

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZEPZELCA 2 mg pó para concentrado para solução para perfusão
ZEPZELCA 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZEPZELCA 2 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de pó contém 2 mg de lurbinectedina.

ZEPZELCA 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de pó contém 4 mg de lurbinectedina.

Um ml de solução reconstituída contém 0,5 mg de lurbinectedina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó branco a esbranquiçado

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ZEPZELCA, em combinação com atezolizumab, é indicado para o tratamento de manutenção de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células em estágio extenso (CPPC-EE) cuja doença não progrediu após terapêutica de indução de primeira linha com atezolizumab, carboplatina e etoposido.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com ZEPZELCA deve ser iniciada e supervisionada por profissionais de saúde com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Posologia

A dose recomendada de lurbinectedina é de 3,2 mg/m² a cada 21 dias até progressão da doença ou toxicidade inaceitável quando administrada em combinação com atezolizumab.

Ao administrar lurbinectedina no mesmo dia, o atezolizumab deve ser administrado primeiro (ver secção 5.1).

Para a dose intravenosa ou subcutânea recomendada de atezolizumab, bem como para recomendações relativas à modificação da dose devido a toxicidade, consulte as suas informações de prescrição.

O tratamento com ZEPZELCA deve ser iniciado apenas se a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) for de, pelo menos, $1,5 \times 10^9/l$ e a contagem de plaquetas for de, pelo menos, $100 \times 10^9/l$.

Continuação do tratamento e atrasos do tratamento

Serão administrados ciclos de tratamento adicionais (ou seja, ciclo 2 ou subsequente) a cada 21 dias se o doente cumprir todos os critérios de continuação do tratamento listados acima (consultar também Tabela 2 para critérios de modificações de dose para reações adversas a ZEPZELCA).

Se um doente não cumprir os requisitos para continuação do tratamento no Dia 1 de qualquer ciclo após o Ciclo 1, o tratamento será suspenso até à recuperação adequada, durante um período máximo de 21 dias após a data prevista para o tratamento. Se não houver recuperação após um atraso de 21 dias, o tratamento deve ser interrompido.

Caso o atezolizumab seja descontinuado devido a uma reação adversa grave imunomediada, o tratamento com lurbinectedina pode ser continuado com a dose atual como agente único. Se ocorrer novamente toxicidade imunitária apesar da descontinuação do atezolizumab, o tratamento com lurbinectedina também deve ser descontinuado.

Medicamentos pré-perfusão

Devem ser administrados os seguintes medicamentos pré-perfusão para profilaxia antiemética:

- Corticosteroides (dexametasona intravenosa 8 mg ou equivalente)
- Antagonistas da serotonina (ondansetrona intravenosa 8 mg ou equivalente)

Medicamentos pós-perfusão

Recomenda-se a profilaxia primária com fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF) para reduzir o risco de neutropenia grave/neutropenia febril.

Se necessário, a pós-medicação pode incluir a administração de tratamento antiemético prolongado durante 2 dias:

- Corticosteroides (dexametasona oral 4 mg ou equivalente), ou
- Antagonistas da serotonina (ondansetrona oral 8 mg ou equivalente) ou
- Metoclopramida (intravenosa ou oral 10 mg ou equivalente a cada 8 horas)

Ajuste posológico por reações adversas

As reduções de dose recomendadas para reações adversas estão listadas na Tabela 1.

Tabela 1: Redução da dose de ZEPZELCA por reações adversas

Dose inicial recomendada	1. ^a redução de dose	2. ^a redução de dose	3. ^a redução de dose
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Parar
1,6 mg/m ² *	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Parar

*Calendário de redução da dose aplicável à dose reduzida de 50% (ou seja, 1,6 mg/m²) utilizada em casos de compromisso hepático moderado ou coadministração com inibidores fortes ou moderados do CYP3A.

As modificações da dose recomendadas para reações adversas são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Critérios para modificações da dose de ZEPZELCA em caso de reações adversas

Reação adversa	Gravidade ^a	Modificação de dose
Neutropenia ^b (ver secção 4.4)	Grau 4 OU neutropenia febril de qualquer grau OU associada a infecção/sépsis em qualquer grau	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ZEPZELCA até Grau ≤1 e resolução de qualquer febre/infecção/sépsis associada, E Retomar ZEPZELCA numa dose reduzida^b
Trombocitopenia (ver secção 4.4)	Grau 3 com hemorragia OU Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ZEPZELCA até plaquetas ≥100 x 10⁹/l, E Retomar ZEPZELCA com dose reduzida
Hepatotoxicidade (ver secção 4.4) e outras reações adversas	Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ZEPZELCA até Grau ≤1 (para AST e ALT até ≤3 LSN), E Retomar ZEPZELCA na mesma dose
	Grau ≥3	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ZEPZELCA até Grau ≤1 (para AST e ALT até ≤3 LSN). E Retomar ZEPZELCA com dose reduzida
Rabdomiólise	Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ZEPZELCA até Grau ≤1, E Retomar ZEPZELCA na mesma dose
	Grau ≥3	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar permanentemente ZEPZELCA
Toxicidade não hematológica	Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ZEPZELCA até Grau ≤1, E Retomar ZEPZELCA na mesma dose
	Grau ≥3	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ZEPZELCA até Grau ≤1, E Retomar ZEPZELCA com dose reduzida
Síndrome da lise tumoral	Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ZEPZELCA até Grau ≤1, E Retomar ZEPZELCA na mesma dose
	Grau ≥3	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar permanentemente ZEPZELCA
Qualquer reação adversa que exija atrasos frequentes ou prolongados (>2 semanas) na dose	-	<ul style="list-style-type: none"> Reduzir a dose de ZEPZELCA ou descontinuar

^a Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) versão 5.0.

^b Os doentes com neutropenia isolada de grau 4 (contagem de neutrófilos inferior a 500 células/mm³) e que não tinham recebido G-CSF como profilaxia primária, podem receber profilaxia com G-CSF em vez de serem submetidos a redução da dose de lurbinectedina.

Ajuste da dose para coadministração com inibidores fortes ou moderados do CYP3A

Deve ser evitada a coadministração de lurbinectedina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A. Se a coadministração não puder ser evitada, a dose de lurbinectedina deve ser reduzida em 50% da dose aprovada (ver secção 4.5). No caso de reações adversas com a dose inicial reduzida, são permitidas até duas reduções de dose subsequentes em 20% cada (ver Tabela 1 na secção 4.2).

População especial

Idosos

Não é necessário nenhum ajuste posológico em doentes com idade ≥ 65 anos.

Compromisso renal

Não é recomendado nenhum ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (CLCr 60-89 ml/min) ou moderada (CLCr 30-59 ml/min).

