. Des augmentations de grade 4 des taux d'ASAT et d'ALAT ont été observées lors de respectivement 1 % et 2 % des cycles. Le plus souvent, les augmentations des transaminases se sont améliorées (c'est-à-dire retour au grade 1 ou aux valeurs enregistrées avant le traitement) dans un délai de 15 jours et les délais de récupération n'ont dépassé 25 jours que dans moins de 2 % des cycles. L'augmentation des taux d'ALAT et d'ASAT n'était pas cumulative mais avait au contraire tendance à s'atténuer au fil du temps.

Hyperbilirubinémie : Le taux de bilirubine a atteint son maximum au bout d'environ une semaine et s'est corrigé environ deux semaines après l'apparition de l'hyperbilirubinémie.

Des résultats de tests fonctionnels hépatiques prédictifs d'une toxicité sévère (satisfaisant les critères de la règle de Hy Zimmerman) et des manifestations cliniques de toxicité hépatique grave ont été peu fréquents, avec une incidence des divers signes et symptômes (notamment ictère, hépatomégalie ou douleur hépatique) inférieure à 1 %. Moins de 1 % des patients des deux schémas thérapeutiques sont décédés dans un tableau de toxicité hépatique.

Autres effets indésirables

Augmentations des taux de CPK et rhabdomyolyse : Des augmentations du taux de CPK, de tout degré, ont été observées chez 23 à 26 % des patients des deux schémas thérapeutiques. Chez moins de 1 % des patients, ces augmentations s'accompagnaient d'une rhabdomyolyse.

Alopécie : Une alopécie a été signalée chez environ 3 % des patients traités en monothérapie ; elle était le plus souvent de grade 1.

Expérience post-commercialisation

Quelques cas d'extravasation de trabectédine, suivie de *nécrose tissulaire* nécessitant un débridement, ont été rapportés au cours de la surveillance post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

Les effets d'un surdosage en trabectédine sont mal connus. Les principaux phénomènes toxiques prévisibles concernent l'appareil gastro-intestinal, la moelle osseuse (myélosuppression) et le foie (toxicité hépatique). Pour l'instant, il n'existe pas d'antidote spécifique de la trabectédine. En cas de surdosage, il faut étroitement surveiller le patient et, au besoin, mettre en œuvre un traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique, code ATC : L01CX01.

Mécanisme d'action

La trabectédine se lie au petit sillon de l'ADN inclinant ainsi l'hélice vers le grand sillon. Cette fixation à l'ADN déclenche une cascade d'événements qui affectent plusieurs facteurs de transcription, des protéines fixant l'ADN et les voies de réparation de l'ADN, perturbant ainsi le cycle cellulaire. Il est établi que la trabectédine exerce des effets antiprolifératifs *in vitro* et *in vivo* vis-à-vis de diverses lignées cellulaires tumorales humaines et tumeurs expérimentales, notamment des tumeurs malignes telles que sarcome, cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules, cancer de l'ovaire et mélanome.

Efficacité clinique

Les données relatives à l'efficacité et à la tolérance de la trabectédine dans le sarcome des tissus mous sont issues d'un essai randomisé ayant inclus des patients souffrant de liposarcome ou de léiomyosarcome localement évolué ou métastaté et dont la maladie avait progressé ou rechuté après traitement par au moins des anthracyclines et de l'ifosfamide. Dans cet essai, la trabectédine a été administrée à raison de 1,5 mg/m² en perfusion intraveineuse de 24 heures toutes les trois semaines, ou à raison de 0,58 mg/m² en perfusion intraveineuse hebdomadaire de 3 heures pendant 3 semaines d'un cycle de 4 semaines. L'analyse finale du délai de progression (TTP), analyse spécifiée par le protocole, a montré une réduction de 26,6 % du risque relatif de progression chez les patients traités par une perfusion intraveineuse de 24 heures toutes les trois semaines [*Hazard Ratio (HR)* = 0,734, IC 0,554-0,974]. Les valeurs médianes du délai de progression étaient de 3,7 mois (IC : 2,1-5,4 mois) dans le groupe traité par une perfusion intraveineuse de 24 heures toutes les trois semaines et de 2,3 mois (IC : 2,0-3,5 mois) dans l'autre groupe (p=0,0302). Aucune différence significative n'a été constatée du point de vue de la survie globale. Sous traitement par une perfusion de 24 heures toutes les 3 semaines, la médiane de la survie globale a été de 13,9 mois (IC : 12,5-18,6) et 60,2 % des patients étaient en vie au bout d'un an (IC : 52,0-68,5 %).

