

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZEPZELCA 2 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
ZEPZELCA 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ZEPZELCA 2 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon de poudre contient 2 mg de lurbinectédine.

ZEPZELCA 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon de poudre contient 4 mg de lurbinectédine.

Un mL de solution reconstituée contient 0,5 mg de lurbinectédine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour concentré).

Poudre blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ZEPZELCA, en association avec l'atézolizumab, est indiqué dans le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE) dont la maladie n'a pas progressé après un traitement d'induction de première intention par atézolizumab, carboplatine et étoposide.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par ZEPZELCA doit être instauré et supervisé par des professionnels de santé expérimentés dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée de lurbinectédine est de 3,2 mg/m² tous les 21 jours, jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable, lorsqu'elle est administrée en association avec l'atézolizumab.

Lorsque la lurbinectédine est administrée le même jour, l'atézolizumab doit être administré en premier (voir rubrique 5.1).

Pour la dose intraveineuse ou sous-cutanée recommandée d'atézolizumab, ainsi que pour les recommandations d'adaptation posologique en cas de toxicité, se référer au résumé des caractéristiques du produit.

Le traitement par ZEPZELCA doit être instauré uniquement si la numération absolue des neutrophiles (NAN) est d'au moins $1,5 \times 10^9/L$ et la numération plaquettaire d'au moins $100 \times 10^9/L$.

Poursuite du traitement et reports de traitement

Les cycles de traitement ultérieurs (c.-à-d. le cycle 2 ou cycles suivants) seront administrés tous les 21 jours si le patient remplit tous les critères de poursuite du traitement mentionnés ci-dessus (voir également le Tableau 2 pour les critères d'ajustement posologique en cas d'effets indésirables de ZEPZELCA).

Si un patient ne remplit pas les critères nécessaires à la poursuite du traitement le Jour 1 de n'importe quel cycle après le Cycle 1, l'administration du traitement sera suspendue jusqu'à récupération adéquate, pour une durée maximale de 21 jours après la date prévue du traitement. En l'absence de récupération après un report de 21 jours, le traitement doit être arrêté.

Si l'atézolizumab est arrêté en raison d'un effet indésirable sévère d'origine immunitaire, le traitement par lurbinectédine peut être poursuivi à la dose actuelle en monothérapie. Si la toxicité immunitaire réapparaît malgré l'arrêt de l'atézolizumab, le traitement par lurbinectédine doit également être interrompu.

Médicaments pré-perfusion

Les médicaments pré-perfusion suivants doivent être administrés en prophylaxie antiémétique :

- corticoïdes (dexaméthasone 8 mg par voie intraveineuse ou équivalent)
- antagonistes de la sérotonine (ondansétron 8 mg par voie intraveineuse ou équivalent)

Médicaments post-perfusion

Une prophylaxie primaire par facteur de croissance des colonies de granulocytes (G-CSF) est recommandée pour réduire le risque de neutropénie sévère/fébrile.

Si nécessaire, la post-médication peut inclure l'administration d'un traitement antiémétique prolongé pendant 2 jours :

- corticoïdes (dexaméthasone orale 4 mg ou équivalent), ou
- antagonistes de la sérotonine (ondansétron oral 8 mg ou équivalent) ou
- métoclopramide (10 mg par voie intraveineuse ou orale ou équivalent toutes les 8 heures)

Ajustement posologique en cas d'effets indésirables

Les réductions de dose recommandées en cas d'effets indésirables sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : réduction de la dose de ZEPZELCA en cas d'effets indésirables

Dose initiale recommandée	1 ^{re} réduction de dose	2 ^e réduction de dose	3 ^e réduction de dose
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Arrêter
1,6 mg/m ² *	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Arrêter

*Schéma de réduction de dose applicable à la dose réduite de 50 % (soit 1,6 mg/m²) utilisée en cas d'insuffisance hépatique modérée ou de coadministration avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A.

Les modifications de dose recommandées en cas d'effets indésirables sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : critères d'ajustement posologiques pour ZEPZELCA en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité ^a	Modification de la posologie
Neutropénie ^b (voir rubrique 4.4)	Grade 4 OU neutropénie fébrile de tout grade OU associée à un(e) infection/sepsis de tout grade	- Suspendre ZEPZELCA jusqu'à l'atteinte d'un grade ≤ 1 et résolution de tout(e) fièvre/infection/sepsis associé(e), ET - Reprendre ZEPZELCA à une dose réduite^b
Thrombopénie (voir rubrique 4.4)	Grade 3 avec saignement OU Grade 4	- Suspendre ZEPZELCA jusqu'à l'atteinte d'un taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$, ET - Reprendre ZEPZELCA à une dose réduite
Hépatotoxicité (voir rubrique 4.4) et autres effets indésirables	Grade 2	- Suspendre ZEPZELCA jusqu'à l'atteinte d'un grade ≤ 1 (pour l'ASAT et l'ALAT jusqu'à ≤ 3 LSN), ET - Reprendre ZEPZELCA à la même dose
	Grade ≥ 3	- Suspendre ZEPZELCA jusqu'à l'atteinte d'un grade ≤ 1 (pour l'ASAT et l'ALAT jusqu'à ≤ 3 LSN). ET - Reprendre ZEPZELCA à une dose réduite
Rhabdomyolyse	Grade 2	- Suspendre ZEPZELCA jusqu'à l'atteinte d'un grade ≤ 1, ET - Reprendre ZEPZELCA à la même dose
	Grade ≥ 3	Arrêter définitivement ZEPZELCA
Toxicité non hématologique	Grade 2	- Suspendre ZEPZELCA jusqu'à l'atteinte d'un grade ≤ 1, ET - Reprendre ZEPZELCA à la même dose
	Grade ≥ 3	- Suspendre ZEPZELCA jusqu'à l'atteinte d'un grade ≤ 1, ET - Reprendre ZEPZELCA à une dose réduite
Syndrome de lyse tumorale	Grade 2	- Suspendre ZEPZELCA jusqu'à l'atteinte d'un grade ≤ 1, ET - Reprendre ZEPZELCA à la même dose
	Grade ≥ 3	Arrêter définitivement ZEPZELCA
Tout effet indésirable nécessitant des reports fréquents ou prolongés (> 2 semaines)	-	Réduire la dose de ZEPZELCA ou arrêter

^a Critères communs de terminologie pour les événements indésirables de l'Institut national du cancer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) version 5.0.

^b Les patients présentant une neutropénie isolée de grade 4 (numération des neutrophiles inférieure à 500 cellules/mm³) et n'ayant pas reçu de G-CSF en prophylaxie primaire peuvent recevoir une prophylaxie par G-CSF plutôt que d'avoir une réduction de la dose de lurbinectédine.

Ajustement posologique en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A

L'administration concomitante de lurbinectédine et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A doit être évitée. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, la dose de lurbinectédine doit être réduite de 50 % par rapport à la dose approuvée (voir rubrique 4.5). En cas d'effets indésirables avec la dose initiale réduite, jusqu'à deux réductions de dose ultérieures de 20 % chacune sont autorisées (voir le Tableau 1 à la rubrique 4.2).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr 60 à 89 mL/min) ou modérée (ClCr de 30 à 59 mL/min).

La lurbinectédine n'a pas été évaluée chez un nombre suffisant de patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ou d'insuffisance rénale terminale pour permettre d'estimer le risque ; par conséquent, elle ne doit pas être administrée à ces patients (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Le traitement par lurbinectédine n'est pas recommandé chez les patients présentant un taux élevé d'ASAT ou d'ALAT (ASAT ou ALAT $> 3 \times$ LSN) en raison de l'expérience clinique limitée.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $\leq$ LSN et ASAT $>$ LSN, ou bilirubine totale $1 \text{ à } \leq 1,5 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT).

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $> 1,5 \text{ à } \leq 3 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT), la posologie recommandée de ZEPZELCA est de $1,6 \text{ mg/m}^2$ par perfusion intraveineuse sur 60 minutes tous les 21 jours, jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 5.2). Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée doivent être surveillés afin de détecter toute augmentation des effets indésirables. En cas d'effets indésirables avec la dose initiale réduite, jusqu'à deux réductions de dose ultérieures de 20 % chacune sont autorisées (voir le Tableau 1 à la rubrique 4.2).