A lurbinectedina não foi avaliada num número suficiente de doentes com compromisso renal grave (CLCr < 30 ml/min) ou doença renal terminal para calcular o risco; por conseguinte, não deve ser administrada a estes doentes (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

O tratamento com lurbinectedina não é recomendado em doentes com AST ou ALT elevadas (AST ou ALT $> 3 \times$ LSN) devido à experiência clínica limitada.

Não é recomendado nenhum ajuste posológico para doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total \leq LSN e AST $>$ LSN, ou bilirrubina total 1 a $\leq 1,5 \times$ LSN e qualquer AST).

Em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total $> 1,5$ a $\leq 3 \times$ LSN e qualquer AST), a dose recomendada de ZEPZELCA é de $1,6 \text{ mg/m}^2$ por perfusão intravenosa durante 60 minutos a cada 21 dias até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (ver secção 5.2). Os doentes com compromisso hepático moderado devem ser monitorizados para aumento de reações adversas. No caso de reações adversas com a dose inicial reduzida, são permitidas até duas reduções de dose subseqüentes em 20% cada (ver Tabela 1 na secção 4.2).

A administração de ZEPZELCA em doentes com compromisso hepático grave (bilirrubina total $> 3 \times$ LSN) deve ser evitada. Se a administração de ZEPZELCA não puder ser evitada, a dose recomendada é de $1,6 \text{ mg/m}^2$ por perfusão intravenosa ao longo de 60 minutos a cada 21 dias até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (ver secção 5.2). Os doentes com compromisso hepático grave devem ser monitorizados para aumento de reações adversas. No caso de reações adversas com a dose inicial reduzida, são permitidas até duas reduções de dose subseqüentes em 20% cada (ver Tabela 1 na secção 4.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de ZEPZELCA na população pediátrica no tratamento do CPPC.

Modo de administração

ZEPZELCA destina-se apenas à via intravenosa. Deve ser administrado por perfusão intravenosa ao longo de um período de uma hora.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

ZEPZELCA deve ser reconstituído e posteriormente diluído antes da administração.

Deve ser considerada a utilização de um cateter venoso central para reduzir o risco de extravasamento (ver secção 4.4) e tromboflebite, particularmente em doentes com acesso venoso limitado.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mielosupressão

ZEPZELCA pode provocar mielossupressão grave e potencialmente fatal, incluindo neutropenia febril e sépsis.

ZEPZELCA não deve ser administrado a doentes com contagens de neutrófilos na situação basal inferiores a $1,5 \times 10^9/l$ e contagens de plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/l$.

Os hemogramas completos, incluindo a contagem diferencial de leucócitos e plaquetas, devem ser monitorizados na situação basal e antes de cada ciclo. Podem ser necessárias modificações de dose (ver Tabela 2 na secção 4.2).

No caso de contagens de neutrófilos inferiores a $500/mm^3$ ou qualquer valor inferior ao limite inferior do normal associado a infeção/sépsis, recomenda-se a utilização de G-CSF.

Hepatotoxicidade

Foram comunicados aumentos de ALT e AST com ZEPZELCA (ver secção 4.8).

Os testes hepáticos, incluindo ALT, AST e bilirrubina, devem ser monitorizados antes do início do ZEPZELCA e periodicamente durante o tratamento, conforme clinicamente indicado. Podem ser necessárias modificações de dose (ver Tabela 1 na secção 4.2).

Extravasamento que resulta em necrose tecidular

Pode ocorrer extravasamento de ZEPZELCA, resultando em lesões na pele e nos tecidos moles, incluindo necrose que requeira desbridamento (ver secção 4.8).

Deve ser considerada a utilização de um cateter venoso central para reduzir o risco de extravasamento, particularmente em doentes com acesso venoso limitado. Devem ser monitorizados sinais e sintomas de extravasamento nos doentes durante a perfusão de ZEPZELCA.

Se ocorrer extravasamento, a perfusão deve ser imediatamente interrompida, o cateter de perfusão deve ser removido e o doente deve ser monitorizado quanto a sinais e sintomas de necrose tecidular. O tempo até ao início da necrose após o extravasamento pode variar. Devem ser administrados cuidados de apoio e deve consultar-se um médico especialista adequado, conforme necessário, para o tratamento dos sinais e sintomas de extravasamento. As perfusões subsequentes devem ser administradas num local que não tenha sido afetado pelo extravasamento.

Rabdomiólise

Foi comunicada rabdomiólise em doentes tratados com ZEPZELCA (ver secção 4.8).

A creatina fosfoquinase (CPK) deve ser monitorizada antes do início do ZEPZELCA e periodicamente durante o tratamento, conforme clinicamente indicado.

Se ocorrer rabdomiólise, devem ser rapidamente estabelecidas medidas de apoio como hidratação parentérica, alcalinização da urina e diálise, conforme indicado. Com base na gravidade, o tratamento com ZEPZELCA deve ser suspenso ou a dose deve ser reduzida [ver Tabela 2 na secção 4.2].

Deve ter-se precaução se medicamentos com associação conhecida a rabdomiólise (por exemplo, estatinas), forem administrados concomitantemente com lurbinectedina, uma vez que o risco de rabdomiólise pode aumentar.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

A síndrome da lise tumoral (SLT) que pode ser fatal, foi relatada com o tratamento com ZEPZELCA. Os profissionais de saúde são aconselhados a monitorizar atentamente os doentes para SLT, especialmente aqueles com uma elevada carga tumoral. As principais precauções incluem a prevenção da desidratação e a gestão dos desequilíbrios eletrolíticos. Caso se desenvolva SLT, esta deve ser tratada imediatamente, e deve ser considerada a possível necessidade de interrupção ou descontinuação do tratamento (ver secção 4.2).

Coadministração com indutores potentes do CYP3A

Deve ser evitada a coadministração de indutores potentes do CYP3A (ver secção 4.5).

Toxicidade embriofetal

A lurbinectedina pode provocar lesões fetais quando administrada a uma mulher grávida. É recomendado um teste de gravidez em mulheres com potencial para engravidar antes de iniciar o tratamento.

Doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e durante 7 meses após a última dose.

Os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar devem usar preservativo durante o tratamento e durante 4 meses após a última dose. As parceiras com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o mesmo período (ver secções 4.6 e 5.3).