D'autres données relatives à l'efficacité proviennent de 3 essais de phase II menés sans traitement de référence, sur des populations similaires traitées selon le même schéma. Ces essais ont porté sur un effectif global de 100 patients souffrant de liposarcome et de léiomyosarcome et 83 patients souffrant d'autres types de sarcome.

L'efficacité de l'association Yondelis/DLP dans la récurrence du cancer des ovaires s'appuie sur l'étude ET743-OVA-301, une étude de phase 3, randomisée, sur 672 patientes ayant reçu soit de la trabectédine (1,1 mg/m²) et de la DLP (30 mg/m²) toutes les 3 semaines soit de la DLP (50 mg/m²) toutes les 4 semaines. L'analyse primaire de la survie sans progression (SSP) a été réalisée sur 645 patientes dont la maladie était évaluable et qui avaient bénéficié d'une évaluation radiologique indépendante. Le groupe de traitement avec l'association a obtenu une diminution de 21 % du risque de progression de la maladie par rapport au groupe de traitement par DLP seule (HR = 0,79, IC : 0,65-0,96, p=0,0190). Les analyses secondaires de la SSP et le taux de réponse ont également montré un bénéfice dans le groupe de traitement associé. Les résultats des analyses principales de l'efficacité sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Analyses d'efficacité de l'étude ET743-OVA-301

	Yondelis+DLP	DLP	Risque relatif	valeur de <i>p</i>
Survie sans progression				
Évaluation radiologique indépendante, maladie évaluable *	n = 328	n = 317		
SSP médiane (IC 95 %) (mois)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
Taux de SSP à 12 mois (IC 95 %) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Évaluation oncologique indépendante ensemble des patientes randomisées	n = 336	n = 335		
SSP médiane (IC 95 %) (mois)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Survie globale (analyse intérimaire – n = 419 événements, 38 % groupe censuré)				
Ensemble des patientes randomisées	n = 337	n = 335		
SG médiane (IC 95 %) (mois)	22,4 (19,4-25,1)	19,5 (17,4-22,1)	0,85 (0,70-1,03)	0,0920 ^a
Taux de réponse global				
Évaluation radiologique indépendante, Ensemble des patientes randomisées	n = 337	n = 335		
TRG (Taux de réponse global) (IC 95 %) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^b

* Analyse principale de l'efficacité

^a Test du log-rank

^b Test de Fisher

Sur la base d'une évaluation oncologique indépendante, les patientes ayant un intervalle sans traitement à base de platine (ISP) < 6 mois (35 % dans le groupe Yondelis+DLP et 37 % dans le groupe DLP), présentaient des SSP similaires, les deux groupes ayant une SSP médiane de 3,7 mois (HR = 0,89, IC : 0,67-1,20). Chez les patientes dont l'ISP était ≥ 6 mois (65 % dans le groupe Yondelis+DLP et 63 % dans le groupe DLP), la SSP médiane était de 9,7 mois dans le groupe Yondelis+DLP par rapport à 7,2 mois dans le groupe DLP seule (HR = 0,66, IC : 0,52-0,85).

Lors de l'analyse intérimaire, l'effet de l'association Yondelis+DLP sur la survie globale a été plus marquée chez les patientes dont l'ISP était ≥ 6 mois (27,0 vs. 24,3 mois, HR = 0,82, IC : 0,63-1,06) que chez celles dont l'ISP était < 6 mois (14,2 vs. 12,4 mois, HR = 0,90, IC : 0,68-1,20).

Lors des analyses multivariées comportant l'ISP, l'effet du traitement a été statistiquement en faveur de l'association Yondelis+DLP [SSP, *p* = 0,0157 ; SG (survie globale), *p* = 0,0407].

Il n'y a aucune donnée disponible comparant Yondelis+DLP à un traitement à base de platine chez des patientes sensibles au platine.

Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les groupes de traitement lors des évaluations globales de qualité de vie.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée à ce médicament. Cela signifie qu'il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes de Yondelis dans le sarcome des tissus mous à cause de la rareté de cette maladie.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible et ce RCP sera mis à jour, si nécessaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration intraveineuse sous la forme d'une perfusion à débit constant, l'exposition systémique est proportionnelle à la dose, jusqu'à 1,8 mg/m² inclus. Le profil pharmacocinétique de la trabectédine est conforme à un modèle de distribution à compartiments multiples.

Après administration intraveineuse, le volume apparent de distribution de la trabectédine est important, en accord avec sa large distribution tissulaire et son taux de liaison aux protéines élevé (94 à 98 % de la trabectédine contenue dans le plasma sont liés aux protéines). Chez l'homme, le volume de distribution de la trabectédine à l'état d'équilibre dépasse 5000 l.