L'administration de ZEPZELCA chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale $> 3 \times$ LSN) doit être évitée. Si l'administration de ZEPZELCA ne peut être évitée, la posologie recommandée est de $1,6 \text{ mg/m}^2$ par perfusion intraveineuse sur 60 minutes tous les 21 jours, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (voir rubrique 5.2). Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère doivent être surveillés afin de détecter toute augmentation des effets indésirables. En cas d'effets indésirables avec la dose initiale réduite, jusqu'à deux réductions de dose ultérieures de 20 % chacune sont autorisées (voir le Tableau 1 à la rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de ZEPZELCA dans la population pédiatrique pour le traitement du CPPC.

Mode d'administration

ZEPZELCA doit être utilisé uniquement par voie intraveineuse. Il doit être administré par perfusion intraveineuse sur une période d'une heure.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

ZEPZELCA doit être reconstitué puis dilué avant l'administration.

L'utilisation d'un cathéter veineux central doit être envisagée pour réduire le risque d'extravasation (voir rubrique 4.4) et de thrombophlébite, en particulier chez les patients ayant un accès veineux limité.

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 substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

ZEPZELCA peut provoquer une myélosuppression sévère et potentiellement mortelle, notamment une neutropénie fébrile et un sepsis.

ZEPZELCA ne doit pas être administré aux patients dont la numération des neutrophiles initiale est inférieure à $1,5 \times 10^9/L$ et la numération plaquettaire initiale est inférieure à $100 \times 10^9/L$.

La numération formule sanguine, y compris la numération différentielle des globules blancs et des plaquettes, doit être surveillée à l'instauration du traitement et avant chaque cycle. Des modifications de dose peuvent être nécessaires (voir le Tableau 2 à la rubrique 4.2).

En cas de numération des neutrophiles inférieure à $500/mm^3$ ou de toute valeur inférieure à la limite inférieure de la normale associée à une infection/ un sepsis, l'utilisation de G-CSF est recommandée.

Hépatotoxicité

Des augmentations des taux d'ALAT et d'ASAT ont été rapportées avec ZEPZELCA (voir rubrique 4.8).

Des tests de la fonction hépatique, incluant les ALAT (ALT), les ASAT (AST) et la bilirubine, doivent être réalisés avant l'instauration du traitement par ZEPZELCA et surveillés régulièrement pendant le traitement, selon les indications cliniques. Des modifications de dose peuvent être nécessaires (voir Tableau 1 de la rubrique 4.2).

Extravasation entraînant une nécrose tissulaire

Une extravasation de ZEPZELCA entraînant des lésions de la peau et des tissus mous, y compris une nécrose nécessitant un débridement, peut survenir (voir rubrique 4.8).

L'utilisation d'un cathéter veineux central doit être envisagée pour réduire le risque d'extravasation, en particulier chez les patients ayant un accès veineux limité. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tout signe et symptôme d'extravasation pendant la perfusion de ZEPZELCA.

En cas d'extravasation, la perfusion doit être immédiatement interrompue, le cathéter de perfusion doit être retiré et le patient doit être surveillé afin de détecter tout signe et symptôme de nécrose tissulaire. Le délai d'apparition de la nécrose après extravasation peut varier. Des soins de soutien doivent être

administrés et un spécialiste médical approprié doit être consulté au besoin pour la prise en charge des signes et symptômes d'extravasation. Les perfusions suivantes doivent être administrées à un site qui n'a pas été affecté par l'extravasation.

Rhabdomyolyse

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients traités par ZEPZELCA (voir rubrique 4.8).

Le taux de créatine phosphokinase (CPK) doit être surveillé avant l'instauration du traitement par ZEPZELCA et périodiquement pendant le traitement, selon les indications cliniques.

En cas de rhabdomyolyse, des mesures de soutien telles qu'une hydratation parentérale, une alcalinisation urinaire et une dialyse doivent être rapidement instaurées, comme indiqué. Selon la sévérité, le traitement par ZEPZELCA doit être interrompu ou la dose doit être réduite [voir Tableau 2 de la rubrique 4.2].

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de médicaments ayant une association connue avec la rhabdomyolyse (par ex., statines), car le risque de rhabdomyolyse peut être accru.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT), pouvant être fatals, ont été rapportés avec le traitement par ZEPZELCA. Il est conseillé aux professionnels de santé de surveiller étroitement les patients afin de détecter un éventuel SLT, en particulier ceux présentant une charge tumorale élevée. Les principales précautions comprennent la prévention de la déshydratation et la prise en charge des déséquilibres électrolytiques. Si un SLT se produit, il doit être traité rapidement et la nécessité potentielle d'interrompre voire d'arrêter le traitement doit être envisagée (voir rubrique 4.2).

Administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Toxicité embry-fœtale

La lurbinectédine peut être nocive pour le fœtus lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte. Un test de grossesse est recommandé chez les femmes en âge de procréer avant le début du traitement. Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une méthode hautement efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et poursuivi pendant 7 mois après la dernière dose. Les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement et pendant 4 mois après la dernière dose. Les partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une méthode hautement efficace de contraception pendant la même période (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Précautions spécifiques à la maladie - CPPC

. L'étude pivotale a exclu les patients présentant des métastases du SNC, un indice de performance ECOG ≥ 2 , des antécédents de maladie auto-immune ou ayant reçu des médicaments immunosuppresseurs systémiques dans la semaine précédant l'inclusion. (voir rubrique 5.1). En l'absence de données, la lurbinectédine en association avec l'atézolizumab doit être utilisée avec prudence dans ces populations, après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque au cas par cas.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A sur la lurbinctédine

Dans une étude dédiée d'interaction médicamenteuse (n = 8) avec l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, l'exposition systémique totale à la lurbinctédine a augmenté d'environ 2,7 fois ($ASC_{0-\infty}$) et la clairance plasmatique totale a diminué de 63 % lorsque la lurbinctédine a été administrée en concomitance avec l'itraconazole (dose quotidienne totale de 200 mg pendant 12 jours, de 4 jours avant à 8 jours après l'administration de lurbinctédine).

L'administration concomitante de ZEPZELCA avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A doit être évitée. Si l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (par ex., kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycine, télicithromycine, lopinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, bocéprévir, télaprévir) ou avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (par ex., aprépitant, ciprofloxacine, érythromycine, ciclosporine, fluconazole, diltiazem, vérapamil) ne peut être évitée, la dose de ZEPZELCA doit être réduite de 50 % par rapport à la dose approuvée (voir rubrique 4.2). En cas d'effets indésirables avec la dose initiale réduite, jusqu'à deux réductions de dose ultérieures de 20 % chacune sont autorisées (voir Tableau 1 de la rubrique 4.2).

Effet des inducteurs puissants du CYP3A sur la lurbinctédine

Dans une étude dédiée d'interaction médicamenteuse spécifique (n = 8) avec le bosentan, un inducteur modéré du CYP3A4, l'exposition systémique à la lurbinctédine totale a diminué d'environ 20 % ($ASC_{0-\infty}$) et la clairance plasmatique totale a augmenté de 25 % lorsque la lurbinctédine a été administrée en concomitance avec le bosentan (125 mg deux fois par jour pendant 5 jours). L'ampleur de ces variations exclut un effet cliniquement pertinent de l'administration concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A4 (par ex. bosentan, cénobamate, dabrafénib, éfavirenz, éfavirine, lorlatinib, pexidartinib, phénobarbital, primidone, sotorasib) sur l'exposition à la lurbinctédine, et aucun ajustement posologique n'est requis.

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A (par ex., carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine, rifapentine, millepertuis [*Hypericum perforatum*]) avec ZEPZELCA doit être évitée. Il convient d'envisager des agents alternatifs présentant un effet inducteur du CYP3A moins marqué (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Un test de grossesse est recommandé chez les femmes en âge de procréer avant le début du traitement par lurbinctédine.

Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une méthode hautement efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et poursuivi pendant 7 mois après la dernière dose.

Les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement et poursuivi pendant 4 mois après la dernière dose. Les partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant la même période (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la lurbinectédine chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sévère sur le développement embryonnaire et fœtal (voir rubrique 5.3).

La lurbinectédine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec lurbinectédine.