Precauções específicas da doença - CPPC

Doentes com estado de desempenho funcional ECOG ≥ 2 ; metástases no sistema nervoso central (SNC), histórico de doença autoimune ou administração de medicamentos imunossuppressores sistémicos no período de 1 semana antes da inclusão foram excluídos no estudo principal no CPPC (ver secção 5.1). Na ausência de dados, a lurbinectedina em combinação com atezolizumab deve ser utilizada com precaução nestas populações, após uma avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios/riscos em cada caso individual.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de inibidores fortes ou moderados do CYP3A na lurbinectedina

Num estudo dedicado à interação medicamentosa (n=8) com itraconazol, um inibidor forte do CYP3A4, a exposição sistémica da lurbinectedina total aumentou aproximadamente 2,7 vezes ($AUC_{0-\infty}$) e a depuração plasmática total foi reduzida em 63%, quando a lurbinectedina foi administrada concomitantemente com itraconazol (dose diária total de 200 mg durante 12 dias, 4 dias antes até 8 dias após a administração da lurbinectedina).

Deve ser evitada a coadministração do ZEPZELCA com inibidores fortes ou moderados do CYP3A. Se a coadministração com inibidores fortes do CYP3A (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, lopinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, boceprevir, telaprevir) ou inibidores moderados do CYP3A (por exemplo, aprepitant, ciprofloxacina, eritromicina, ciclosporina, fluconazol, diltiazem, verapamil) não puder ser evitada, a dose de ZEPZELCA deve ser reduzida em 50% da dose aprovada (ver secção 4.2). No caso de reações adversas com a dose inicial reduzida, são permitidas até duas reduções de dose subsequentes em 20% cada (ver Tabela 1 na secção 4.2).

Efeito de indutores fortes do CYP3A na lurbinectedina

Num estudo específico de interação medicamentosa (n=8) com bosentano, um indutor moderado do CYP3A4, a exposição sistémica da lurbinectedina total diminuiu em aproximadamente 20% ($AUC_{0-\infty}$) e a depuração plasmática total aumentou em 25% quando a lurbinectedina foi administrada concomitantemente com o bosentano (125 mg duas vezes por dia durante 5 dias). Portanto, a magnitude destas alterações impede um efeito clinicamente relevante da coadministração de indutores moderados do CYP3A4 (por exemplo, bosentano, cenobamato, dabrafenib, efavirenz, etravirina, lorlatinib, pexidartinib, fenobarbital, primidona, sotorasib) na exposição à lurbinectedina, não sendo necessário ajuste da dose.

A coadministração de indutores fortes do CYP3A (por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina, rifapentina, hipericão (*Hypericum perforatum*)) com ZEPZELCA deve ser evitada. Considerar agentes alternativos com menor indução do CYP3A (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e mulheres

É recomendado um teste de gravidez em mulheres com potencial para engravidar antes de iniciar o tratamento com lurbinectedina.

Doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e durante 7 meses após a última dose.

Os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar devem usar preservativo durante o tratamento e durante 4 meses após a última dose. As parceiras com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o mesmo período (ver secções 4.4 e 5.3).

Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de lurbinectedina em mulheres grávidas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade grave no desenvolvimento embriofetal (ver secção 5.3).

A lurbinectedina não deve ser utilizada durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com lurbinectedina.

As mulheres grávidas ou não grávidas com potencial para engravidar devem ser informadas do potencial risco para o feto. Se ZEPZELCA for utilizado durante a gravidez, ou se uma doente engravidar enquanto estiver a receber ZEPZELCA, a doente deve ser informada do potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se a lurbinectedina/metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para a criança lactente.

A lurbinectedina está contraindicada durante a amamentação.

Fertilidade

Embora não tenham sido realizados estudos específicos para avaliar a fertilidade com lurbinectedina e não tenham sido observados sinais claros de toxicidade dos órgãos reprodutivos em estudos de toxicidade, devido à natureza do composto (citotóxico e mutagénico), é provável que afete a capacidade reprodutiva.

Deve procurar-se aconselhamento sobre conservação de óvulos ou espermatozoides antes do tratamento devido à possibilidade de infertilidade irreversível devido à terapêutica com lurbinectedina. Também é recomendado aconselhamento genético para doentes que pretendam ter filhos após a terapêutica.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ZEPZELCA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Doentes que sintam fadiga, tonturas, vertigens e náuseas devem ser aconselhados a não conduzir e utilizar máquinas até os sintomas diminuírem (ver secção 4.8)

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram náuseas (37,6%), fadiga* (34,3%), anemia (33,9%), trombocitopenia (27,7%) e neutropenia (25,2%).

As reações adversas de grau 3/4 mais frequentes foram neutropenia (12,4%), trombocitopenia (11,2%), anemia (9,5%) e fadiga* (5,0%).

Ocorreram reações adversas graves em 34,3% dos doentes a receber ZEPZELCA com atezolizumab. As reações adversas graves mais frequentes foram trombocitopenia (2,9%), pneumonia (3,7%), infeção do trato respiratório (2,5%) e dispneia (2,1%). Ocorreram reações adversas fatais em 5% dos doentes a receber ZEPZELCA com atezolizumab, na maioria dos casos devido a pneumonia e outras infeções pulmonares.

O tratamento com ZEPZELCA foi descontinuado permanentemente devido a reações adversas em 5,8% dos doentes que estavam a receber ZEPZELCA em combinação com atezolizumab. A reação adversa mais frequente que requer a descontinuação permanente de ZEPZELCA foi neutropenia (1,7%).

As reações adversas que conduziram à interrupção de ZEPZELCA em doentes que receberam ZEPZELCA com atezolizumab ocorreram em 28,9% dos doentes; as reações adversas mais frequentes que conduziram à interrupção foram neutropenia (5,4%), anemia (5,0%), fadiga* (4,6%) e trombocitopenia (3,3%).

As reduções de dose de ZEPZELCA devido a uma reação adversa em doentes que receberam ZEPZELCA com atezolizumab ocorreram em 16,1% dos doentes. As reações adversas mais frequentes que exigiram reduções da dose em doentes que receberam ZEPZELCA com atezolizumab incluíram trombocitopenia (4,1%), fadiga* (3,3%), náuseas (2,1%) e vômitos (2,1%).

* Para os termos preferenciais combinados, consulte a nota de rodapé na Tabela 3.

Tabela de reações adversas

As reações adversas comunicadas no estudo clínico IMforte estão listadas por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA e por frequência na Tabela 3.

As frequências de reações adversas baseiam-se nas frequências de acontecimentos adversos por todas as causas identificadas em 242 doentes expostos à lurbinectedina em combinação com atezolizumab durante uma duração média de tratamento de 4,4 meses no estudo clínico IMforte (ver secção 5.1 para informação sobre as principais características dos participantes neste estudo clínico). Foram comunicadas reações adversas adicionais no período pós-comercialização.