L'iso-enzyme 3A4 du cytochrome P450 est la principale responsable du métabolisme oxydatif de la trabectédine aux concentrations atteintes en clinique. D'autres enzymes du système du cytochrome P450 peuvent contribuer au métabolisme. La trabectédine ne provoque ni induction ni inhibition des iso-enzymes majeures du système du cytochrome P450.

Chez l'homme, l'élimination rénale de la trabectédine inchangée est faible (moins de 1 %). La demi-vie terminale est longue (durée de la phase d'élimination terminale dans la population : 180 heures). Après l'administration d'une dose de trabectédine radiomarquée chez des patients cancéreux, la récupération fécale moyenne (ET) de la radioactivité totale est de 58 % (17 %) et la récupération urinaire moyenne (ET) de 5,8 % (1,73 %). D'après l'estimation de la clairance plasmatique de la trabectédine (30,9 l/h) et du rapport sang/plasma (0,89) dans la population, la clairance de la trabectédine dans le sang complet est d'environ 35 l/h, valeur proche de la moitié du débit sanguin hépatique humain. Le rapport d'extraction de la trabectédine peut donc être considéré comme modéré. D'après l'estimation de population, la variabilité interindividuelle de la clairance plasmatique de la trabectédine est de 49 % et la variabilité intra-individuelle de 28 %.

Une analyse pharmacocinétique de population montre que lors d'une administration en association avec la DLP, la clairance plasmatique de la trabectédine diminue de 31 % ; la pharmacocinétique plasmatique de la DLP n'étant pas affectée par l'administration concomitante de trabectédine.

Populations particulières de patients

Une analyse pharmacocinétique de population montre que ni l'âge (entre 19 et 83 ans) ni le sexe, le poids corporel total (fourchette de 36 à 148 kg) ou la surface corporelle totale (fourchette de 0,9 à 2,8 m²) n'affectent la clairance plasmatique de la trabectédine. Une analyse réalisée sur un nombre limité de patients montre que la race et l'origine ethnique ne devraient pas avoir d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de la trabectédine.

Insuffisance rénale

Chez les patients inclus dans les études cliniques, la fonction rénale n'a pas affecté les paramètres pharmacocinétiques du médicament, quand la clairance de la créatinine était $\geq 30,3$ ml/min. Il n'existe pas de données concernant des patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30,3 ml/min. Après l'administration d'une dose unique de ¹⁴C-trabectédine, le pourcentage de la radioactivité totale retrouvé dans les urines est faible (moins de 9 % chez l'ensemble des patients étudiés), ce qui permet de conclure qu'une insuffisance rénale n'a que peu d'influence sur l'élimination de la trabectédine ou de ses métabolites.

Insuffisance hépatique

Même si l'analyse de population n'a pas montré de relation entre les concentrations sériques des enzymes hépatiques et la clairance plasmatique de la trabectédine, l'exposition systémique à la trabectédine risque d'augmenter en cas d'insuffisance hépatique ; une étroite surveillance de l'éventuelle toxicité induite par la trabectédine devra donc être réalisée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques indiquent que la trabectédine n'a que des effets limités sur l'appareil cardiovasculaire, l'appareil respiratoire ou le système nerveux central, à des expositions inférieures aux AUC atteintes en clinique.

Les effets de la trabectédine sur les fonctions cardiovasculaire et respiratoire ont été étudiés *in vivo* (chez des singes *Cynomolgus* anesthésiés). Les expérimentateurs ont opté pour une perfusion d'une heure, afin d'atteindre des concentrations plasmatiques maximales ($C_{\max}$) comparables à celles observées en clinique. Les concentrations plasmatiques de trabectédine obtenues ont été de $10,6 \pm 5,4$ ($C_{\max}$), c'est-à-dire plus élevées que celles atteintes chez des patients après la perfusion de $1\,500\,\mu\text{g}/\text{m}^2$ pendant 24 heures ($C_{\max}$ de $1,8 \pm 1,1$ ng/ml) et comparables à celles atteintes après l'administration de la même dose en perfusion de 3 heures ($C_{\max}$ de $10,8 \pm 3,7$ ng/ml).

Les principaux effets toxiques de la trabectédine sont la myélosuppression et la toxicité hépatique. Les anomalies constatées étaient les suivantes : toxicité hématopoïétique (leucopénie sévère, anémie et déplétion lymphoïde et médullaire), augmentation des paramètres de la fonction hépatique, dégénérescence hépatocellulaire, nécrose de l'épithélium intestinal et réactions locales sévères au site d'injection. Des études de la toxicité de cycles répétés menées chez le singe ont montré des lésions toxiques rénales. Ces anomalies étaient secondaires à une réaction locale sévère au site d'administration ; il n'est donc pas certain que la trabectédine en soit responsable. Il faut néanmoins être prudent lors de l'interprétation de ces anomalies rénales et il est impossible d'exclure une néphrotoxicité du traitement.

