

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Yondelis 0,25 mg

Chaque flacon de poudre contient 0,25 mg de trabectédine.

Un mL de solution reconstituée contient 0,05 mg de trabectédine.

Excipients à effet notoire:

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Yondelis 1 mg

Chaque flacon de poudre contient 1 mg de trabectédine.

Un mL de solution reconstituée contient 0,05 mg de trabectédine.

Excipients à effet notoire:

Chaque flacon de poudre 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 blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Yondelis est indiqué chez les adultes 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, toutes les trois semaines, 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 [RCP] 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 de la gamma glutamyl transpeptidase (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 à chaque cycle 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/mm³ pendant plus de 5 jours ou associée à une fièvre ou une infection
- Thrombopénie < 25.000/mm³
- 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 x 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 (STS) 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

Yondelis ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans atteints d'un sarcome pédiatrique en raison de problèmes d'efficacité (voir 5.1 pour les résultats de l'étude sur les sarcomes pédiatriques).

Sujets âgés

Aucune étude n'a été spécifiquement réalisée chez les personnes âgées. 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

Il est recommandé d'être particulièrement prudent et il peut être nécessaire d'ajuster la dose chez les patients insuffisants hépatiques, l'exposition systémique à la trabectedine pouvant être augmentée ainsi que le risque de toxicité hépatique. Les patients présentant à l'inclusion un taux sérique élevé de bilirubine ne doivent pas être traités par Yondelis. Les tests fonctionnels hépatiques doivent s'effectuer sous surveillance tout au long du traitement par Yondelis car un ajustement de la dose peut être indiqué (voir tableau 1 et rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a inclus de patients souffrant d'insuffisance rénale (avec une 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 cette population de patients (voir rubrique 4.4). Compte tenu des caractéristiques pharmacocinétiques de la trabectedine (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 voie intraveineuse par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central (voir rubriques 4.4 et 6.6).

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la trabectedine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- 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 trabectedine est, en moyenne, approximativement doublée (voir rubrique 5.2) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Le risque de toxicité 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 sérique de bilirubine est augmenté ne doivent pas être traités par la trabectedine (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 œuvre. 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 un ajustement 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.

Réactions allergiques

Durant la commercialisation, des réactions d'hypersensibilité évoluant très rarement vers une issue fatale, ont été signalées en rapport avec l'administration de trabectédine en monothérapie ou en thérapie combinée avec la DLP (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Dysfonctionnement cardiaque

Il est recommandé de surveiller les événements indésirables de type cardiaque ou les troubles de la fonction myocardique chez les patients.

Une évaluation cardiaque approfondie doit être réalisée avec détermination de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) par échocardiogramme ou ventriculographie isotopique (MUGA) avant l'instauration de la trabectédine, puis tous les 2 ou 3 mois jusqu'à l'arrêt de la trabectédine.

Les patients dont la FEVG est inférieure à la limite normale basse (FEVG < LNB), présentant une dose cumulée antérieure d'anthracyclines > 300 mg/m², âgés de plus de 65 ans ou présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire (en particulier ceux qui sont sous traitement cardiaque) peuvent présenter un risque accru de trouble cardiaque en cas de traitement avec la trabectédine en monothérapie ou en association avec la doxorubicine.

Pour les patients ayant des événements indésirables cardiaques de grade 3 ou 4 indicateurs d'une cardiomyopathie ou pour les patients ayant une FEVG passant au-dessous de la LNB (évaluée soit par la diminution absolue de la FEVG ≥ 15 %, soit par la diminution absolue ≥ 5 % de la LNB), la trabectédine doit être arrêtée.

Syndrome de fuite capillaire (SFC)

Des cas de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été rapportés avec la trabectédine (y compris des cas ayant évolué vers une issue fatale). Dans le cas où des symptômes évocateurs d'un SFC apparaîtraient, par exemple un œdème inexplicable avec ou sans hypotension, le médecin doit vérifier le taux d'albumine sérique. Une chute rapide du taux d'albumine sérique peut indiquer un SFC. Une fois le diagnostic de SFC confirmé, après avoir exclu les autres causes possibles, le médecin doit interrompre la trabectédine et démarrer le traitement du SFC selon les recommandations en vigueur (voir rubriques 4.2 et 4.8).

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 femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. Elles doivent immédiatement prévenir le médecin traitant en cas de grossesse (voir rubrique 5.3).