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$); “desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)”. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3. Reações adversas observadas por doentes tratados com ZEPZELCA em combinação com atezolizumab

Categoria de frequência (qualquer grau)	Reação adversa por classes de sistemas de órgãos	Qualquer grau (%)	Grau ≥ 3 (%)
Infeções e infestações			
Frequentes	Pneumonia	5,4	3,3
	Infeção do trato urinário ^a	5,4	0,4
	Infeção	3,3	1,2
	Infeção cutânea ^b	2,1	0,4
Pouco frequentes	Sépsis	0,4	0,4
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Muito frequentes	Anemia	33,9	9,5
	Trombocitopenia	27,7	11,2
	Neutropenia	25,2	12,4
	Leucopenia	12,4	2,9
Frequentes	Linfopenia	5,4	2,1
	Neutropenia febril	1,7	1,7
Pouco frequentes	Pancitopenia	0,4	0,4
Doenças endócrinas			
Frequentes	Hipotiroidismo	7,9	0
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Muito frequentes	Diminuição do apetite	18,2	0,8
Frequentes	Hipomagnesemia	5,4	0,4
	Hipocalcemia	4,5	0,8
Muito raras	Síndrome de lise tumoral ^c	frequência desconhecida	-
Doenças do sistema nervoso			
Frequentes	Neuropatia periférica ^d	8,3	0,8
	Dor de cabeça	6,6	0
	Disgeusia	2,9	0
Vasculopatias			
Frequentes	Flebite	7,0	0
	Tromboflebite	4,5	0,4
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Muito frequentes	Dispneia	10,7	2,5
Frequentes	Tosse	9,9	0
	Pneumonite	4,5	0,8
	Tosse produtiva	4,1	0
Doenças gastrointestinais			
Muito frequentes	Náuseas	37,6	2,9

Categoria de frequência (qualquer grau)	Reação adversa por classes de sistemas de órgãos	Qualquer grau (%)	Grau ≥ 3 (%)
	Diarreia	15,7	0,4
	Vômitos	14,9	0,8
	Prisão de ventre	12,8	0
Frequentes	Dor abdominal ^c	9,9	0,4
	Dispepsia	4,5	0
	Estomatite	2,5	0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Frequentes	Prurido	7,9	0,4
	Erupção cutânea	5,8	0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Muito frequentes	Dor musculoesquelética ^f	15,7	0,8
Frequentes	Artralgia	8,3	1,2
Rara	Rabdomiólise ^e	frequência desconhecida	-
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Muito frequentes	Fadiga ^g	34,3	5,0
Frequentes	Edema ^h	6,2	0,4
	Pirexia	5,4	0
	Inchaço periférico	4,5	0,4
	Extravasamento ⁱ	3,3	0
	Inflamação da mucosa	2,5	0
Exames complementares de diagnóstico			
Frequentes	Aumento das transaminases ^j	9,1	2,9
	Aumento da creatinina no sangue	5,4	0
	Aumento da gama-glutamiltransferase	3,3	0,8
	Aumento da creatina fosfoquinase no sangue	2,1	0,4
	Diminuição de peso	3,3	0

^a incluindo infecção do trato urinário, cistite.
^b incluindo infecção cutânea, celulite.
^c frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis, relatada em contexto pós-comercialização (informações relacionadas com o grau não disponíveis).
^d incluindo hipoestesia, neuropatia periférica, parestesia, neuropatia sensorial periférica.
^e incluindo desconforto abdominal, distensão abdominal, dor abdominal, dor abdominal superior.
^f incluindo dor nas costas, dor torácica musculoesquelética, dor musculoesquelética, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades
^g incluindo astenia, fadiga.
^h incluindo edema, edema periférico
ⁱ em poucos casos foi notificada necrose tecidual.
^j incluindo aumento da alanina aminotransferase, aumento do aspartato aminotransferase, aumento das transaminases

Descrição das reações adversas selecionadas

Neutropenia

No IMforte, 25,2% dos doentes apresentaram neutropenia (todos os graus), 12,4% apresentaram neutropenia de grau 3/4 e 1,7% apresentaram neutropenia febril e 0,4% apresentaram sépsis. O tempo médio até ao primeiro aparecimento de neutropenia* (todos os graus) foi de 10 (intervalo: 7-29) dias. A duração mediana foi de 11 (intervalo: 1-196) dias. A neutropenia* conduziu à redução ou interrupção da dose em 1,7% ou 5,4% dos doentes, respetivamente. O tratamento foi permanentemente descontinuado em 1,7% dos doentes.

Hepatotoxicidade

No estudo IMforte, o aumento da ALT foi relatado em 6,6% dos doentes (2,5% \geq Grau 3), enquanto que o aumento da AST foi relatado em 7,0% dos doentes (1,2% \geq Grau 3). O tempo mediano até ao primeiro início do aumento da ALT (todos os graus) foi de 7 (intervalo: 3-22) dias. A duração mediana foi de 17 (intervalo: 7-21) dias. O aumento da ALT levou à redução ou interrupção da dose em 0,4% dos doentes, respetivamente. O tempo mediano até ao primeiro início do aumento da AST (todos os graus) foi de 4 (intervalo: 3-8) dias. A duração mediana foi de 9 (intervalo: 6-21) dias. O aumento da AST levou à redução da dose em 0,8% dos doentes.

Rabdomiólise

Foram comunicados casos de rabdomiólise com a utilização pós-comercialização de ZEPZELCA. Não foram comunicados casos fatais.

Extravasamento

Foram comunicados casos raros de extravasamento com irritação local com a utilização pós-comercialização de ZEPZELCA. Em alguns casos, foi comunicada necrose tecidual que exigiu desbridamento.

Síndrome de lise tumoral

Foram comunicados casos de síndrome de lise tumoral com a utilização pós-comercialização de ZEPZELCA.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Se houver suspeita de sobredosagem, monitorize atentamente o doente quanto a mielossupressão e enzimas hepáticas e institua medidas de cuidados de suporte, conforme apropriado.

Não existe antídoto conhecido para a sobredosagem com lurbinectedina.

Não se espera que a hemodiálise aumente a eliminação da lurbinectedina, uma vez que esta se liga fortemente às proteínas plasmáticas (99%) e a excreção renal é insignificante.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX69

Mecanismo de ação

A lurbinectedina inibe o processo de transcrição oncogénica através (i) da sua ligação a sequências ricas em CG de ADN, localizadas nos promotores de genes codificadores de proteínas; (ii) da extinção de fatores de transcrição oncogénicos dos seus locais de ligação; e (iii) do bloqueio do alongamento da ARN polimerase II e da sua degradação específica pelo sistema ubiquitina/proteassoma, com todos

estes processos a conduzirem à subsequente paragem do ciclo celular e à apoptose das células tumorais.