Les femmes enceintes ou les femmes en âge de procréer non enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus. Si ZEPZELCA est utilisé pendant la grossesse ou si une patiente débute une grossesse pendant le traitement par ZEPZELCA, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si la lurbinectédine et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu.

La lurbinectédine est contre-indiquée pendant l'allaitement.

Fertilité

Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été menée pour évaluer la fertilité avec la lurbinectédine et qu'aucun signal clair de toxicité pour les organes reproducteurs n'ait été observé dans les études de toxicité, la nature du composé (cytotoxique et mutagène) est susceptible d'affecter la capacité de reproduction.

Des conseils sur la conservation des ovules ou des spermatozoïdes doivent être demandés avant le traitement en raison de la possibilité d'une infertilité irréversible due au traitement par lurbinectédine. Des conseils génétiques sont également recommandés pour les patients souhaitant avoir des enfants après le traitement.

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

ZEPZELCA a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients atteints de fatigue, d'étourdissements, de vertiges et de nausées doivent être avisés de ne pas conduire de véhicules et de ne pas utiliser de machines jusqu'à la disparition des symptômes (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les nausées (37,6 %), la fatigue* (34,3 %), l'anémie (33,9 %), la thrombopénie (27,7 %) et la neutropénie (25,2 %).

Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents étaient la neutropénie (12,4 %), la thrombopénie (11,2 %), l'anémie (9,5 %) et la fatigue* (5,0 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 34,3 % des patients recevant ZEPZELCA avec l'atézolizumab. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient la thrombopénie (2,9 %), la pneumonie (3,7 %), l'infection des voies respiratoires (2,5 %) et la dyspnée (2,1 %). Des effets

indésirables mortels sont survenus chez 5 % des patients recevant ZEPZELCA avec l'atézolizumab, dans la plupart des cas en raison d'une pneumonie et d'autres infections pulmonaires.

Le traitement par ZEPZELCA a été définitivement arrêté en raison d'effets indésirables chez 5,8 % des patients recevant ZEPZELCA en association avec l'atézolizumab. L'effet indésirable le plus fréquent nécessitant l'arrêt définitif de ZEPZELCA était la neutropénie (1,7 %).

Des effets indésirables entraînant l'interruption de ZEPZELCA chez les patients l'ayant reçu en association avec l'atézolizumab sont survenus chez 28,9 % des patients ; les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'interruption du traitement étaient la neutropénie (5,4 %), l'anémie (5,0 %), la fatigue* (4,6 %) et la thrombopénie (3,3 %).

Des réductions de dose de ZEPZELCA dues à un effet indésirable chez les patients ayant reçu ZEPZELCA avec l'atézolizumab sont survenues chez 16,1 % d'entre eux. Les effets indésirables les plus fréquents nécessitant une réduction de la posologie chez les patients ayant reçu ZEPZELCA avec l'atézolizumab comprenaient la thrombopénie (4,1 %), la fatigue* (3,3 %), les nausées (2,1 %) et les vomissements (2,1 %).

* Pour les termes préférentiels fusionnés, voir la note de bas de page dans le Tableau 3.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans l'étude clinique IMforte sont énumérés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence dans le Tableau 3.

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les fréquences des effets indésirables toutes causes confondues identifiés chez 242 patients exposés à la lurbinectéine en association avec l'atézolizumab pendant une durée médiane de traitement de 4,4 mois dans l'étude clinique IMforte (voir rubrique 5.1 pour des informations sur les principales caractéristiques des participants à cette étude clinique). D'autres effets indésirables ont été rapportés après commercialisation.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3. Effets indésirables observés chez les patients traités par ZEPZELCA en association avec l'atézolizumab

Catégorie de fréquence (tout grade)	Effet indésirable par classe de systèmes d'organes	Tout grade (%)	Grade ≥ 3 (%)
Infections et infestations			
Fréquent	Pneumonie	5,4	3,3
	Infection des voies urinaires ^a	5,4	0,4
	Infection	3,3	1,2
	Infection cutanée ^b	2,1	0,4
Peu fréquent	Sepsis	0,4	0,4
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Très fréquent	Anémie	33,9	9,5
	Thrombopénie	27,7	11,2
	Neutropénie	25,2	12,4
	Leucopénie	12,4	2,9
Fréquent	Lymphopénie	5,4	2,1
	Neutropénie fébrile	1,7	1,7
Peu fréquent	Pancytopénie	0,4	0,4
Affections endocriniennes			
Fréquent	Hypothyroïdie	7,9	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			

Catégorie de fréquence (tout grade)	Effet indésirable par classe de systèmes d'organes	Tout grade (%)	Grade ≥ 3 (%)
Très fréquent	Diminution de l'appétit	18,2	0,8
Fréquent	Hypomagnésémie	5,4	0,4
	Hypocalcémie	4,5	0,8
Très rare	Syndrome de lyse tumorale ^c	fréquence indéterminée	-
Affections du système nerveux			
Fréquent	Neuropathie périphérique ^d	8,3	0,8
	Maux de tête	6,6	0
	Dysgueusie	2,9	0
Affections vasculaires			
Fréquent	Phlébite	7,0	0
	Thrombophlébite	4,5	0,4
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Très fréquent	Dyspnée	10,7	2,5
Fréquent	Toux	9,9	0
	Pneumopathie inflammatoire	4,5	0,8
	Toux productive	4,1	0
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent	Nausées	37,6	2,9
	Diarrhée	15,7	0,4
	Vomissements	14,9	0,8
	Constipation	12,8	0
Fréquent	Douleur abdominale ^e	9,9	0,4
	Dyspepsie	4,5	0
	Stomatite	2,5	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Fréquent	Prurit	7,9	0,4
	Éruption cutanée	5,8	0
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques ^f	15,7	0,8
Fréquent	Arthralgie	8,3	1,2
Rare	Rhabdomyolyse ^c	fréquence indéterminée	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Très fréquent	Fatigue ^g	34,3	5,0
Fréquent	Œdème ^h	6,2	0,4
	Pyrexie	5,4	0
	Gonflement périphérique	4,5	0,4
	Extravasation ⁱ	3,3	0
	Inflammation des muqueuses	2,5	0
Investigations			
Fréquent	Augmentation des transaminases ^j	9,1	2,9
	Augmentation de la créatinine sanguine	5,4	0
	Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	3,3	0,8
	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	2,1	0,4
	Perte de poids	3,3	0
^a y compris infection des voies urinaires, cystite ^b y compris infection cutanée, cellulite ^c fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles), rapportée après la mise sur le marché (informations relatives au grade non disponibles).			

Catégorie de fréquence (tout grade)	Effet indésirable par classe de systèmes d'organes	Tout grade (%)	Grade ≥ 3 (%)
^d y compris hypoesthésie, neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie sensorielle périphérique. ^e y compris gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale supérieure. ^f y compris douleur dorsale, douleur thoracique musculo-squelettique, douleur musculo-squelettique, myalgie, douleur cervicale, douleur dans les extrémités ^g y compris asthénie, fatigue. ^h y compris œdème, œdème périphérique ⁱ dans quelques cas, une nécrose tissulaire a été rapportée ^j y compris augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des transaminases			

Description d'effets indésirables sélectionnés

Neutropénie

Dans l'étude IMforte, 25,2 % des patients ont présenté une neutropénie (tous grades confondus), 12,4 % une neutropénie de grade 3/4, 1,7 % une neutropénie fébrile et 0,4 % un sepsis. Le délai médian d'apparition de la neutropénie* (tous grades confondus) était de 10 jours (intervalle : 7-29). La durée médiane était de 11 jours (intervalle : 1-196). La neutropénie* a entraîné une réduction ou une interruption de la dose chez 1,7 % ou 5,4 % des patients, respectivement. Le traitement a été définitivement arrêté chez 1,7 % des patients.

Hépatotoxicité

Dans l'étude IMforte, une augmentation des ALAT a été rapportée chez 6,6 % des patients (2,5 % de grade ≥ 3), tandis qu'une augmentation des ASAT a été rapportée chez 7,0 % des patients (1,2 % de grade ≥ 3). Le délai médian jusqu'à la première apparition d'une augmentation des ALAT (tous grades confondus) était de 7 jours (intervalle : 3-22). La durée médiane était de 17 jours (intervalle : 7-21). L'augmentation des ALAT a entraîné une réduction de la dose ou une interruption du traitement chez 0,4 % des patients, respectivement. Le délai médian jusqu'à la première apparition d'une augmentation des ASAT (tous grades confondus) était de 4 jours (intervalle : 3-8). La durée médiane était de 9 jours (intervalle : 6-21). L'augmentation des ASAT a entraîné une réduction de la dose chez 0,8 % des patients.