Les hommes fertiles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 5 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « 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 avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres substances sur la trabectédine

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

La trabectédine est essentiellement métabolisée par l'iso-enzyme CYP3A4, les concentrations de la trabectédine dans le plasma sont susceptibles d'être augmentées chez les patients recevant une co-administration de médicaments qui inhibent puissamment l'activité de cette isoenzyme. De même, la co-administration de trabectédine et d'inducteurs puissants de CYP3A4 peut augmenter la clairance métabolique de la trabectédine. Deux études de phase 1 d'interaction médicamenteuse in vivo ont confirmé une tendance vers une augmentation et une diminution de l'exposition de la trabectédine lors d'une administration avec le kétoconazole et la rifampicine, respectivement.

Lorsque le kétoconazole a été co-administré avec la trabectédine, l'exposition plasmatique de la trabectédine a été augmentée d'environ 21% pour la C_{max} et de 66% pour l'ASC, mais aucun nouveau problème de tolérance n'a été identifié. Une surveillance étroite des effets toxiques est nécessaire chez les patients traités par la trabectédine en combinaison avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole oral, le fluconazole, le ritonavir, la clarithromycine ou l'aprépitant) et ces associations doivent être évitées si possible. Si de telles associations sont nécessaires, des ajustements de doses appropriés devront être appliqués dans l'éventualité de toxicités (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Lorsque la rifampicine a été co-administrée avec la trabectédine, l'exposition plasmatique de la trabectédine a été réduite d'environ 22% pour la C_{max} et de 31% pour l'ASC. Par conséquent, l'utilisation concomitante de trabectédine avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, la rifampicine, le phenobarbital, le millepertuis) doit être évitée si possible (voir rubrique 4.4).

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 système nerveux central (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 chez la femme enceinte. 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 a passé la barrière placentaire lors de son administration à des rates gravides. La trabectédine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse. En cas de grossesse pendant le traitement, 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.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. Elles doivent avertir immédiatement le médecin traitant en cas de grossesse (voir rubrique 5.3).

Si une grossesse survient pendant le traitement, l'éventualité d'une consultation génétique doit être envisagée.

Allaitement

On ne sait pas si la trabectédine est excrétée dans le lait maternel. 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 doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 5 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

La trabectédine peut avoir des effets génotoxiques. Avant traitement, il y a lieu de se renseigner sur les possibilités de conservation des ovules ou du sperme car le traitement par Yondelis peut provoquer une stérilité irréversible. Une consultation génétique 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 effets indésirables pendant le traitement ne doivent ni conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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.

Tableau résumant les effets indésirables

Le profil de tolérance de Yondelis décrit ci-après a été établi sur la base des effets indésirables observés dans le cadre d'essais cliniques, d'études de sécurité post-autorisation et de déclarations spontanées.

Le tableau ci-dessous indique les effets indésirables signalés chez des patients atteints de sarcome des tissus mous et de cancer des ovaires, traités par Yondelis selon le schéma thérapeutique recommandé

pour chaque indication. Les fréquences ont été établies sur la base des effets indésirables et des paramètres biologiques.

Les effets indésirables sont classés selon la classe de système d'organes et selon la fréquence. La classification de la fréquence des effets indésirables est la suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$).

Classe de systèmes d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations	Infection neutropénique	Septicémie	Choc septique	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie Thrombopénie Anémie Leucopénie	Neutropénie fébrile		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué	Déshydratation Hypokaliémie		
Affections psychiatriques	Insomnie			
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensation vertigineuse Dysgueusie Neuropathie périphérique sensitive Syncope*		
Affections cardiaques		Palpitations* Dysfonction ventriculaire gauche*		
Affections vasculaires		Hypotension Bouffée congestive	Syndrome d'hyperperméabilité capillaire	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée Toux	Embolie pulmonaire*	Œdème pulmonaire	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale Nausée Vomissements Constipation Diarrhée Stomatite	Dyspepsie		
Affections hépatobiliaires	Alanine aminotransférase augmentée Aspartate aminotransférase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Bilirubine sanguine augmentée	Gamma-glutamyltransférase augmentée		Insuffisance hépatique

Classe de systèmes d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythrodysesthésie palmo-plantaire*	Éruption cutanée Alopécie Hyperpigmentation cutanée*		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie Dorsalgie Créatine phosphokinase sanguine augmentée	Myalgie	Rhabdomyolyse	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue Pyrexie Œdème Inflammation muqueuse*	Réactions au site d'injection	Extravasation Nécrose des tissus mous	
Investigations	Créatinine sanguine augmentée Albumine sanguine diminuée	Poids diminué		

* Effets indésirables uniquement pour les cancers des ovaires

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.