La trabectédine est génotoxique aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Il n'existe pas d'études de cancérogénicité menées sur une longue durée.

Il n'existe pas d'études concernant les effets de la trabectédine sur la fertilité mais les études de la toxicité de doses répétées ont montré des anomalies histopathologiques limitées dans les gonades. Compte tenu de la nature du produit (cytotoxique et mutagène), un effet sur la reproduction est probable.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose.

Dihydrogénophosphate de potassium.

Acide phosphorique (pour l'ajustement du pH).

Hydroxyde de potassium (pour l'ajustement du pH).

6.2 Incompatibilités

Yondelis ne doit être ni mélangé ni dilué avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts : 36 mois.

Après reconstitution, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 30 heures jusqu'à 25°C.

Pour des raisons d'ordre microbiologique, la solution reconstituée doit être diluée et utilisée immédiatement. Dans le cas contraire, c'est l'utilisateur qui est responsable des délais et modalités de conservation avant l'emploi du produit reconstitué, délais qui ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Après dilution, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 30 heures jusqu'à 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué et dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Yondelis est présenté dans un flacon en verre incolore de type I muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle, recouvert d'une capsule *flip-off* en aluminium.

Chaque flacon contient 1 mg de trabectédine.

Chaque emballage en carton contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de la perfusion intraveineuse

Il faut bien respecter l'asepsie. Yondelis doit être reconstitué et encore dilué avant la perfusion. En cas d'association, la ligne intraveineuse doit être adéquatement rincée avec une solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %) après administration de DLP et avant administration de Yondelis. L'utilisation de tout diluant autre qu'une solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %) peut entraîner une précipitation de la DLP. (Voir également le Résumé des caractéristiques du produit de la DLP pour des précautions particulières de manipulation).

Chaque flacon contenant 1 mg de trabectédine est reconstitué avec 20 ml d'eau stérile pour préparations injectables. La solution obtenue a une concentration de 0,05 mg/ml et est réservée à un usage unique.

Instructions pour la reconstitution

Utiliser une seringue pour injecter 20 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon. Agiter le flacon jusqu'à dissolution complète. Une fois reconstituée, la solution est limpide, incolore ou légèrement jaunâtre et ne contient pratiquement pas de particules visibles.

Cette solution reconstituée contient 0,05 mg/ml de trabectédine. Elle nécessite une dilution supplémentaire et est réservée à un usage unique.

Instructions pour la dilution

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

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

Si l'administration doit se faire au moyen d'un cathéter veineux central, prélever la quantité appropriée de solution reconstituée dans le flacon et l'ajouter à une poche de perfusion contenant au moins 50 ml de diluant [solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %)], la concentration de trabectédine dans la solution à perfuser étant $\leq 0,030$ mg/ml.

S'il est impossible d'utiliser un abord veineux central et que l'on soit contraint de recourir à une veine périphérique, ajouter la solution reconstituée à une poche de perfusion contenant au moins 1 000 ml de diluant [solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %)].

Avant d'administrer des solutions parentérales, il faut les examiner à la recherche de particules. La perfusion doit être administrée immédiatement après sa préparation.

Instructions pour la manipulation et l'élimination

Yondelis est un anticancéreux cytotoxique et doit donc être manipulé avec prudence, comme les autres produits potentiellement toxiques. Respecter les procédures adéquates pour la manipulation et l'élimination des produits cytotoxiques. Le personnel doit être dûment formé à l'emploi des techniques de reconstitution et de dilution du médicament et doit porter des vêtements protecteurs, notamment masque, lunettes et gants pendant la reconstitution et la dilution. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ce médicament.

En cas de projection accidentelle sur la peau, les yeux ou les muqueuses, rincer immédiatement à grande eau.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur à propos des médicaments cytotoxiques.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Yondelis et les flacons en verre de type I, les poches et tubulures en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyéthylène (PE), les réservoirs en polyisoprène et les systèmes implantables d'accès vasculaire en titane.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Espagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/417/002

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

17 septembre 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE**
- C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pharma Mar S.A.
Polígono Industrial La Mina
Avda. de los Reyes, 1
E-28770 Colmenar Viejo
Madrid
Espagne

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produits, rubrique 4.2).

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

• AUTRES CONDITIONS

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1. de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 6.0 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques.
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

**C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme le programme d'études suivant, selon le calendrier indiqué, dont les résultats serviront de base à la réévaluation annuelle du rapport bénéfice/risque.