Rhabdomyolyse

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés après la mise sur le marché de ZEPZELCA. Aucun cas mortel n'a été rapporté.

Extravasation

Des cas d'extravasation avec irritation locale ont été peu fréquemment rapportés après la mise sur le marché de ZEPZELCA. Dans quelques cas, une nécrose tissulaire nécessitant un débridement a été rapportée.

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés après la mise sur le marché de ZEPZELCA.

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

En cas de surdosage suspecté, le patient doit être étroitement surveillé pour dépister une myélosuppression et contrôler les enzymes hépatiques, et des mesures de soutien appropriées doivent être instaurées.

Il n'existe pas d'antidote connu au surdosage de lurbinectédine.

L'hémodialyse ne devrait pas augmenter l'élimination de la lurbinectédine, car celle-ci est fortement liée aux protéines plasmatiques (99 %) et son excrétion rénale est négligeable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XX69

Mécanisme d'action

La lurbinectédine inhibe le processus de transcription oncogénique par (i) sa liaison aux séquences riches en CG de l'ADN situées dans les promoteurs des gènes codant pour des protéines ; (ii) l'éviction des facteurs de transcription oncogéniques de leurs sites de liaison ; et (iii) le blocage de l'élongation de l'ARN polymérase II et sa dégradation spécifique par le système ubiquitine/protéasome, ces processus conduisant à un arrêt du cycle cellulaire et à l'apoptose des cellules tumorales.

La lurbinectédine supprime l'expression des gènes inflammatoires et liés à la motilité à des concentrations nanomolaires non toxiques *in vitro*, tout en inhibant également la migration et l'adhésion cellulaires. À des concentrations plus élevées, elle induit une apoptose des monocytes et des macrophages par l'activation de la caspase-8. *In vivo* (modèles murins), l'administration antitumorale (0,18 à 0,20 mg/kg) restreint la croissance tumorale, réduit les populations de cellules immunitaires spécifiques et diminue la vascularisation tumorale.

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QTc avec la lurbinectédine a été évalué chez 39 patients atteints d'un cancer avancé. Aucun effet important (> 10 ms) sur l'intervalle QTc n'a été détecté avec la lurbinectédine administrée à raison de 3,2 mg/m² tous les 21 jours.

Efficacité et sécurité cliniques

Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu

L'efficacité du traitement d'entretien par ZEPZELCA en association avec l'atézolizumab a été étudiée chez 483 patients atteints de CPPC-SE en première intention dans le cadre de l'étude IMforte, une étude randomisée, multicentrique et menée en ouvert. Les participants étaient éligibles à la randomisation s'ils avaient obtenu une RC, une RP ou une MS selon les critères RECIST v1.1, sur la base d'une évaluation radiographique dans les 28 jours précédant la randomisation après la fin de 4 cycles de traitement d'induction par atézolizumab, carboplatine et étoposide, et s'ils présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Les patients éligibles ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir un traitement d'entretien par lurbinectédine avec atézolizumab ou par atézolizumab seul. Sauf contre-indication, une prophylaxie primaire par G-CSF était administrée aux patients affectés au bras lurbinectédine avec atézolizumab. L'étude a exclu les patients présentant des

métastases du SNC, des antécédents de maladie auto-immune ou ayant reçu des médicaments immunosuppresseurs systémiques dans la semaine précédant l'inclusion. La randomisation était stratifiée selon l'indice de performance ECOG (0 contre 1), le taux de lactate déshydrogénase (LDH) ($\leq$ LSN contre $>$ LSN), la présence de métastases hépatiques à l'inclusion (oui vs non) et les antécédents d'irradiation crânienne prophylactique (oui vs non).

Les patients ont été randomisés dans l'un des deux bras de traitement suivants :

- ZEPZELCA 3,2 mg/m² par voie intraveineuse avec atézolizumab 1 200 mg par voie intraveineuse une fois toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou
- atézolizumab 1 200 mg par voie intraveineuse une fois toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI) selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1 dans la population randomisée (voir Tableau 5).

Au total, 483 patients ont été randomisés : 242 dans le bras ZEPZELCA avec atézolizumab et 241 dans le bras atézolizumab. L'âge médian était de 66 ans (plage de 35 à 85 ans, soit 13 % $\geq$ 75 ans). La majorité des patients étaient caucasiens (81,6 %) ; 12,8 % étaient asiatiques, 6,6 % étaient hispaniques et $<$ 1 % étaient noirs ou afro-américains. La plupart des patients étaient des hommes (62,5 %) et 97,5 % étaient fumeurs actuels ou anciens fumeurs. L'indice de performance ECOG initial était de 0 (42,9 %) ou 1 (57,1 %).

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 5 et les Figures 1 et 2.

Tableau 4 : résultats d'efficacité de l'étude IMforte

	lurbinectédine avec atézolizumab N = 242	atézolizumab N = 241		
Survie globale¹				
Décès (%)	113 (46,7 %)	136 (56,4 %)		
Médiane, mois (IC à 95 %)	13,2 (11,9 ; 16,4)	10,6 (9,5 ; 12,2)		
Risque relatif ² (IC à 95 %)	0,73 (0,57 ; 0,95)			
Valeur p ^{3, 6}	0,0174			
Survie sans progression^{1, 4, 5}				
Nombre d'événements (%)	174 (71,9 %)	202 (83,8 %)		
Médiane, mois (IC à 95 %)	5,4 (4,2 ; 5,8)	2,1 (1,6 ; 2,7)		
Risque relatif ² (IC à 95 %)	0,54 (0,43 ; 0,67)			
Valeur p ^{3, 7}	$<$ 0,0001			
Clôture : 29 juillet 2024				
¹ Mesurée à partir de la randomisation				
² Stratifié selon l'indice de performance ECOG, le taux de LDH, la présence de métastases hépatiques et les antécédents d'irradiation crânienne prophylactique				
³ Basée sur le test du log-rank stratifié				
⁴ Telle que déterminée par le CEI				
⁵ selon les critères RECIST v1.1				
⁶ Par rapport à l'alpha alloué de 0,0313 (bilatéral) pour cette analyse intermédiaire de la SG.				
⁷ Par rapport à l'alpha alloué de 0,001 (bilatéral) pour cette analyse finale de la SSP.				
IC = intervalle de confiance				