Description des effets indésirables sélectionnés

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 ont été constatés à 15 jours en médiane et sont revenus 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 % et 94 % des patients respectivement traités en monothérapie et en thérapie combinée; respectivement 46 % et 35 % des patients étant déjà anémiés 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 au 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

Insuffisance hépatique: de rares cas d'insuffisance hépatique (y compris des cas ayant évolué vers une issue fatale) ont été signalés chez des patients présentant des pathologies sous-jacentes graves et traités par la trabectédine, à la fois dans des essais cliniques et durant la commercialisation. Parmi les facteurs de risque potentiels observés dans ces cas et ayant pu contribuer à l'augmentation de la toxicité de la trabectédine figurent un régime posologique non conforme aux directives recommandées, une interaction potentielle avec le CYP3A4 en raison de la présence de plusieurs substrats concurrents du CYP3A4 ou d'inhibiteurs de CYP3A4, ou l'absence de prophylaxie par la dexaméthasone.

Syndrome de fuite capillaire (SFC): Des cas de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été rapportés avec la trabectédine (y compris des cas ayant évolué vers une issue fatale) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration](#) – [voir Annexe V](#).

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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antinéoplasique, Code ATC: L01CX01.

Mécanisme d'action

La trabectédine se lie au petit sillon de l'acide désoxyribonucléique (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.

Effets pharmacodynamiques

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.

Investigations sur l'électrocardiogramme (ECG)

Dans une étude contrôlée versus placebo, la trabectédine n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QTc chez les patients ayant des tumeurs malignes solides avancées.

Efficacité et sécurité cliniques

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, intervalle de confiance (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 atteints d'autres types de sarcome.

Les résultats d'un programme d'accès élargi aux patients souffrant de STM (étude ET743-SAR- 3002) montrent que, parmi les 903 sujets évalués pour la SG, le temps de survie moyen a été de 11,9 mois (IC 95 %: 11,2, 13,8). La survie médiane par type histologique de tumeur a été de 16,2 mois (IC 95 %: 14,1, 19,5) pour les sujets atteints de léiomyosarcomes et de liposarcomes et de 8,4 mois (IC 95 %: 7,1, 10,7) pour les sujets présentant d'autres types de sarcomes. La survie médiane pour les sujets souffrant d'un liposarcome a été de 18,1 mois (IC 95 %: 15,0, 26,4) et pour les sujets souffrant d'un léiomyosarcome de 16,2 mois (IC 95 %: 11,7, 24,3).

D'autres données relatives à l'efficacité proviennent d'une étude contrôlée et randomisée de phase III évaluant la trabectédine *versus* la dacarbazine (étude ET743-SAR-3007), chez des patients traités pour un liposarcome ou un léiomyosarcome non résecable ou métastatique qui ont préalablement reçu un traitement à base d'anthracyclines et d'ifosfamide ou bien un traitement à base d'anthracyclines et une chimiothérapie cytotoxique complémentaire. Les patients du groupe recevant la trabectédine se sont vu administrer de la dexaméthasone 20 mg en intraveineuse avant chaque perfusion de trabectédine. En tout, 384 patients ont été randomisés dans le groupe recevant la trabectédine [1,5 mg/m² une fois toutes les 3 semaines (perfusion de 24 h toutes les 3 semaines) et 193 patients ont été randomisés dans le groupe recevant la dacarbazine (1 g/m² une fois toutes les 3 semaines). L'âge médian des patients était de 56 ans (fourchette: de 17 à 81 ans). 30 % étaient des hommes, parmi lesquels 77 % de type caucasien, 12 % de type afro-américain et 4 % de type asiatique. Les patients dans les groupes recevant la trabectédine et la dacarbazine ont respectivement reçu une médiane de 4 cycles et de 2 cycles. Le critère principal d'efficacité de l'étude était la SG qui incluait 381 décès (soit 66 % de tous les patients randomisés): 258 décès (soit 67,2 %) constatés dans le groupe recevant la trabectédine et 123 décès (soit 63,7 %) constatés dans le groupe recevant la dacarbazine (HR = 0,927 [IC 95 %: 0,748, 1,150; *p* = 0,4920]). L'analyse finale n'a montré aucune différence significative avec un suivi médian de la survie de 21,2 mois qui a donné une médiane de 13,7 mois (IC 95 %: 12,2, 16,0) pour le groupe recevant la trabectédine et une médiane de 13,1 mois [IC 95 %: 9,1, 16,2] pour le groupe recevant la dacarbazine. Les principaux critères d'évaluation secondaires sont résumés dans le tableau ci-après:

Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude ET743-SAR-3007

Critères d'évaluation/population de l'étude	Trabectédine	Dacarbazine	Risque relatif	valeur de <i>p</i>
Critère d'évaluation principal	n=384	n=193	–	–
Survie globale, n (%)	258 (67,2 %)	123 (63,7 %)	0,927 (0,748-1,150)	0,4920
Critères d'évaluation secondaires	n=345	n=173	–	–
SSP (en mois; IC 95 %)	4,2	1,5	0,55 (0,44, 0,70)	<0,0001
TRG, n (%); Risque relatif (IC 95 %)	34 (9,9 %)	12 (6,9 %)	1,47 (0,72, 3,2)	0,33
DOR (en mois; IC 95 %)	6,5	4,2	0,47 (0,17, 1,32)	0,14
TBC, n (%); Risque relatif (IC 95 %)	34,2 %	18,5 %	2,3 (1,45, 3,7)	<0,0002

Des données complémentaires sur l'efficacité sont disponibles, basées sur une étude randomisée, ouverte, multicentrique de phase II [JapicCTI-121850], menée chez des patients japonais atteints de sarcomes avec translocations spécifiques (TRS), les plus courants étant le liposarcome myxoïde à cellules rondes (n=24), le sarcome synovial (n=18), le chondrosarcome mésoenchymateux (n=6) et le sarcome d'Ewing extra-osseux/Tumeur Neuroectodermique Primitive (TNEP), le sarcome alvéolaire des tissus mous, le rhabdomyosarcome alvéolaire et le sarcome à cellules claires (n=5 chacun). L'étude a évalué l'efficacité et l'innocuité de la trabectédine par rapport aux meilleurs soins de support (MSS) comme thérapie de deuxième-ligne ou plus pour les patients atteints de TRS avancés résistants ou intolérants au protocole standard de chimiothérapie. La dose de trabectédine de 1,2 mg/m² recommandée pour les patients japonais [1,2 mg/m² toutes les 3 semaines (q3wk 24-h)] a été administrée. 76 patients japonais au total ont été inclus dans cette étude, parmi lesquels 73 ont été inclus dans l'analyse finale. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (SSP), qui a affiché une amélioration statistiquement significative en faveur de la trabectédine par rapport au MSS [HR=0,07 ; 95 % IC: 0,03-0,16 ; p<0,0001], avec une SSP médiane de 5,6 mois [95 % IC: 4,1-7,5] dans le groupe de la trabectédine et de 0,9 mois [95 % IC: 0,7-1,0] dans le groupe des MSS. Les critères d'évaluations secondaires incluaient l'analyse des taux de réponse selon les critères RECIST et de CHOI. En appliquant les critères RECIST, le taux de réponse objective (TRO) chez les patients traités avec la trabectédine était de 3 (8,1 % ; 95 % IC: 1,7-21,9 %) et il était de 0 (0 % ; 95 % IC: 0,0-9,7 %) chez les patients traités avec les meilleurs soins de soutien, tandis que le taux de bénéfice clinique (TBC) était de 24 (64,9 % ; 95 % IC: 47,5-79,9 %) et de 0 (0 %, 95 % IC: 0,0-9,7 %), respectivement. En appliquant le critère CHOI, le TRO chez les patients traités avec la trabectédine était de 4 (10,8 % ; 95 % IC: 3,0-25,4 %) et il était de 0 (0 % ; 95 % IC: 0,0-9,7 %) chez les patients traités avec les meilleurs soins de support, tandis que le TBC était de 7 (18,9 % ; 95 % IC: 8,0-35,2 %) et de 0 (0 %, 95 % IC: 0,0-9,7 %), respectivement.

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 p
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 finale – n = 522 événements)				
Ensemble des patientes randomisées	n = 337	n = 335		
SG médiane (IC 95 %) (mois)	22,2 (19,3-25,0)	18,9 (17,1-21,5)	0,86 (0,72-1,02)	0,0835 ^a

	Yondelis+DLP	DLP	Risque relatif	valeur de p
Survie globale dans la population sensible au platine (analyse finale, n=316 événements)				
	n=218	n=212		
SG médiane (IC 95 %) (mois)	27.0 (24.1-31.4)	24.1 (20.9-25.9)	0.83 (0.67-1.04)	0.1056 ^a
Taux de réponse global (TRG)				
Évaluation radiologique indépendante, Ensemble des patientes randomisées	n = 337	n = 335		
TRG (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 réalisée par des oncologues indépendants, 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 finale, l'effet de l'association Yondelis+DLP comparé à la DLP seule sur la survie globale a été plus marqué chez les patientes dont l'ISP était ≥ 6 mois (population sensible au platine 27,0 vs. 24,1 mois, HR = 0,83, IC: 0,67-1,04) que chez celles dont l'ISP était < 6 mois (population résistante au platine: 14,2 vs. 12,4 mois, HR = 0,92, IC: 0,70-1,21).