A lurbinectedina suprime a expressão de genes inflamatórios e relacionados com a motilidade em concentrações nanomolares não tóxicas *in vitro*, inibindo ao mesmo tempo a migração e adesão celulares. Em concentrações mais elevadas, induz a apoptose nos monócitos e macrófagos através da ativação da caspase-8. *In vivo* (modelos murinos), a dosagem antitumoral (0,18–0,20 mg/kg) restringe o crescimento do tumor, reduz as populações de células imunitárias específicas e diminui a vascularidade do tumor.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

O potencial de prolongamento do intervalo QTc com lurbinectedina foi avaliado em 39 doentes com cancro avançado. Não foram detetados efeitos grandes (>10 ms) no intervalo QTc com lurbinectedina na dose de 3,2 mg/m² a cada 21 dias.

Eficácia e segurança clínicas.

Cancro do pulmão de pequenas células em estágio extenso

A eficácia do tratamento de manutenção com ZEPZELCA em combinação com atezolizumab foi investigada em 483 doentes com CPPC-EE de primeira linha no IMforte, um estudo aleatorizado, multicêntrico, em regime aberto. Os participantes eram elegíveis para aleatorização se tivessem alcançado RC, RP ou DE de acordo com o RECIST v1.1 com base na avaliação radiográfica nos 28 dias anteriores à aleatorização após a conclusão de 4 ciclos de tratamento de indução com atezolizumab, carboplatina e etoposido e se tivessem um índice de desempenho ECOG de 0 ou 1. Os doentes elegíveis foram aleatorizados 1:1 para receber tratamento de manutenção com lurbinectedina com atezolizumab ou atezolizumab isoladamente. Exceto se contraindicado, foi administrada profilaxia primária com G-CSF aos doentes incluídos no braço de lurbinectedina com atezolizumab. O estudo excluiu doentes com metástases no SNC, um histórico de doença autoimune ou administração de medicamentos imunossupressores sistémicos no período de 1 semana antes da inclusão. A aleatorização foi estratificada por estado de desempenho funcional ECOG (0 vs. 1), lactato desidrogenase (LDH) (\leq LSN vs. $>$ LSN), presença de metástases hepáticas na inclusão (sim vs. não) e receção prévia de radiação craniana profilática (sim vs. não).

Os doentes foram aleatorizados para um dos dois braços de tratamento seguintes:

- ZEPZELCA 3,2 mg/m² intravenoso com atezolizumab 1200 mg intravenoso uma vez a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou
- Atezolizumab 1200 mg intravenoso uma vez a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os parâmetros de avaliação primários de eficácia foram a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo Órgão de Revisão Independente (IRF, do inglês Independent Review Facility) de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1 na população aleatorizada. (ver Tabela 5).

Foram aleatorizados um total de 483 doentes: 242 para o braço de ZEPZELCA com atezolizumab e 241 para o braço de atezolizumab. A idade mediana foi de 66 anos (intervalo 35 a 85 anos, com 13% \geq 75 anos). A maioria dos doentes eram caucasianos (81,6%); 12,8% asiáticos, 6,6% hispânicos e <1% eram negros ou afro-americanos. A maioria dos doentes era do sexo masculino (62,5%) e 97,5% eram fumadores atuais ou ex-fumadores. O estado de desempenho funcional ECOG na situação basal foi de 0 (42,9%) ou 1 (57,1%).

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 5 e nas Figuras 1 e 2.

Tabela 4: Resultados de eficácia do IMforte

	lurbinectedina com atezolizumab N=242	atezolizumab N=241
Sobrevida global¹		
Mortes (%)	113 (46,7%)	136 (56,4%)
Mediana, meses (IC de 95%)	13,2 (11,9, 16,4)	10,6 (9,5, 12,2)
Razão de risco ² (IC de 95%)	0,73 (0,57, 0,95)	
Valor de p ^{3,6}	0,0174	
Sobrevida livre de progressão^{1, 4, 5}		
Número de acontecimentos (%)	174 (71,9%)	202 (83,8%)
Mediana, meses (IC de 95%)	5,4 (4,2, 5,8)	2,1 (1,6, 2,7)
Razão de risco ² (IC de 95%)	0,54 (0,43, 0,67)	
Valor de p ^{3,7}	< 0,0001	
Corte: 29 de julho de 2024		
¹ Medido a partir do momento da aleatorização		
² Estratificado pelo estado de desempenho funcional ECOG, nível de LDH, presença de metástases hepáticas e receção prévia de radiação craniana profilática		
³ Com base no teste “log-rank” estratificado		
⁴ Conforme determinado pelo IRF		
⁵ de acordo com o RECIST v1.1		
⁶ Comparativamente ao alfa atribuído de 0,0313 (bilateral) para esta análise interina de SG.		
⁷ Comparativamente ao alfa atribuído de 0,001 (bilateral) para esta análise final de SLP.		
IC=intervalo de confiança		

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier da sobrevida global no IMforte