Figure 1 : courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude IMforte

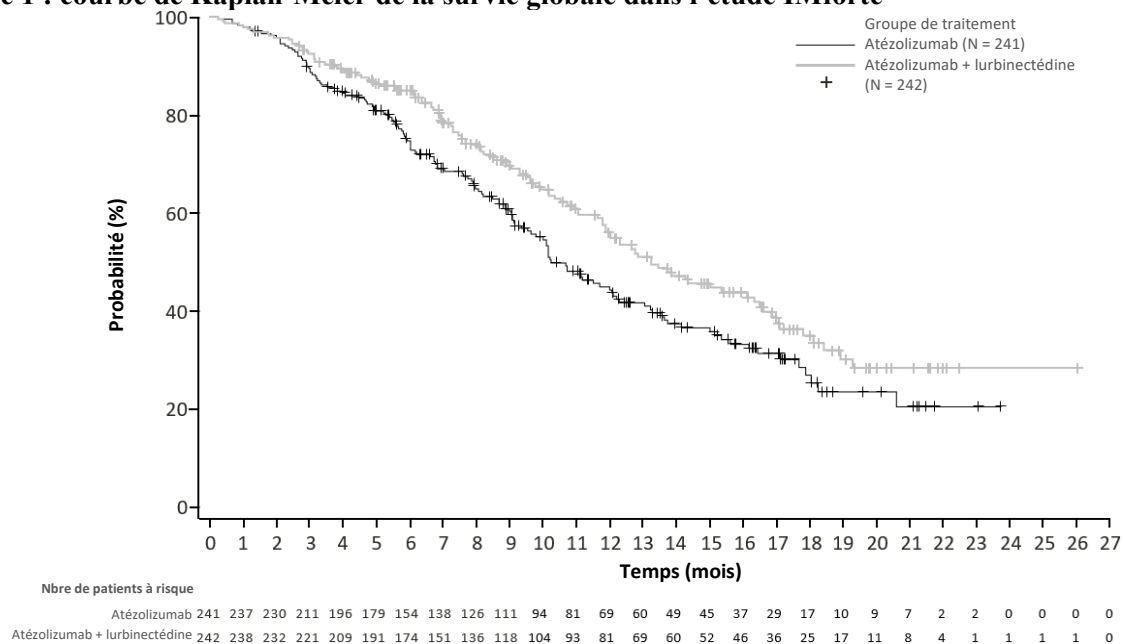
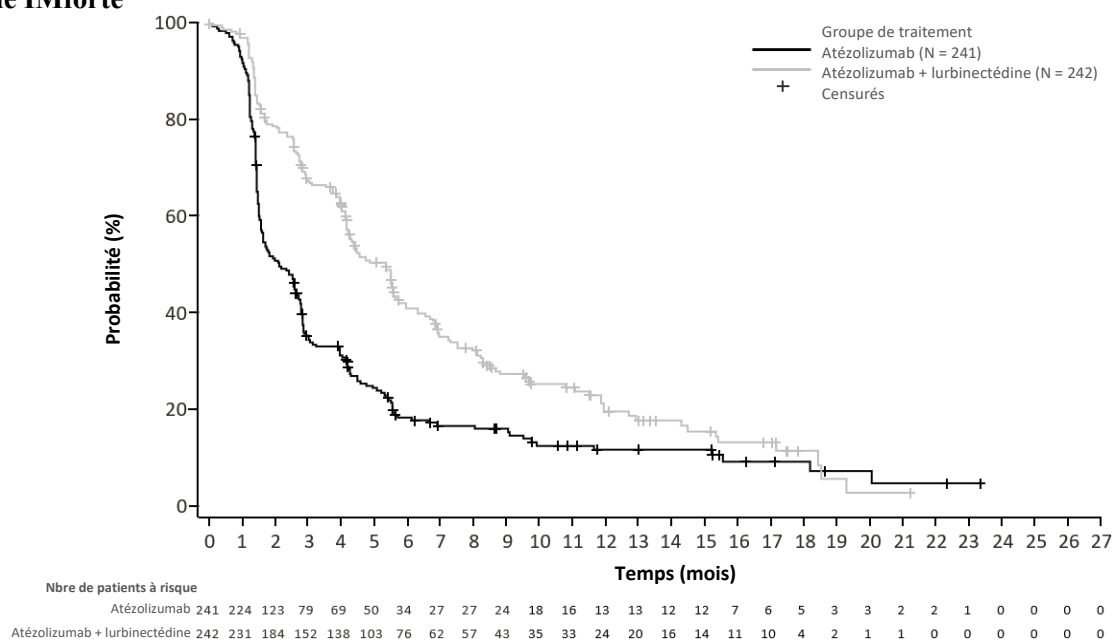


Figure 2 : courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par le CEI dans l'étude IMforte



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ZEPZELCA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du CPPC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration d'une dose de 3,2 mg/m² de lurbinectéline en perfusion intraveineuse de 1 heure, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC_∞ plasmatiques totales étaient de 107 µg/L et 551 µg*h/L, respectivement. Aucune accumulation de lurbinectéline dans le plasma n'est observée lors d'administrations répétées tous les 21 jours.

Distribution

Le volume de distribution typique de la lurbinectéline à l'état d'équilibre est de 504 litres. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 99 %, à la fois à l'albumine et à l'alpha-1-glycoprotéine acide, avec un rapport de partage sang/plasma calculé de 0,68.

Biotransformation

Études in vitro

Les études *in vitro* réalisées avec des microsomes et supersomes hépatiques humains indiquent que le CYP3A4 est la principale enzyme du CYP responsable du métabolisme hépatique de la lurbinectéline.

Enzymes du cytochrome P450 (CYP) : la lurbinectéline n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4. La lurbinectéline n'est pas un inducteur du CYP1A2 ou du CYP3A4. Le potentiel d'induction du CYP2B6 par la lurbinectéline n'est pas connu.

Systèmes de transport : la lurbinectéline est un substrat de MDR1 (P-gp), mais n'est pas un substrat de OATB1P1, OATP1B3, OCT1 ou MATE1. *In vitro*, la lurbinectéline a montré un potentiel inhibiteur vis-à-vis de MDR1, OATP1B1, OATP1B3 et OCT1 ; ces résultats sont toutefois considérés comme non pertinents sur le plan clinique. La lurbinectéline n'est pas un inhibiteur de BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 ou OCT2.

Élimination

La demi-vie terminale de la lurbinectéline est de 51 heures. La clairance plasmatique totale de la lurbinectéline est de 11 l/h.

La voie d'excrétion principale de la radioactivité associée à la lurbinectéline était fécale (89 % de la dose), avec seulement des traces de lurbinectéline inchangée détectées dans les fèces (< 0,2 % de la dose). L'excrétion urinaire était la voie la moins importante (6 % de la dose), principalement sous forme de composé inchangé (1 % de la dose) et d'un métabolite (jusqu'à 1 % de la dose).

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de la lurbinectéline est linéaire à la plage de dose de 0,02 à 6,9 mg/m².

Populations particulières

Les analyses de pharmacocinétique de population ont montré que le poids (intervalle : 39-154 kg), l'âge (intervalle : 18-85 ans) et le sexe n'ont pas d'influence cliniquement significative sur l'exposition systémique à la lurbinectéline.

Insuffisance hépatique

Une étude dédiée a été menée pour évaluer l'influence de divers degrés d'insuffisance hépatique (IH) sur la lurbinectéline chez des patients atteints de tumeurs solides avancées. Les patients ont été classés selon la classification du National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) comme ayant une fonction hépatique normale ou une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale

$\leq$ LSN et ASAT $>$ LSN, ou bilirubine totale > 1 à $\leq 1,5 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT), une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $> 1,5$ à $\leq 3 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT), ou une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale $> 3 \times$ LSN).

Les patients ayant une fonction hépatique normale et une IH légère ont reçu de la lurbinectédine à raison de 3,2 mg/m² et les patients atteints d'une IH modérée et sévère ont reçu de la lurbinectédine à raison de 1,6 mg/m². Aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique de la lurbinectédine totale entre les cohortes.

Un rapport métabolite/parent (RMP) plus élevé, statistiquement significatif, a été observé pour l'ASC M1 normalisée selon la dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (rapport : 5,95, IC à 90 % : 2,54-13,98) et une insuffisance hépatique modérée (rapport : 8,65, IC à 90 % : 3,94-19,01), par rapport aux patients présentant une insuffisance hépatique légère. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le RMP M4 selon les groupes d'insuffisance hépatique.

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence pharmacocinétique apparente n'a été observée chez 125 patients atteints d'insuffisance hépatique (IH) légère ayant reçu de la lurbinectédine à raison de 3,2 mg/m² tous les 21 jours, par rapport à 625 patients ayant une fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique sur la lurbinectédine n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. D'après les analyses pharmacocinétiques de population, aucune différence pharmacocinétique apparente n'a été observée chez 165 patients atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr de 60-89 mL/min), 73 patients atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr de 30-59 mL/min) et un patient atteint d'insuffisance rénale sévère (ClCr de 26 mL/min) ayant reçu de la lurbinectédine 3,2 mg/m² tous les 21 jours, par rapport à 166 patients ayant une fonction rénale normale. Les caractéristiques pharmacocinétiques de la lurbinectédine chez les patients présentant une ClCr < 30 mL/min ou les patients sous dialyse sont inconnues.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie

La cible principale pour la toxicité identifiée chez les espèces non cliniques (rat, chien et primate non humain) était caractérisée par une atrophie sévère, réversible et non cumulée de la moelle osseuse, qui était associée à une leucopénie liée à la dose, ainsi qu'à une thrombopénie et une anémie. En outre, les animaux traités par lurbinectédine ont présenté des anomalies hépatiques (plusieurs zones sombres ou foie enflé, augmentation des marqueurs de la fonction hépatique, lésions des canaux biliaires avec nécrose et/ou œdème, dégénérescence/apoptose hépatocellulaire et hypertrophie hépatocytaire périportale). D'autres résultats ont été observés dans le tractus gastro-intestinal (atrophie muqueuse), les reins (dégénérescence tubulaire corticale et vacuolisation), le cœur (dégénérescence myocardique focale légère à modérée et/ou nécrose) et le site d'injection (réactions inflammatoires périvasculaires/vasculaires). Un rétablissement complet, après l'arrêt de l'administration, a été noté pour la majorité de ces altérations.