Le bénéfice en survie globale de l'association Yondelis+DLP n'était pas dû aux traitements ultérieurs, qui étaient bien équilibrés entre les deux bras de l'étude.

Lors des analyses multivariées comportant l'ISP, l'effet du traitement sur la survie globale a été statistiquement en faveur de l'association Yondelis+DLP comparé à la DLP seule [Ensemble des patientes randomisées: p = 0,0285; population sensible au platine: p = 0,0319].

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

La combinaison Yondelis+PLD dans le cancer des ovaires récidivant a été évaluée dans l'étude ET743-OVC-3006, une étude de phase 3 dans laquelle des femmes atteintes d'un cancer des ovaires après l'échec d'un deuxième régime à base de platine ont été randomisées au Yondelis (1,1 mg/m²) et au PLD (30 mg/m²) toutes les 3 semaines ou au PLD (50 mg/m²) seul toutes les 4 semaines. Les participantes à l'étude devaient être sensibles au platine (ISP ≥ 6 mois) après leur premier traitement à base de platine et afficher une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie de seconde ligne à base de platine (sans restrictions ISP), ce qui signifie que ces patientes pouvaient être sensibles au platine (ISP ≥ 6 mois) ou résistantes au platine (PFI < 6 mois) après leur deuxième chimiothérapie à base de platine. Une analyse post hoc a révélé que 42 % des personnes inscrites étaient résistantes au platine (ISP < 6 mois) après leur chimiothérapie à base de platine.

Le critère principal de l'étude ET743-OVC-3006 était la SG, et les critères secondaires étaient la SSP et le TRO. L'étude a été dimensionnée afin d'enrôler environ 670 patientes pour observer 514 décès et détecter un RR de 0,78 pour une SG de 80 %, avec un niveau de signification bilatérale de 0,05 réparti sur deux analyses prévues de la SG, une analyse intermédiaire (60 % ou 308/514 décès) et une analyse finale (514 décès). Deux analyses de futilité préliminaires non prévues ont été réalisées à la demande du Comité indépendant de contrôle des données (CICD). Après la deuxième analyse de futilité réalisée à 45 % des événements prévus (232/514 décès), le CICD a recommandé l'arrêt de l'étude à cause de la (1) futilité de l'analyse primaire de la SG et du (2) risque excessif basé sur le déséquilibre des événements indésirables défavorables au Yondelis+PLD. À la fin anticipée de l'étude, 9 %

(52/572 traitées) des sujets ont arrêté le traitement, 45 % (260/576 randomisées) ont arrêté le suivi, et 54 % (310/576 randomisées) ont été censurés à partir de l'évaluation de la SG, empêchant des estimations fiables des critères de SSP et de SG.

Aucune donnée ne permet de comparer Yondelis+PLD à un régime à base de platine chez les patientes sensibles au platine.

Population pédiatrique

Un total de 50 patients pédiatriques atteints d'un rhabdomyosarcome, d'un sarcome d'Ewing ou d'un sarcome des tissus mous hors rhabdomyosarcome (NRSTS) ont été inclus dans l'étude de phase I-II SAR-2005. Huit patients ont été traités à la posologie de 1,3 mg/m² et 42 patients à la posologie de 1,5 mg/m². La trabectédine a été administrée en perfusion intraveineuse de 24 heures tous les 21 jours. Quarante patients ont pu être entièrement évalués en termes de réponse au traitement. Une réponse partielle (RP) centralement confirmée a été observée. RR global: 2,5 %, IC 95 % (0,1 %-13,2 %). La RP correspondait à un patient atteint d'un rhabdomyosarcome alvéolaire. La durée de la réponse a été de 6,5 mois. Aucune réponse n'a été observée pour les sarcomes d'Ewing et les NRSTS [RR: 0 %, IC 95 % (0 %-30,9 %)]. Une stabilisation de la maladie a été constatée chez trois patients (un atteint d'un rhabdomyosarcome après 15 cycles, un atteint d'un fibrosarcome après 2 cycles, et un atteint d'un sarcome d'Ewing après 4 cycles).