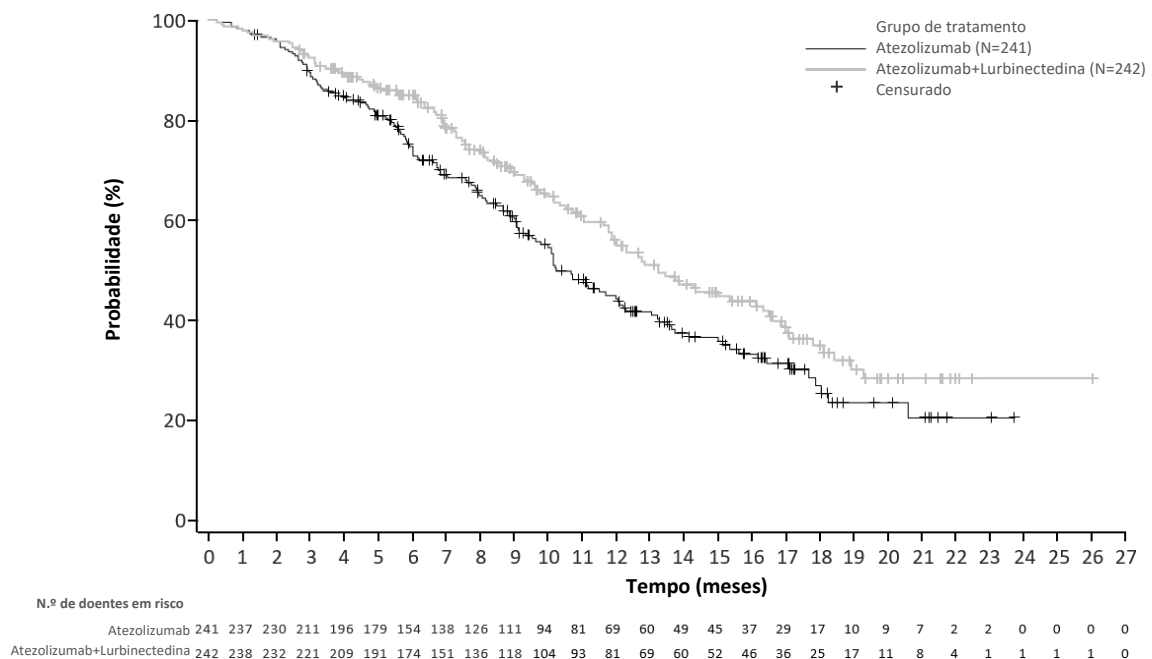
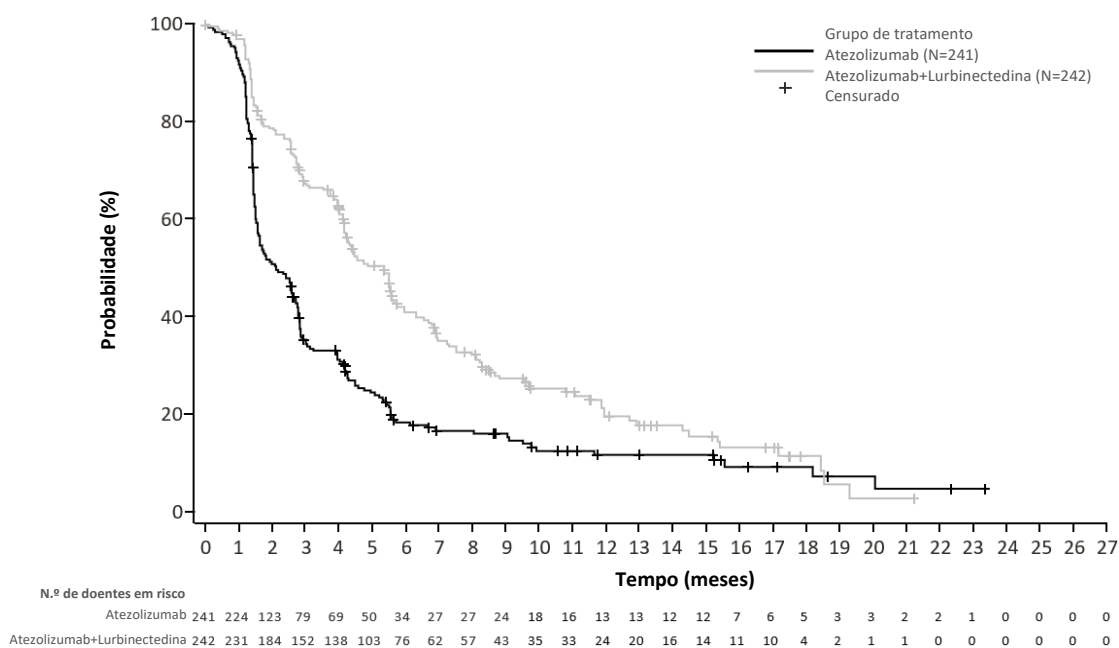


Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão avaliada por IRF no IMforte



População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ZEPZELCA em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento do CPPC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após uma dose de 3,2 mg/m² de lurbinectedina administrada como uma perfusão intravenosa de 1 hora, as médias geométricas de C_{max} total no plasma e AUC_∞ foram de 107 µg/l e 551 µg*h/l, respetivamente. Não se observou acumulação de lurbinectedina no plasma após administrações repetidas a cada 21 dias.

Distribuição

O volume típico de distribuição da lurbinectedina em estado estacionário é de 504 l. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 99%, tanto para a albumina como para a glicoproteína ácida α-1, com uma razão de partição sangue-plasma calculada de 0,68.

Biotransformação

Estudos in vitro

Estudos *in vitro* com microsomas e supersomas hepáticos humanos indicam que a CYP3A4 é a principal enzima CYP responsável pelo metabolismo hepático da lurbinectedina.

Enzimas do citocromo P450 (CYP): A lurbinectedina não é um inibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4. A lurbinectedina não é um indutor do CYP1A2 ou CYP3A4. Desconhece-se o potencial da lurbinectedina para induzir o CYP2B6.

Sistemas de transporte: A lurbinectedina é um substrato de MDR1 (P-gp), mas não é um substrato de OATB1P1, OATP1B3, OCT1 ou MATE1. *In vitro*, a lurbinectedina demonstrou potencial inibidor em relação a MDR1, OATP1B1, OATP1B3, e OCT1, contudo, estes resultados não são considerados

cl clinicamente relevantes. A lurbinectedina não é um inibidor de BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 ou OCT2.

Eliminação

A semivida terminal da lurbinectedina é de 51 horas. A depuração plasmática total da lurbinectedina é de 11 l/h.

A principal via de excreção da radioatividade relacionada com a lurbinectedina foi através das fezes (89% da dose), com apenas vestígios de quantidades de lurbinectedina inalterada detetados nas fezes (<0,2% da dose). A excreção na urina foi a via menor (6% da dose), principalmente como composto inalterado (1% da dose) e um metabolito (até 1% da dose).

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética da lurbinectedina é linear no intervalo de doses de 0,02 a 6,9 mg/m².

Populações especiais

As análises farmacocinéticas populacionais mostraram que o peso (intervalo: 39-154 kg), a idade (intervalo: 18-85 anos) e o sexo não têm influência clinicamente significativa na exposição sistémica da lurbinectedina.

Compromisso hepático

Foi realizado um estudo específico para avaliar a influência de diferentes graus de compromisso hepático (IH) na lurbinectedina em doentes com tumores sólidos avançados. Os doentes foram classificados de acordo com a classificação do Grupo de Trabalho sobre Disfunção Orgânica do Instituto Nacional do Cancro (NCI-ODWG, do inglês National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group) como tendo função hepática normal ou CH ligeiro (bilirrubina total \leq LSN e AST $>$ LSN, ou bilirrubina total >1 a $\leq 1,5 \times$ LSN e AST = qualquer), moderado (bilirrubina total $>1,5$ a $\leq 3 \times$ LSN e AST = qualquer) ou grave (bilirrubina total $>3 \times$ LSN). Os doentes com função hepática normal e compromisso hepático ligeiro receberam lurbinectedina na dose de 3,2 mg/m², enquanto os doentes com compromisso hepático moderado e grave receberam lurbinectedina na dose de 1,6 mg/m². Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na farmacocinética da lurbinectedina total entre coortes. Foi observada uma relação metabolito/parent (MPR) M1 AUC normalizada por dose estatisticamente significativa mais elevada em doentes com IH grave (razão: 5,95, IC de 90%: 2,54–13,98) e IH moderada (razão: 8,65, IC de 90%: 3,94–19,01) em comparação com doentes com IH ligeira. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no M4 MPR de acordo com os grupos com IH.