Génotoxicité

Des résultats de génotoxicité positifs ont été obtenus *in vitro* dans des lignées cellulaires de mammifères montrant une toxicité liée à la dose à toutes les concentrations testées (plage de 48 à 0,188 ng/mL). Des résultats positifs de génotoxicité sont attendus pour la lurbinectédine en tant qu'agent antinéoplasique interagissant avec l'ADN (voir rubrique 4.6).

Potentiel carcinogène

Aucun test de carcinogénicité de la lurbinectédine n'a été réalisé.

Reproduction et développement

La lurbinectédine a induit une toxicité maternelle à la dose maximale tolérée unique de 0,6 mg/m² administrée au Jour 10 post-coït, ainsi qu'une embryotoxicité sévère conduisant à 100 % de létalité embryonnaire (voir rubriques 4.4 et 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Acide lactique
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

ZEPZELCA 2 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

18 mois

ZEPZELCA 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

5 ans

Solution reconstituée et diluée

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C ou 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, sauf si la reconstitution/dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. Si la reconstitution/dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées, le produit prêt à l'emploi peut être conservé jusqu'à 24 heures à une température comprise entre +2 °C et +8 °C ou +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

ZEPZELCA 2 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon de 20 mL (verre transparent de type 1) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) et d'un opercule blanc (aluminium), contenant 2 mg de lurbinectédine.

Boîte de 1 flacon.

ZEPZELCA 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon de 30 mL (verre transparent de type 1) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) et d'un opercule de couleur bleue (aluminium), contenant 4 mg de lurbinectédine.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les procédures appropriées de manipulation et d'élimination des médicaments cytotoxiques doivent être respectées. Vous devez avoir reçu une formation sur les techniques correctes de reconstitution et de dilution de ZEPZELCA et vous devez porter des vêtements de protection, y compris un masque, des lunettes et des gants pendant la reconstitution et la dilution. En cas de contact accidentel avec la peau, les yeux ou les muqueuses, il convient de traiter immédiatement et abondamment avec de l'eau. Vous ne devez pas manipuler ce médicament si vous êtes enceinte.

Préparer la solution pour perfusion en utilisant une technique aseptique comme suit :

- injecter 8 mL (pour le dosage de 4 mg) ou 4 mL (pour le dosage de 2 mg) d'eau pour préparations injectables dans le flacon, afin d'obtenir une solution contenant 0,5 mg/mL de lurbinectédine. Agiter le flacon jusqu'à dissolution complète. La solution reconstituée est une solution limpide, incolore ou légèrement jaunâtre, essentiellement exempte de particules visibles. Inspecter visuellement la solution pour détecter la présence éventuelle de particules et d'une décoloration.
- calculer le volume requis de solution reconstituée comme suit :
$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{surface corporelle (m}^2\text{)} \times \text{dose individuelle (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/mL}}$$
- pour une administration par voie veineuse centrale, prélever la quantité appropriée de solution reconstituée dans le flacon et l'ajouter à un récipient pour perfusion contenant au moins 100 mL de solution de diluant : solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/mL (0,9 %) ou solution de glucose pour perfusion à 50 mg/mL (5 %).
- pour une administration par voie veineuse périphérique, prélever la quantité appropriée de solution reconstituée du flacon et l'ajouter à un récipient pour perfusion contenant au moins 250 mL de diluant : solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/mL (0,9 %) ou solution de glucose pour perfusion à 50 mg/mL (5 %).

Les matériaux suivants sont compatibles avec la solution diluée de ZEPZELCA :

- récipients en polyoléfine (polyéthylène, polypropylène et mélanges).
- sets de perfusion en PVC (sans DEHP), polyuréthane et polyoléfine (polyéthylène, polypropylène et polybutadiène).
- filtres intégrés en polyéthersulfone avec des tailles de pores de 0,22 micron.
- systèmes d'accès veineux implantables avec chambres en titane ou résine plastique et cathéters intraveineux en polyuréthane ou silicone.

ZEPZELCA peut être administré avec ou sans filtre intégré.

Les lignes de perfusion contenant des filtres à membrane en nylon ne doivent pas être utilisées lorsque la solution reconstituée de ZEPZELCA est diluée avec une solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/mL (0,9 %).

La lurbinectédine est un médicament cytotoxique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Pharma Mar, S.A.
Avda. d6e los Reyes 1
Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Espagne
Tél. : +34 91 846 60 00
Fax : +34 91 846 60 01

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

EU/1/26/2032/001
EU/1/26/2032/002

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

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 <https://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.
Avda. de los Reyes 1
Polígono Industrial La Mina
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.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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 DE ZEPZELCA 2 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ZEPZELCA 2 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
lurbinectédine

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

Chaque flacon de poudre contient 2 mg de lurbinectédine.
Un mL de solution reconstituée contient 0,5 mg de lurbinectédine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : saccharose, acide lactique et hydroxyde de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage intraveineux après reconstitution et dilution ultérieure.
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

Cytotoxique : manipuler avec précaution.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Pour les conditions de conservation des solutions reconstituées et diluées, voir la notice.

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

Jeter tout produit non utilisé ou déchet conformément aux exigences locales.

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/1/26/2032/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**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**

FLACON DE ZEPZELCA 2 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ZEPZELCA 2 mg, poudre pour concentré
lurbinectédine
Utilisation IV après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

Cytotoxique
PharmaMar, S.A. (logo)

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE DE ZEPZELCA 4 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ZEPZELCA 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
lurbinectédine

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

Chaque flacon de poudre contient 4 mg de lurbinectédine.
Un mL de solution reconstituée contient 0,5 mg de lurbinectédine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : saccharose, acide lactique et hydroxyde de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage intraveineux après reconstitution et dilution ultérieure.
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

Cytotoxique : manipuler avec précaution.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Jeter tout produit non utilisé ou déchet conformément aux exigences locales.

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/1/26/2032/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

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
PRIMAIRE**

FLACON DE ZEPZELCA 4 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ZEPZELCA 4 mg, poudre pour concentré
lurbinectédine
Utilisation IV après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

Cytotoxique
PharmaMar, S.A. (logo)

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

ZEPZELCA 2 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion **ZEPZELCA 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion** lurbinectédine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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 ZEPZELCA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ZEPZELCA
3. Comment utiliser ZEPZELCA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ZEPZELCA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

ZEPZELCA est un médicament anticancéreux qui contient la substance active lurbinectédine.

ZEPZELCA est utilisé chez l'adulte pour le traitement d'un type de cancer du poumon à petites cellules (CPPC) qui s'est propagé dans les poumons ou à d'autres parties du corps (CPPC de stade étendu). Il est utilisé en association avec l'atézolizumab comme traitement d'entretien chez les adultes dont le cancer n'a pas progressé après un traitement par atézolizumab, carboplatine et étoposide (d'autres médicaments anticancéreux).

La substance active de ZEPZELCA, la lurbinectédine, agit en se fixant au matériel génétique (ADN) à l'intérieur des cellules cancéreuses. Cela endommage l'ADN et gêne la croissance et la multiplication des cellules, entraînant la mort des cellules cancéreuses. Cela réduit également l'activité de certaines cellules immunitaires qui favorisent le développement des tumeurs.

Zepzelca peut être administré en association avec un autre médicament anticancéreux. Il est important que vous lisiez également les notices de tout autre médicament anticancéreux que vous pourriez recevoir. Si vous avez des questions au sujet de ces médicaments, interrogez votre médecin.

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

N'utilisez jamais ZEPZELCA

- si vous êtes allergique à la lurbinectédine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous allaitez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ZEPZELCA si vous avez des problèmes de foie.

En cas de doute, parlez à votre médecin avant de recevoir ZEPZELCA.