Des effets indésirables, notamment une élévation réversible des enzymes hépatiques et des événements hématologiques, ont été observés. De plus, fièvre, infection, déshydratation et thrombose/embolie ont également été signalés.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

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.

Biotransformation

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.

Élimination

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 pharmacocinétique de la population a montré que les concentrations plasmatiques de trabectédine observées chez la population japonaise avec la dose de 1,2 mg/m² étaient équivalentes à celles obtenues chez la population occidentale non japonaise avec 1,5 mg/m².

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

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la trabectédine a été évalué auprès de 15 patients cancéreux à des doses allant de 0,58 à 1,3 mg/m² administrées en perfusion de 3 heures. La moyenne géométrique de l'exposition à la trabectédine normalisée à la dose (AUC) a augmenté de 97 % (IC 90 %: 20 %, 222 %) chez 6 patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (taux sérique de bilirubine accru de 1,5 à 3 x ULN et élévation des aminotransférases (AST ou ALT) < 8 x ULN) après avoir administré une seule dose de trabectédine de 0,58 mg/m² (n=3) ou de 0,9 mg/m² (n=3) par rapport aux 9 patients ayant une fonction hépatique normale après administration d'une seule dose de trabectédine de 1,3 mg/m² (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 1500 µg/m² 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.

Le passage de la barrière placentaire par la trabectédine et l'exposition fœtale à cet agent ont été observés dans une étude conduite chez des rates gravides ayant reçu une seule injection intraveineuse de ¹⁴C-trabectédine à la dose de 0,061 mg/kg. Les concentrations maximales de radioactivité dans les tissus fœtaux étaient semblables à celles observées dans le plasma ou le sang maternel.

6. DONNÉES 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 pas être 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

60 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

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Yondelis 0,25 mg

Yondelis est présenté dans un flacon en verre incolore de type I muni d'un bouchon en caoutchouc butyle, recouvert d'une capsule *flip-off* en aluminium, contenant 0,25 mg de trabectédine.

Chaque boîte contient un flacon.

Yondelis 1 mg

Yondelis est présenté dans un flacon en verre incolore de type I muni d'un bouchon en caoutchouc butyle, recouvert d'une capsule *flip-off* en aluminium, contenant 1 mg de trabectédine.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de la perfusion intraveineuse

Yondelis doit être reconstitué et encore dilué avant la perfusion intraveineuse. Des techniques d'asepsie adaptées doivent être respectées pour préparer la solution de perfusion (voir Instructions pour la reconstitution et pour la dilution).

En cas d'association avec la DLP, 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 %) pour ce rinçage 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

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

Utiliser une seringue pour injecter 5 mL d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon. Le flacon doit être agité 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.

Yondelis 1 mg

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

Utiliser une seringue pour injecter 20 mL d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon. Le flacon doit être agité 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.

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.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur en matière de médicaments cytotoxiques.

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

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Yondelis 0,25 mg

EU/1/07/417/001

Yondelis 1 mg

EU/1/07/417/002

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

Date de première autorisation: 17 septembre 2007

Date du dernier renouvellement: 03 août 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION 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 OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte en carton – flacon de 0,25 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Médicament cytotoxique: Manipuler avec précaution.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Pour les modalités de conservation après reconstitution et dilution, voir la notice.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament 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 MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/417/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

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

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Étiquette du flacon – flacon de 0,25 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT 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 PÉREMPTION

EXP:

4. NUMÉRO DU LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,25 mg de trabectédine

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte en carton – flacon de 1 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Médicament cytotoxique: Manipuler avec précaution.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Pour les modalités de conservation après reconstitution et dilution, voir la notice.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament 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 MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/417/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

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

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Étiquette du flacon – flacon de 1 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT 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 PÉREMPTION

EXP:

4. NUMÉRO DU LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mg de trabectédine

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

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 car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Yondelis et dans quels 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. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Yondelis et dans quels cas est-il utilisé

La substance active contenue dans Yondelis est la trabectédine. 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 contenant du platine.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Yondelis

N'utilisez jamais Yondelis

- si vous êtes allergique à la trabectédine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6
- si vous avez une infection grave
- si vous allaitez
- si vous devez recevoir le vaccin contre la fièvre jaune

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Yondelis.

Yondelis seul, ou en association avec la DLP, ne doit pas être utilisé si vous présentez des anomalies graves du foie, des reins ou du cœur.