Com base na análise farmacocinética populacional, não se observou qualquer diferença farmacocinética aparente em 125 doentes com compromisso hepático ligeiro que receberam lurbinectedina 3,2 mg/m² a cada 21 dias, em comparação com 625 doentes com função hepática normal.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos dedicados de lurbinectedina em doentes com compromisso renal. Com base em análises farmacocinéticas populacionais, não foi observada nenhuma diferença farmacocinética aparente em 165 doentes com compromisso renal ligeiro (CrCL de 60-89 ml/min), 73 doentes com compromisso renal moderado (CrCL de 30-59 ml/min) e um doente com compromisso renal grave (CrCL de 26 ml/min) que receberam lurbinectedina 3,2 mg/m² a cada 21 dias, em comparação com 166 doentes com função renal normal. Desconhecem-se as características farmacocinéticas da lurbinectedina em doentes com CLCr < 30 ml/min ou em doentes em diálise.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia

O alvo primário para a toxicidade identificado em espécies não clínicas (rato, cão e HPN) foi caracterizado por uma atrofia grave, reversível e não cumulativa da medula óssea, associada a leucopenia relacionada com a dose, bem como trombocitopenia e anemia. Além disso, os animais tratados com lurbinectedina apresentaram anomalias hepáticas (múltiplas áreas escuras ou fígado inchado, aumento dos marcadores da função hepática, danos no ducto biliar com necrose e/ou edema, degeneração/apoptose hepatocelular e hipertrofia hepatocítica periportal). Foram encontrados achados adicionais no trato gastrointestinal (atrofia da mucosa), rins (degeneração tubular cortical e vacuolização), coração (degeneração miocárdica ligeira a moderada e/ou necrose) e local da injeção (reações inflamatórias perivasculares/vasculares). Foi observada uma recuperação total, após a cessação da administração, para a maioria destas alterações.

Genotoxicidade

Foram obtidos resultados positivos de genotoxicidade *in vitro* em linhas celulares de mamíferos, mostrando toxicidade relacionada com a dose em todas as concentrações testadas (intervalo de 48 a 0,188 ng/ml). São esperados resultados positivos de genotoxicidade para a lurbinectedina como agente antineoplásico que interage com o ADN (ver secção 4.6).

Potencial carcinogénico

Não foram realizados testes de carcinogenicidade da lurbinectedina.

Reprodução e desenvolvimento

A lurbinectedina induziu toxicidade materna na dose única máxima tolerada (MTD) de 0,6 mg/m² administrada no dia 10 pós-*coitum* e toxicidade embrionária grave, levando a 100% de letalidade embrionária (ver secções 4.4 e 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Ácido láctico
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

ZEPZELCA 2 mg pó para concentrado para solução para perfusão

18 meses

ZEPZELCA 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão

5 anos

Solução reconstituída e diluída

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 24 horas a uma temperatura entre 2 e 8 °C ou 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, e não seriam normalmente superiores a 24 horas a uma temperatura entre 2 a 8 °C, a menos que a reconstituição/diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas. Se a reconstituição/diluição tiver sido realizada em condições assépticas controladas e validadas, o medicamento preparado para administração pode ser conservado até 24 horas entre +2 °C a +8 °C ou +25 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

ZEPZELCA 2 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de 20 ml (vidro transparente de tipo 1) com uma rolha (borracha de butilo) e selo branco (alumínio), contendo 2 mg de lurbinectedina.

Tamanho da embalagem com 1 frasco para injetáveis.

ZEPZELCA 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de 30 ml (vidro transparente de tipo 1) com uma rolha (borracha de butilo) e selo azul (alumínio), contendo 4 mg de lurbinectedina.

Tamanho da embalagem com 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Devem ser seguidos os procedimentos adequados para o manuseamento e eliminação corretos de medicamentos citotóxicos. Deve ter recebido formação sobre as técnicas corretas para reconstituir e diluir o ZEPZELCA e deve usar vestuário de proteção, incluindo máscara, óculos de proteção e luvas durante a reconstituição e diluição. O contacto acidental com a pele, olhos ou membranas mucosas deve ser tratado imediatamente com água em abundância. Não deve trabalhar com este medicamento se estiver grávida.

Preparar a solução para perfusão utilizando técnica asséptica da seguinte forma:

- Injetar 8 ml (para a concentração de 4 mg) ou 4 ml (para a concentração de 2 mg) de água para injeções no frasco para injetáveis, obtendo-se uma solução contendo 0,5 mg/ml de lurbinectedina. Agitar o frasco para injetáveis até à dissolução completa. A solução reconstituída é límpida, incolor ou ligeiramente amarelada, essencialmente isenta de partículas visíveis. Inspeccionar visualmente a solução para verificar se há partículas e descoloração.
- Calcular o volume necessário de solução reconstituída da seguinte forma:
$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Área de Superfície Corporal (m}^2\text{)} \times \text{Dose Individual (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

- Para administração através de uma linha venosa central, retirar a quantidade adequada de solução reconstituída do frasco para injetáveis e adicionar a um recipiente de perfusão contendo pelo menos 100 ml de diluente para solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução para perfusão de glucose a 50 mg/ml (5%).
- Para administração através de uma linha venosa periférica, retirar a quantidade adequada de solução reconstituída do frasco para injetáveis e adicionar a um recipiente de perfusão contendo pelo menos 250 ml de diluente para solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução para perfusão de glucose a 50 mg/ml (5%).

Os seguintes materiais são compatíveis com a solução diluída de ZEPZELCA:

- Recipientes de poliolefina (polietileno, polipropileno e misturas).
- Conjuntos de perfusão em PVC (sem DEHP), poliuretano e poliolefina (polietileno, polipropileno e polibutadieno).
- Filtros em linha de polietersulfona com tamanho de poros de 0,22 micron.
- Sistemas de acesso venoso implantáveis com portas de titânio e resina plástica e com cateteres intravenosos de poliuretano ou silicone.

ZEPZELCA pode ser administrado com ou sem um filtro em linha.