Diminution du nombre de cellules sanguines

ZEPZELCA peut provoquer une myélosuppression sévère et pouvant engager le pronostic vital (une affection dans laquelle la moelle osseuse ne peut pas produire suffisamment de cellules sanguines). Cela peut entraîner une neutropénie fébrile (diminution des neutrophiles, des globules blancs qui combattent les infections, accompagnée de fièvre) ainsi qu'une diminution des plaquettes, des éléments qui aident le sang à coaguler. Votre médecin effectuera des analyses de sang pour vérifier votre nombre de cellules sanguines avant que vous ne commenciez le traitement par ZEPZELCA et avant chaque cycle de traitement.

Informez votre professionnel de santé si vous développez des signes d'infection, tels que :

- fièvre,
- frissons,
- fatigue,
- douleurs corporelles,
- toux,

ou signes d'un faible taux de plaquettes dans le sang, tels que :

- ecchymoses,
- saignement des gencives ou du nez,
- présence de sang dans les urines ou les selles
- coupures qui saignent longtemps.

Problèmes hépatiques

ZEPZELCA peut entraîner une augmentation des enzymes hépatiques qui peut être le signe de problèmes hépatiques. Votre médecin effectuera des analyses de sang pour vérifier votre fonction hépatique avant et pendant le traitement par ZEPZELCA.

Problèmes musculaires graves (rhabdomyolyse).

ZEPZELCA peut endommager vos muscles, ce qui augmente le taux d'une enzyme dans votre sang appelée créatine phosphokinase (CPK). Vous devez immédiatement consulter un médecin si vous ressentez des douleurs ou une faiblesse musculaires sévères. Votre médecin effectuera des analyses de sang pour vérifier le taux de cette enzyme avant le début du traitement par ZEPZELCA, puis régulièrement pendant le traitement.

Perfusion s'écoulant hors de la veine (extravasation)

Vous devez consulter immédiatement un médecin si vous remarquez que la perfusion de ZEPZELCA s'écoule en dehors de votre veine pendant son administration, ou si vous remarquez une rougeur, un gonflement, des démangeaisons ou une gêne au site d'injection à tout moment. Cela peut entraîner des lésions et la mort des cellules tissulaires situées autour du site d'injection (nécrose tissulaire, voir aussi rubrique 4), pouvant nécessiter une intervention chirurgicale.

Syndrome de lyse tumorale

ZEPZELCA peut provoquer une dégradation trop rapide des cellules cancéreuses. Lorsque de nombreuses cellules se dégradent en même temps, elles libèrent des substances dans le sang qui peuvent perturber l'équilibre normal de l'organisme. Cela peut nuire aux reins et peut causer un problème menaçant le pronostic vital, tel que des anomalies du rythme cardiaque et des crises convulsives.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans, car il n'y a pas d'utilisation pertinente de ZEPZELCA pour le traitement du CPPC dans cette population.

Autres médicaments et ZEPZELCA

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance et des médicaments à base de plantes.

Les médicaments suivants peuvent réduire l'efficacité de ZEPZELCA en diminuant le taux de ZEPZELCA dans votre organisme :

- phénytoïne, phénobarbital ou carbamazépine (pour les crises convulsives) ;
- rifampicine, rifapentine et rifabutine (pour la tuberculose) ;
- millepertuis (*Hypericum perforatum*, un remède à base de plantes pour la dépression et l'humeur dépressive).

Les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets indésirables avec ZEPZELCA car ils augmentent le taux de ZEPZELCA dans votre organisme :

- kétoconazole, itraconazole, posaconazole, fluconazole ou voriconazole (pour les infections fongiques) ;
- clarithromycine, érythromycine, télithromycine, ciprofloxacine (pour les infections bactériennes) ;
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir, boceprévir, télaprévir (pour l'infection par le VIH) ;
- apripitant (un médicament utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements) ;
- ciclosporine (un médicament utilisé pour inhiber le système défensif de l'organisme) ;
- vérapamil, diltiazem (pour l'hypertension) ; et
- fluvoxamine (un médicament utilisé pour traiter la dépression).

L'utilisation de l'un de ces médicaments en association avec ZEPZELCA doit être évitée, si possible.

Grossesse, allaitement et fertilité

ZEPZELCA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

En effet, des études menées chez l'animal ont montré que ZEPZELCA peut nuire à l'enfant à naître. 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.

Vous devez arrêter d'allaiter avant de commencer votre traitement par ZEPZELCA et vous ne devez pas recommencer à allaiter tant que votre médecin n'a pas confirmé que vous pouvez le faire en toute sécurité. En effet, on ne sait pas si ZEPZELCA passe dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut donc être exclu.

Si vous êtes une femme qui pourrait débiter une grossesse, vous devrez effectuer un test de grossesse avant de commencer le traitement par ZEPZELCA.

Si vous êtes une femme qui pourrait débiter une grossesse, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par ZEPZELCA et la poursuivre pendant les 7 mois suivant la prise de votre dernière dose.

Si vous êtes un homme et que vous avez une partenaire qui pourrait débiter une grossesse, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par ZEPZELCA et la poursuivre pendant 4 mois après la prise de votre dernière dose.

Discutez avec votre médecin ou votre infirmier/ère des méthodes de contraception appropriées pour vous et votre partenaire.

ZEPZELCA peut affecter votre capacité à avoir un enfant, étant donné que ce médicament peut endommager les cellules (cytotoxique) et peut entraîner des modifications du matériel génétique (mutagène). Consultez votre médecin pour obtenir des conseils sur les différentes options permettant de conserver les ovules ou le sperme avant d'utiliser ZEPZELCA.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Pendant votre traitement par ZEPZELCA, vous pourriez ressentir de la fatigue, des étourdissements, des vertiges et des nausées. Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous présentez l'un de ces effets secondaires.

ZEPZELCA contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par unité de dosage, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser ZEPZELCA

Le traitement par ZEPZELCA doit être instauré et supervisé dans un hôpital ou une clinique par un professionnel de santé expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

La dose de ZEPZELCA dépend de votre surface corporelle, qui est calculée en fonction de votre taille et de votre poids. La dose recommandée est de 3,2 mg/m² de surface corporelle.

ZEPZELCA est administré sous forme de perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine sur une période d'une heure. Pour réduire le risque de fuite de la perfusion en dehors de votre veine (extravasation) et d'inflammation des veines provoquant un caillot sanguin (thrombophlébite), ce médicament doit être administré par une ligne veineuse centrale (un tube fin et flexible placé dans une grosse veine, généralement dans le thorax ou le cou, qui permet d'administrer les médicaments directement dans la circulation sanguine).

Il est administré une fois tous les 21 jours. Avant chaque dose, votre médecin contrôlera attentivement votre numération sanguine, votre fonction hépatique et rénale, ainsi que votre taux de fer. En fonction des résultats de ces examens, il pourra recommander des reports de dose afin de s'assurer que vous receviez la dose la plus appropriée de ce médicament. Le traitement peut se poursuivre jusqu'à ce que le cancer du patient progresse ou que le patient présente des effets indésirables graves.

ZEPZELCA doit être administré après l'atézolizumab lorsqu'il est administré le même jour.

Si vous développez des effets indésirables graves, le traitement peut être suspendu ou arrêté définitivement.

Vous recevrez un autre médicament, tel qu'un corticostéroïde et un antagoniste des récepteurs de la sérotonine, avant le traitement par ZEPZELCA, afin de prévenir les nausées et les vomissements. Si nécessaire, le traitement par ces médicaments pourra être poursuivi après l'administration de ZEPZELCA.

Vous recevrez également un autre médicament, tel qu'un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), après le traitement par ZEPZELCA, afin de prévenir la fièvre associée à un nombre de globules blancs inférieur à la normale (neutropénie).

Si vous arrêtez de recevoir ZEPZELCA

N'arrêtez pas le traitement par ce médicament à moins d'en avoir discuté avec votre médecin. En effet, l'arrêt du traitement peut interrompre l'effet du médicament.

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 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En cas de doute sur la nature des effets indésirables ci-dessous, demandez à votre médecin de vous les expliquer plus en détail.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants:

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- difficulté à respirer (dyspnée).

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- faibles taux de globules blancs associés à de la fièvre en raison d'une infection (neutropénie fébrile).
- la perfusion s'échappe de votre veine (extravasation) pendant que vous recevez le médicament, provoquant une rougeur, un gonflement, des démangeaisons et une gêne au site de perfusion.