Avant le début du traitement par Yondelis, avertissez votre médecin si vous savez ou supposez que vous avez l'un des problèmes suivants:

- Problèmes au foie ou aux reins.
- Problèmes cardiaques ou antécédents de problèmes cardiaques.
- Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à la limite normale basse.
- Antécédents de traitement par anthracyclines à haute dose.

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.
- en cas de réaction allergique (hypersensibilité). Vous pouvez alors ressentir un ou plusieurs symptômes parmi les suivants: fièvre, difficultés respiratoires, rougeur cutanée, bouffées de chaleur ou éruption cutanée, nausées ou vomissements (pour ces derniers, voir rubrique 4).
- si vous remarquez un gonflement (œdème) inexpliqué partiel ou généralisé accompagné de possibles étourdissements, vertiges ou d'une sensation de soif (hypotension), cela peut être le signe d'une pathologie (syndrome de fuite capillaire) pouvant provoquer une accumulation excessive de fluide dans vos tissus et nécessitant une évaluation médicale d'urgence par votre médecin.

Enfants et adolescents

Yondelis ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans atteints d'un sarcome pédiatrique.

Autres médicaments et Yondelis

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

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 un des médicaments suivants, il faudra vous surveiller étroitement car les effets de Yondelis sont:

- 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))

- 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 virus de l'immunodéficience humaine [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)).

Ainsi, l'utilisation de n'importe lequel de ces médicaments en même temps que Yondelis doit être évitée, si possible.

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 hépatiques ou musculaires 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.

Yondelis avec de l'alcool

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

Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

Yondelis ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives adéquates pendant le traitement par Yondelis et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

Si une grossesse survenait, vous devez avertir votre médecin immédiatement et une consultation génétique est recommandée car Yondelis peut provoquer des anomalies génétiques.

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.

Fertilité

Des méthodes contraceptives adéquates doivent être utilisées par les hommes fertiles pendant le traitement par Yondelis et pendant les 5 mois suivant la fin du traitement.

Les patients doivent se renseigner sur les possibilités de conservation des ovules ou du sperme avant le traitement car Yondelis peut provoquer une stérilité irréversible.

Une consultation génétique est également recommandée pour les patients qui souhaitent avoir des enfants après le traitement.

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.

Yondelis contient du potassium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans 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. La dose recommandée chez les patients japonais est inférieure à la dose habituelle pour les autres races, et elle est de 1,2 mg/m² de surface corporelle.

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 indésirables éventuels?

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

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

Effets indésirables graves entraînés par un traitement par Yondelis:

Très fréquent: qui peut affecter plus d'1 personne sur 10

- 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).
- Votre médecin vous prescrira régulièrement des prises de sang pour déceler d'éventuelles anomalies.

Fréquent: qui peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Vous pouvez également présenter une infection du sang (septicémie) si votre système immunitaire est très déficient. *Si vous avez de la fièvre, vous devez immédiatement consulter un médecin.*
- Il se peut aussi que vous éprouviez des douleurs dans les muscles (myalgie). 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.
- 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 « Avertissements et précautions ») et pourrait nécessiter une intervention chirurgicale.
- Vous pouvez présenter une réaction allergique. Vous pouvez alors ressentir de la fièvre, des difficultés respiratoires, une rougeur cutanée, des bouffées de chaleur ou une éruption cutanée, des nausées (envie de vomir) ou vomissements.
- En cas d'administration de Yondelis avec de la DLP, vous pouvez faire une syncope (évanouissement). De plus, vous pouvez sentir que votre cœur bat trop fort ou trop vite dans votre poitrine (palpitations), vous pourriez présenter une faiblesse dans les ventricules, les principales cavités du cœur responsables du pompage (dysfonction ventriculaire gauche) ou un blocage soudain d'une artère des poumons (embolie pulmonaire).

Peu fréquent: peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- Vous pouvez ressentir des douleurs musculaires sévères, une rigidité et une faiblesse musculaires. Vous pouvez également remarquer que vos urines sont plus foncées. Tous ces éléments peuvent être le signe de dommages musculaires (rhabdomyolyse).
- Votre médecin peut vous prescrire des analyses de sang dans certains cas afin d'éviter que vous développiez des lésions musculaires (rhabdomyolyse). Dans les cas très graves, cela peut entraîner une insuffisance rénale. *Si vous ressentez une faiblesse ou des douleurs musculaires sévères, consultez immédiatement un médecin.*
- Vous pouvez présenter des difficultés respiratoires, un rythme cardiaque irrégulier, une baisse de votre débit urinaire (quantité d'urine excrétée), un changement brusque de votre état mental, des zones de marbrures cutanées, une hypotension très importante associée à des anomalies des paramètres biologiques (baisse du taux de plaquettes). Si vous observez l'un des signes ou symptômes mentionnés ci-dessus, **consultez immédiatement un médecin.**
- Vous pouvez constater une accumulation anormale de liquide dans les poumons, pouvant entraîner un gonflement (œdème pulmonaire).