Documentation clinique:

Mener des études supplémentaires pour déterminer s'il est possible d'identifier des facteurs prédictifs de la réponse à Yondelis chez les patients souffrant de sarcome des tissus mous. Le rapport d'étude final sera soumis le 30 juin 2011 au plus tard.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte en carton – flacon de 0,25 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Yondelis 0,25 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Trabectédine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 0,25 mg de trabectédine.
1 ml de solution reconstituée contient 0,05 mg de trabectédine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du saccharose, du dihydrogénophosphate de potassium, de l'acide phosphorique et de l'hydroxyde de potassium.
Pour plus de détails, voir la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon de 0,25 mg de trabectédine

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage intraveineux, après reconstitution et dilution supplémentaire.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP : {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Pour les modalités de conservation des solutions reconstituées et diluées, voir la notice.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS, S'IL Y A LIEU

Produit cytotoxique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Pol. Ind. La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Espagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/417/001

13. NUMERO DU LOT

Lot : (numéro)

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette du flacon – flacon de 0,25 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Yondelis 0,25 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Trabectédine
Usage intraveineux

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot : (numéro)

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,25 mg de trabectédine

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte en carton – flacon de 1 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Yondelis 1 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Trabectédine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 1 mg de trabectédine.
1 ml de solution reconstituée contient 0,05 mg de trabectédine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du saccharose, du dihydrogénophosphate de potassium, de l'acide phosphorique et de l'hydroxyde de potassium.
Pour plus de détails, voir la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon de 1 mg de trabectédine

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage intraveineux, après reconstitution et dilution supplémentaire.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP : {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Pour les modalités de conservation des solutions reconstituées et diluées, voir la notice.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS, S'IL Y A LIEU

Produit cytotoxique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Pol. Ind. La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Espagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/417/002

13. NUMERO DU LOT

Lot : (numéro)

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette du flacon – flacon de 1 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Yondelis 1 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Trabectédine
Usage intraveineux

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot : (numéro)

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 mg de trabectédine

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Yondelis 0,25 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion Yondelis 1 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (Trabectédine)

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Yondelis et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Yondelis
3. Comment utiliser Yondelis
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Yondelis
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE YONDELIS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

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

Yondelis est utilisé pour le traitement des patients atteints de sarcome des tissus mous au stade évolué, quand les traitements précédents ont été inefficaces ou quand les patients ne peuvent pas recevoir ces autres traitements. Le sarcome des tissus mous est une affection maligne qui débute dans les tissus mous, tels que muscles, graisse ou autres tissus (par exemple cartilages ou vaisseaux).

Yondelis est utilisé en association avec la doxorubicine liposomale pégylée (DLP : un autre anti-cancéreux) pour le traitement des patientes atteintes de cancer des ovaires et dont la maladie est réapparue après au moins 1 thérapie et n'est pas résistante à une chimiothérapie à base de platine.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER YONDELIS

N'utilisez jamais Yondelis :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la trabectédine ou à l'un des autres composants contenus dans Yondelis
- si vous avez une infection grave
- si vous allaitez
- si vous devez recevoir le vaccin contre la fièvre jaune.

Faites attention avec Yondelis :

Yondelis seul, ou en association avec la DLP, ne doit pas être utilisé si vous présentez des anomalies graves du foie ou des reins. Avant le début du traitement par Yondelis, avertissez votre médecin si vous savez ou supposez que vous avez des anomalies du foie ou des reins.

Vous devez immédiatement consulter votre médecin dans les situations suivantes :

- s'il apparaît une fièvre, car Yondelis peut avoir des effets indésirables sur le sang et le foie
- si vous éprouvez des nausées, si vous vomissez ou êtes incapable d'avaler des liquides et donc urinez moins, malgré les médicaments contre les nausées
- si vous éprouvez de vives douleurs musculaires ou de la faiblesse musculaire, car cela pourrait traduire une lésion des muscles (rhabdomyolyse, voir rubrique 4).
- si vous remarquez que la perfusion de Yondelis s'échappe de votre veine pendant l'administration, car cela pourrait entraîner une lésion ou la mort des cellules tissulaires autour du site d'injection (nécrose tissulaire, voir également rubrique 4) qui pourrait nécessiter une intervention chirurgicale.

Il ne faut pas utiliser Yondelis chez les enfants et adolescents, car ni sa sécurité d'emploi ni son efficacité n'ont encore été étudiées dans cette tranche d'âge.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous envisagez d'utiliser, utilisez ou avez récemment utilisé un autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance, vaccins et médicaments végétaux (produits d'herboristerie), parlez-en à votre médecin.

Vous ne devez pas recevoir Yondelis s'il est prévu de vous vacciner contre la fièvre jaune et il est déconseillé d'utiliser Yondelis s'il est prévu de vous administrer un vaccin contenant des particules virales vivantes. L'effet des médicaments contenant de la phénytoïne (un antiépileptique) peut être atténué en cas d'administration simultanée de Yondelis, si bien que cette association est déconseillée.