Cela peut entraîner des lésions et la mort des tissus situés autour du site d'injection (nécrose tissulaire), pouvant nécessiter une intervention chirurgicale. Certains symptômes ou signes d'extravasation peuvent n'être visibles que plusieurs heures après leur survenue. Des cloques, une desquamation et un assombrissement de la peau peuvent apparaître au niveau du site. Plusieurs jours peuvent être nécessaires avant que l'étendue complète des dommages tissulaires ne soit visible.

- infection des poumons (pneumonie) et toux.

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- empoisonnement du sang (septicémie).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- dégradation des muscles entraînant souvent des lésions rénales (rhabdomyolyse).
- destruction rapide et massive des cellules cancéreuses qui libèrent des substances dans le sang pouvant perturber l'équilibre normal de l'organisme. Cela peut nuire aux reins et peut causer un problème menaçant le pronostic vital, tel que des anomalies du rythme cardiaque et des crises convulsives (syndrome de lyse tumorale).

Parlez à votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants

Autres effets indésirables

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- fatigue
- faible taux d'un type de globules rouges, pouvant provoquer de la fatigue et une pâleur de la peau (anémie)
- faible taux de plaquettes sanguines, pouvant entraîner des saignements et des ecchymoses (thrombopénie)
- faible taux de neutrophiles, un type de globules blancs qui combattent les infections (neutropénie)
- faible taux de globules blancs (leucocytes)
- envie de vomir (nausées)

- vomissements
- diarrhée
- constipation
- diminution de l'appétit
- douleur dans les muscles et les os (douleur musculosquelettique)

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- taux élevés de créatinine sanguine, un signe de problèmes rénaux
- élévation des taux sanguins d'enzymes hépatiques (transaminases et gamma-glutamyl transférase), indiquant des problèmes de la fonction hépatique
- élévation du taux de créatine phosphokinase dans le sang
- infection des parties de l'organisme qui recueillent et évacuent l'urine (infection des voies urinaires)
- taux faibles d'hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie) pouvant provoquer fatigue, prise de poids, et modifications de la peau et des cheveux
- douleur dans les articulations (arthralgie)
- lésions des nerfs au niveau des bras et des jambes qui provoquent douleur ou engourdissement, sensations de brûlures et picotements (neuropathie périphérique)
- faible taux d'un type de globules blancs appelé lymphocytes (lymphopénie)
- faibles taux de magnésium dans l'organisme (hypomagnésémie)
- faibles taux de calcium dans le sang (hypocalcémie)
- douleur au niveau du ventre (abdominale)
- maux de tête
- inflammation d'une veine (phlébite)
- inflammation des veines qui provoque la formation d'un caillot sanguin et bloque l'une de vos veines, entraînant une rougeur, un gonflement et une douleur au niveau de la zone touchée (thrombophlébite)
- fièvre (pyrexie)
- gonflement dû à une rétention de liquide (œdème)
- gonflement périphérique
- éruption cutanée
- démangeaisons (prurit)
- infection
- infection cutanée
- troubles du goût (dysgueusie)
- douleur ou brûlure dans l'estomac, ballonnements, éructations excessives ou nausées (dyspepsie)
- inflammation de la muqueuse buccale (stomatite)
- toux ou toux productive
- inflammation des poumons entraînant un essoufflement et une toux (pneumopathie inflammatoire)
- inflammation des muqueuses, et
- perte de poids

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- faibles taux de tous les types de cellules sanguines (pancytopénie).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. 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 ZEPZELCA

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 la boîte et sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Des informations sur la conservation des solutions reconstituées et diluées sont incluses dans la rubrique destinée aux professionnels de santé.

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales relatives aux médicaments cytotoxiques.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ZEPZELCA

ZEPZELCA 2 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

- La substance active est la lurbinectédine. Chaque flacon contient 2 mg de lurbinectédine.
- Les autres excipients sont le saccharose, l'acide lactique et l'hydroxyde de sodium (voir rubrique 2).

ZEPZELCA 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

- La substance active est la lurbinectédine. Chaque flacon contient 4 mg de lurbinectédine.
- Les autres excipients sont le saccharose, l'acide lactique et l'hydroxyde de sodium (voir rubrique 2).

Comment se présente ZEPZELCA et contenu de l'emballage extérieur

ZEPZELCA est une poudre pour solution à diluer pour perfusion.

ZEPZELCA 2 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

La poudre est de couleur blanche à blanc cassé et se présente sous la forme d'un flacon en verre de 20 mL avec opercule en aluminium de couleur blanche.

Chaque boîte contient un flacon.

ZEPZELCA 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

La poudre est de couleur blanche à blanc cassé et se présente sous la forme d'un flacon en verre de 30 mL avec opercule en aluminium de couleur bleue.

Chaque boîte contient un flacon.

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}>.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Instructions pour l'utilisation, la préparation, la manipulation et l'élimination

Les procédures appropriées de manipulation et d'élimination des médicaments cytotoxiques doivent être respectées.

Vous devez avoir reçu une formation sur les techniques correctes de reconstitution et de dilution de ZEPZELCA et vous devez porter des vêtements de protection, y compris un masque, des lunettes et des gants pendant la reconstitution et la dilution. En cas de contact accidentel avec la peau, les yeux ou les muqueuses, il convient de traiter immédiatement et abondamment avec de l'eau. Vous ne devez pas manipuler ce médicament si vous êtes enceinte.

Préparation pour la perfusion intraveineuse

ZEPZELCA doit être reconstitué et dilué avant la perfusion (voir également la rubrique 3). Des techniques aseptiques appropriées doivent être utilisées.

ZEPZELCA ne doit pas être administré en mélange avec d'autres médicaments dans la même perfusion, à l'exception du diluant. Aucune incompatibilité n'a été observée entre ZEPZELCA et les récipients en polyoléfine (polyéthylène, polypropylène et mélanges), le PVC (ne contenant pas de DEHP), les sets de perfusion en polyuréthane et en polyoléfine (polyéthylène, polypropylène et polybutadiène), les filtres intégrés en polyéthersulfone avec des tailles de pores de 0,22 micron et les systèmes d'accès veineux implantables avec chambres en titane ou résine plastique et cathéters intraveineux en polyuréthane ou silicone.

Les lignes de perfusion contenant des filtres à membrane en nylon ne doivent pas être utilisées lorsque la solution reconstituée de ZEPZELCA est diluée avec une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Instructions pour la reconstitution

Injecter 8 mL (pour le dosage de 4 mg) ou 4 mL (pour le dosage de 2 mg) d'eau pour préparations injectables dans le flacon.

Une seringue est utilisée pour injecter la quantité correcte d'eau pour préparations injectables dans le flacon. Agiter le flacon jusqu'à dissolution complète. La solution reconstituée est une solution limpide, incolore ou légèrement jaunâtre, essentiellement exempte de particules visibles.

Cette solution reconstituée contient 0,5 mg/mL de lurbinectédine, ce qui nécessite une dilution supplémentaire. Elle est à usage unique exclusivement.

Instructions pour la dilution

Calculer le volume requis comme suit :

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{surface corporelle (m}^2\text{)} \times \text{dose individuelle (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/mL}}$$

Prélever la quantité appropriée de solution reconstituée dans le flacon.

Si l'administration intraveineuse doit se faire par voie veineuse centrale, ajouter la solution reconstituée à une poche de perfusion contenant au moins 100 mL de solution de diluant (solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/mL [0,9 %] ou solution de glucose pour perfusion à 50 mg/mL [5 %]).

Si l'accès veineux central n'est pas possible et qu'une ligne veineuse périphérique doit être utilisée, ajouter la solution reconstituée à une poche de perfusion contenant au moins 250 mL de diluant (solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/mL [0,9 %] ou solution de glucose pour perfusion à 50 mg/mL [5 %]).

Inspecter visuellement la solution parentérale pour détecter la présence de particules avant l'administration intraveineuse. Une fois la perfusion préparée, elle doit être administrée immédiatement.

Stabilité des solutions en cours d'utilisation

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution/dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. Si la reconstitution/dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées, le produit prêt à l'emploi peut être conservé jusqu'à 24 heures à une température comprise entre +2 °C et +8 °C ou +25 °C.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales relatives aux médicaments cytotoxiques.