- Vous pouvez remarquer un gonflement (œdème) inexpliqué partiel ou généralisé accompagné de possibles étourdissements, vertiges ou d'une sensation de soif (hypotension). Cela peut être le signe d'une pathologie (syndrome de fuite capillaire) pouvant provoquer une accumulation excessive de fluide dans vos tissus. Si vous observez l'un des signes ou symptômes mentionnés ci-dessus, **consultez immédiatement un médecin.**
- Vous pouvez remarquer que la perfusion de Yondelis s'échappe de votre veine (extravasation) pendant l'administration. Vous observerez alors une rougeur, un gonflement, et vous ressentirez des démangeaisons et une gêne au point d'injection. Si vous observez l'un de ces signes ou symptômes, **parlez-en immédiatement à votre infirmière ou votre médecin.**

Ces symptômes pourraient entraîner une lésion ou la mort des cellules tissulaires (nécrose tissulaire) autour du point d'injection, ce qui pourrait nécessiter une intervention chirurgicale.

Certains signes ou symptômes d'extravasation ne sont visibles que plusieurs heures après sa survenue. Des cloques, une desquamation et un noircissement de la peau autour du point sont possibles. Plusieurs jours peuvent s'écouler avant que les dommages tissulaires ne soient pleinement visibles. Si vous observez l'un des signes ou symptômes mentionnés ci-dessus, **consultez immédiatement un médecin.**

Rare: peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- Vous pouvez présenter un jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), ressentir des douleurs dans la partie supérieure droite de votre abdomen, avoir des nausées, des vomissements, une sensation de malaise général, des difficultés de concentration, vous sentir désorienté(e), confus(e) ou somnolent(e). Ces signes peuvent témoigner de l'incapacité du foie à fonctionner normalement. Si vous observez l'un des signes ou symptômes mentionnés ci-dessus, **consultez immédiatement un médecin.**

Autres effets indésirables moins graves:

Très fréquent: qui peut affecter plus d'1 personne sur 10

- Vous pouvez
 - vous sentir fatigué(e)
 - ressentir une difficulté à respirer et tousser
 - éprouver des douleurs dans le dos et les articulations
 - ressentir une accumulation excessive de fluide dans vos tissus (œdème)
 - avoir facilement des ecchymoses (« bleus »)
 - avoir des saignements de nez
 - être plus vulnérable aux infections. Une infection peut aussi donner de la fièvre.

Si vous ressentez l'un de ces symptômes, vous devez immédiatement consulter un médecin.
- Il se peut aussi que vous éprouviez des troubles digestifs comme une perte de l'appétit, des nausées ou des vomissements, des douleurs abdominales, une diarrhée ou une constipation. *Si, malgré la prise d'un médicament 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.*
- Vous pouvez ressentir des maux de tête et présenter des troubles du sommeil.
- 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 (stomatite), ou sous la forme d'une inflammation du tube digestif, en cas d'association de Yondelis et de DLP.

- Les patientes atteintes d'un cancer des ovaires et traitées par Yondelis en association avec de la DLP peuvent également 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, soit former des cloques avec une ulcération.

Fréquent: qui peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Vous pouvez ressentir les phénomènes suivants: déshydratation, perte de poids, inconfort digestif et modifications du goût.
- Vous pouvez perdre vos cheveux (alopécie).
- Vous pouvez avoir des sensations vertigineuses, une diminution de la pression artérielle et une rougeur du visage ou une éruption cutanée.
- Une pigmentation plus foncée de la peau peut se produire chez les patientes atteintes d'un cancer des ovaires recevant du Yondelis en association avec de la DLP.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Yondelis

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 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.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules visibles après la reconstitution ou la dilution du médicament.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur en matière de médicaments cytotoxiques.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Yondelis

- La substance active est la trabectédine.
Yondelis 0,25 mg: chaque flacon de poudre contient 0,25 mg de trabectédine.
Yondelis 1 mg: chaque flacon de poudre 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).

Comment se présente 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 complémentaire concernant 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 révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la 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 en matière de 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 intraveineuse 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 par voie intraveineuse, 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.