Si vous utilisez d'autres médicaments, il faudra vous surveiller étroitement car les effets de Yondelis risquent d'être atténués [exemples : médicaments contenant de la rifampicine (pour le traitement des infections bactériennes), du phénobarbital (traitement de l'épilepsie) ou du millepertuis (*Hypericum perforatum*, un médicament végétal antidépresseur)] ou au contraire accentués [exemples : médicaments contenant du kétoconazole ou du fluconazole (pour le traitement des infections dues à des champignons), ritonavir (traitement de l'infection par le VIH), clarithromycine (traitement des infections bactériennes), aprépitant (pour prévenir la nausée et les vomissements), ciclosporine (un inhibiteur du système de défense de l'organisme) ou vérapamil (traitement de l'hypertension artérielle et de maladies cardiaques)].

Si vous recevez Yondelis, ou l'association Yondelis+DLP, avec un médicament qui peut provoquer des lésions du foie ou des muscles (rhabdomyolyse), le médecin vous surveillera étroitement pendant l'utilisation simultanée de Yondelis et de ce médicament, car le risque de lésions peut augmenter. Les statines (utilisées pour faire diminuer le taux de cholestérol et prévenir les maladies cardiovasculaires) sont un exemple de médicaments qui peuvent provoquer des lésions musculaires.

Aliments et boissons

Il faut éviter de consommer de l'alcool pendant le traitement par Yondelis, car cela risquerait d'être nocif pour le foie.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous ne devez pas utiliser Yondelis si vous êtes enceinte ou si vous essayez d'avoir un enfant, car Yondelis peut nuire à l'enfant. Si vous êtes enceinte ou pensez que vous l'êtes, vous devez immédiatement en avvertir votre médecin. Dans certaines circonstances, le médecin peut prescrire Yondelis pendant la grossesse.

Des méthodes contraceptives adéquates doivent être utilisées par les hommes fertiles et les femmes susceptibles d'avoir des enfants, pendant le traitement par Yondelis et pendant les 3 mois (chez les femmes) ou les 5 mois (chez les hommes) suivant la fin du traitement. En cas de survenue d'une grossesse, vous devez en avvertir immédiatement votre médecin et une consultation génétique est conseillée étant donné que Yondelis peut provoquer des anomalies génétiques.

Une consultation génétique est également recommandée pour les patients qui souhaitent avoir des enfants après le traitement. Il est conseillé aux patients de sexe masculin de se renseigner sur les possibilités de conservation du sperme avant le traitement car Yondelis peut provoquer une stérilité irréversible.

Allaitement

Yondelis ne doit pas être utilisé par les femmes qui allaitent. Vous devez donc arrêter l'allaitement avant le début de votre traitement et ne devez pas le reprendre tant que votre médecin ne vous a pas dit que vous pouviez le faire sans risque.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il se peut que vous éprouviez une fatigue et que vos forces diminuent pendant votre traitement par Yondelis. Si vous présentez de tels effets indésirables, il ne faut ni conduire ni utiliser des outils ou machines.

Information importante concernant certains composants de Yondelis

Ce médicament contient du potassium, à raison de moins de 1 mmol (39 mg) par flacon et peut donc être considérée comme pratiquement « dénué de potassium ».

3. COMMENT UTILISER YONDELIS

Yondelis vous sera administré sous la surveillance d'un médecin connaissant parfaitement l'emploi des produits de chimiothérapie. Ce médicament ne doit être utilisé que par des oncologues qualifiés ou d'autres professionnels de santé spécialisés dans l'administration des produits cytotoxiques.

Pour le traitement du sarcome des tissus mous, la dose usuelle est de 1,5 mg/m² de surface corporelle. Pendant le traitement, votre médecin vous suivra soigneusement et il déterminera la dose de Yondelis la mieux adaptée pour vous.

Pour le traitement du cancer des ovaires, la dose usuelle est de 1,1 mg/m² de surface corporelle après administration de DLP à raison de 30 mg/m² de surface corporelle.

Avant de vous être injecté, Yondelis est reconstitué puis dilué pour perfusion intraveineuse goutte à goutte. Chaque perfusion de Yondelis durera 24 heures pour le traitement du sarcome des tissus mous. La perfusion de Yondelis pour le traitement du cancer des ovaires durera 3 heures.

Pour éviter une irritation au site de l'injection, il est recommandé d'administrer Yondelis par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central.

Avant et pendant le traitement par Yondelis, vous recevrez un médicament (à la demande pendant le traitement) pour protéger votre foie et réduire le risque d'effets indésirables tels que nausées et vomissements.

Vous recevrez une perfusion toutes les 3 semaines, bien qu'il soit possible que votre médecin recommande un intervalle plus long afin de s'assurer que vous receviez la dose la plus appropriée de Yondelis.

La durée totale de votre traitement dépendra de l'évolution de votre maladie et de votre état. Votre médecin vous dira combien de temps votre traitement va durer. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Yondelis seul, ou en association avec la DLP, peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous comprenez mal les effets indésirables mentionnés ci-après, demandez des précisions à votre médecin.

Effets indésirables entraînés par un traitement par Yondelis seul :

Très fréquent (survenant chez au moins 1 patient sur 10) :

- Vous pouvez
 - vous sentir fatigué(e)
 - être essoufflé(e) (dyspnée)
 - avoir facilement des ecchymoses (« bleus »)
 - avoir des saignements de nez
 - être plus vulnérable aux infections. Une infection peut aussi donner de la fièvre.

S'il apparaît l'un quelconque de ces symptômes, vous devez immédiatement consulter un médecin.
- Dans certains cas, votre médecin prescrira des analyses de sang pour éviter le développement de lésions musculaires (rhabdomyolyse). Dans les cas très graves, ce phénomène peut provoquer une insuffisance rénale. *Si vous éprouvez de violentes douleurs musculaires ou une faiblesse musculaire, vous devez immédiatement consulter un médecin.*
- Il se peut que votre taux sanguin de bilirubine (un pigment jaune) augmente, ce qui peut conduire à une jaunisse (jaunissement de la peau, des muqueuses et des yeux).
- Vous pouvez ressentir des maux de tête et présenter une diminution de vos forces.
- Il se peut aussi que vous perdiez l'appétit, que vous présentiez des nausées ou des vomissements ou qu'il apparaisse une constipation. *Si, malgré un traitement contre les nausées, vous continuez à présenter des nausées, des vomissements ou si vous êtes incapable d'avaler des liquides, si bien que votre excrétion d'urine diminue, vous devez immédiatement consulter un médecin.*
- Votre médecin vous prescrira régulièrement des prises de sang pour déceler d'éventuelles anomalies.

Fréquent (survenant chez au moins 1 patient sur 100) :

- Une fièvre est possible. *Si vous avez de la fièvre, vous devez immédiatement consulter un médecin.*
- Il se peut aussi que vous éprouviez des douleurs dans le dos, les muscles et les articulations. Il est également possible que vous présentiez des lésions nerveuses provoquant des douleurs musculaires, une faiblesse et un engourdissement. Un gonflement (œdème) généralisé, un œdème des jambes et une sensation de picotements cutanés sont également possibles.

- Autres phénomènes possibles : diarrhée, déshydratation, inflammation dans la bouche (stomatite), douleur abdominale, perte de poids, inconfort digestif et modifications du goût.
- Une toux est possible.
- Il se peut que vous perdiez vos cheveux (alopécie).
- Des sensations vertigineuses, des troubles du sommeil, une diminution de la pression artérielle et une rougeur du visage sont également possibles.
- Une réaction au site d'injection est possible. La perfusion de Yondelis peut s'échapper de votre veine pendant l'administration, ce qui pourrait entraîner une lésion ou la mort des cellules tissulaires autour du site d'injection (nécrose tissulaire, voir également rubrique 2 « Faites attention avec Yondelis ») et pourrait nécessiter une intervention chirurgicale.

Autres effets indésirables pouvant se produire avec l'association de Yondelis et de DLP:

En cas d'administration de Yondelis avec de la DLP, certains des effets indésirables sont davantage susceptibles de survenir, tandis que d'autres peuvent se produire avec plus gravité.

Très fréquent (survenant chez au moins 1 patient sur 10) :

- Vous pouvez présenter un syndrome main-pied. Ce syndrome peut se présenter sous la forme d'une inflammation de la peau (peau rouge) des paumes, des doigts, et de la plante des pieds qui peuvent ensuite gonfler et devenir violacés. Les lésions peuvent soit s'assécher et se desquamer ou se présenter sous la forme de cloques avec ulcère.

Fréquent (survenant chez au moins 1 patient sur 100) :

- Vous pouvez présenter une pigmentation plus foncée et une éruption cutanée.
- Vous pouvez présenter une inflammation des muqueuses sous la forme d'un gonflement rouge de l'intérieur de la bouche, entraînant la formation d'ulcères et d'aphtes douloureux ou sous la forme d'une inflammation du tube digestif.
- Vous pouvez également présenter des infections du sang (infection neutropénique ou sepsis neutropénique). Votre médecin demandera des analyses sanguines régulières pour détecter toute anomalie dans le sang.
- Vous pouvez faire une syncope (évanouissement).
- Vous pourriez présenter une faiblesse dans les ventricules, cavités du cœur principales responsables du pompage (dysfonction ventriculaire gauche), un blocage subit d'une artère des poumons (embolie pulmonaire) ou une accumulation anormale de liquide dans les poumons, entraînant un œdème (œdème pulmonaire).

Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER YONDELIS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Yondelis après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étiquette du flacon après la mention « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C).

La rubrique destinée au corps médical et aux professionnels de santé indique les informations sur la stabilité des solutions reconstituées, jusqu'à l'emploi.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Yondelis

- La substance active est la trabectédine.
Yondelis 0,25 mg : chaque flacon contient 0,25 mg de trabectédine.
Yondelis 1 mg : chaque flacon contient 1 mg de trabectédine.
- Les autres composants sont les suivants : saccharose, dihydrogénophosphate de potassium, acide phosphorique (pour l'ajustement du pH) et hydroxyde de potassium (pour l'ajustement du pH).

Q'est-ce que Yondelis et contenu de l'emballage extérieur

Yondelis est une poudre pour solution à diluer pour perfusion. La poudre, blanche à blanche cassée, est présentée dans un flacon en verre.

Chaque boîte en carton contient 1 flacon de 0,25 mg ou 1 mg de trabectédine.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant :

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Espagne

Tél : +34 91 846 60 00

Fax : +34 91 846 60 01

Pour toute information sur ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur Yondelis dans le sarcome des tissus mous.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Instructions d'utilisation – préparation, manipulation et élimination

Il faut respecter les procédures appropriées pour l'utilisation et l'élimination correctes des médicaments cytotoxiques. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences en vigueur à propos des médicaments cytotoxiques.

Vous devez avoir appris à bien reconstituer et diluer Yondelis seul, ou en association avec la DLP, et vous devez porter des vêtements protecteurs (masque, lunettes et gants) pendant la reconstitution et la dilution. En cas de projection accidentelle sur la peau, dans les yeux ou sur les muqueuses, il faut immédiatement rincer à grande eau. Vous ne devez pas manipuler ce produit si vous êtes enceinte.

Préparation pour la perfusion intraveineuse :

Il faut reconstituer Yondelis et le diluer encore avant la perfusion (voir aussi rubrique 3). *Il faut respecter des techniques d'asepsie appropriées.*

Il ne faut jamais mélanger Yondelis à d'autres médicaments dans la même perfusion, à l'exception du diluant. Aucune incompatibilité n'a été observée entre Yondelis et les flacons en verre de type I, poches et tubulures en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyéthylène (PE), les réservoirs en polyisoprène et les systèmes implantables d'accès vasculaire en titane.

En cas d'association, la ligne intraveineuse doit être adéquatement rincée avec une solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %) après administration de DLP et avant administration de Yondelis. L'utilisation de tout diluant autre qu'une solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %) peut entraîner une précipitation de la DLP. (Voir également le Résumé des caractéristiques du produit de la DLP pour des précautions particulières de manipulation).

Instructions pour la reconstitution :

Yondelis 0,25 mg : Injecter 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon.

Yondelis 1 mg : Injecter 20 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon.

Utiliser une seringue pour injecter le volume adéquat d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon. Agiter le flacon jusqu'à dissolution complète. Une fois reconstituée, la solution est limpide, incolore ou légèrement jaunâtre et ne contient pratiquement pas de particules visibles.

Cette solution reconstituée contient 0,05 mg/ml de trabectédine. Elle nécessite une dilution supplémentaire et est réservée à un usage unique.

Instructions pour la dilution :

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

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

Prélever le volume approprié de solution reconstituée dans le flacon. S'il est prévu une administration par un cathéter veineux central, ajouter la solution reconstituée à une poche de perfusion contenant au moins 50 ml de diluant [solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %)], la concentration de trabectédine dans la solution à perfuser étant $\leq 0,030$ mg/ml..

S'il est impossible d'utiliser un abord veineux central et que l'on soit contraint de recourir à une veine périphérique, ajouter la solution reconstituée à une poche de perfusion contenant au moins 1 000 ml de diluant [solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %)].

Avant d'administrer des solutions parentérales, il faut les examiner à la recherche de particules visibles. La perfusion doit être administrée immédiatement après sa préparation

Stabilité des solutions jusqu'à l'emploi :

Solution reconstituée :

Après la reconstitution, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 30 heures jusqu'à 25°C. Pour des raisons d'ordre microbiologique, la solution reconstituée doit être diluée et utilisée immédiatement. Dans le cas contraire, c'est l'utilisateur qui est responsable des délais et modalités de conservation avant l'emploi du produit reconstitué, délais qui ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Solution diluée :

Après la dilution, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 30 heures jusqu'à 25 °C.