As linhas de perfusão que contêm filtros de membrana de nylon não devem ser utilizadas quando a solução de ZEPZELCA reconstituída for diluída com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

A lurbinededina é um medicamento citotóxico. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO ZEPZELCA 2 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ZEPZELCA 2 mg pó para concentrado para solução para perfusão
lurbinectedina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de pó contém 2 mg de lurbinectedina.
Um ml de solução reconstituída contém 0,5 mg de lurbinectedina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: sacarose, ácido láctico e hidróxido de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via intravenosa após reconstituição e diluição adicional.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: manusear com precaução.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Para as condições de armazenamento das soluções reconstituídas e diluídas, consultar o folheto informativo.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine qualquer medicamento não utilizado ou resíduos de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2032/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS ZEPZELCA 2 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ZEPZELCA 2 mg pó para concentrado
lurbinectedina
via IV após reconstituição e diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

Citotóxico
PharmaMar, S.A. (logótipo)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO ZEPZELCA 4 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ZEPZELCA 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão
lurbinectedina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de pó contém 4 mg de lurbinectedina.
Um ml de solução reconstituída contém 0,5 mg de lurbinectedina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: sacarose, ácido láctico e hidróxido de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via intravenosa após reconstituição e diluição adicional.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: manusear com precaução.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Para as condições de armazenamento das soluções reconstituídas e diluídas, consultar o folheto informativo.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine qualquer medicamento não utilizado ou resíduos de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2032/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS ZEPZELCA 4 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ZEPZELCA 4 mg pó para concentrado
lurbinectedina
via IV após reconstituição e diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

Citotóxico
PharmaMar, S.A. (logótipo)

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ZEPZELCA 2 mg pó para concentrado para solução para perfusão ZEPZELCA 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão lurbinectedina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é ZEPZELCA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ZEPZELCA
3. Como utilizar ZEPZELCA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ZEPZELCA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ZEPZELCA e para que é utilizado

ZEPZELCA é um medicamento oncológico que contém a substância ativa lurbinectedina.

ZEPZELCA é utilizado em adultos no tratamento de um tipo de cancro do pulmão de pequenas células (CPPC), que se espalhou dentro do pulmão ou para outras partes do corpo (CPPC em fase avançada). É utilizado em conjunto com o atezolizumab como tratamento de manutenção em adultos cujo cancro não progrediu após o tratamento com atezolizumab, carboplatina e etoposídeo (outros medicamentos oncológicos).

A substância ativa de ZEPZELCA, lurbinectedina, funciona ligando-se ao material genético (ADN) dentro das células cancerígenas. Isto danifica o ADN e interfere com o crescimento e multiplicação das células, levando à morte das células cancerígenas. Também reduz a atividade de determinadas células imunitárias que ajudam os tumores a crescer.

Zepzelca pode ser administrado em combinação com outro medicamento anticancerígeno. É importante ler também os folhetos informativos dos outro medicamento anticancerígeno que possa estar a tomar. Caso tenha dúvidas sobre estes medicamentos, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ZEPZELCA

Não utilize ZEPZELCA

- se tem alergia à lurbinectedina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver a amamentar

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar ZEPZELCA, se tiver problemas hepáticos.

Se não tiver a certeza, fale com o seu médico antes de lhe ser administrado ZEPZELCA.

Diminuição da contagem de células sanguíneas

ZEPZELCA pode causar mielossupressão grave e potencialmente fatal (uma condição na qual a medula óssea não consegue produzir células sanguíneas suficientes). Isto pode levar à neutropenia febril (uma diminuição dos neutrófilos, os glóbulos brancos que combatem infeções, com febre) e diminuição das plaquetas, componentes que ajudam na coagulação do sangue. O seu médico irá fazer análises ao sangue para verificar as suas contagens sanguíneas antes de iniciar o tratamento com ZEPZELCA e antes de cada ciclo de tratamento.

Informe o seu profissional de saúde se desenvolver sinais de infeção, tais como:

- febre,
- arrepios,
- fadiga,
- dores no corpo,
- tosse;

ou sinais de baixa contagem de plaquetas, tais como:

- hematomas,
- hemorragia das gengivas ou nariz,
- sangue na urina ou nas fezes
- cortes que sangram durante muito tempo.

Problemas hepáticos

ZEPZELCA pode causar um aumento das enzimas hepáticas, o que pode ser um sinal de algum problema hepático. O seu médico irá fazer análises ao sangue para verificar a sua função hepática antes e durante o tratamento com ZEPZELCA.

Problemas musculares graves (rabdomiólise).

ZEPZELCA pode causar lesões nos seus músculos que aumentam o nível de uma enzima no seu sangue chamada creatina fosfoquinase (CPK). Deve procurar assistência médica imediatamente se sentir dor ou fraqueza muscular grave.

O seu médico irá solicitar um exame de sangue para verificar os níveis desta enzima antes de iniciar, e periodicamente durante, o tratamento com ZEPZELCA.

Perfusão com fuga da veia (extravasamento)

Deve procurar imediatamente assistência médica se verificar que a perfusão de ZEPZELCA sai da veia enquanto lhe está a ser administrado, ou se notar qualquer vermelhidão, inchaço, comichão ou desconforto no local da injeção a qualquer momento. Pode causar danos e morte das células dos tecidos ao redor do local da injeção (necrose tecidual, ver também a secção 4), o que pode exigir cirurgia.

Síndrome da lise tumoral

ZEPZELCA pode fazer com que as células cancerígenas se decomponham demasiado rapidamente. Quando muitas células se decompõem ao mesmo tempo, libertam substâncias no sangue que podem perturbar o equilíbrio normal do corpo. Isto pode prejudicar os rins e pode causar um problema potencialmente fatal, tal como ritmos cardíacos anormais e convulsões.

Crianças e adolescentes

Não administrar este medicamento a crianças e adolescentes com idades entre os 0 e 18 anos, porque não existe utilização relevante de ZEPZELCA no tratamento do CPPC nesta população.

Outros medicamentos e ZEPZELCA

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Os seguintes medicamentos, podem reduzir a eficácia de ZEPZELCA reduzindo o nível de ZEPZELCA no seu corpo:

- fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina (para convulsões);
- rifampicina, rifapentina e rifabutina (para a tuberculose);
- hipericão (*Hypericum perforatum*, um produto de ervanária para a depressão e mau humor).

Os seguintes medicamentos podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis com ZEPZELCA, uma vez que aumentam o nível de ZEPZELCA no seu corpo:

- cetoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol ou voriconazol (para infecções fúngicas);
- claritromicina, eritromicina, telitromicina, ciprofloxacina (para infecções bacterianas);
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir, boceprevir, telaprevir (para infecção por VIH);
- aprepitant (um medicamento usado para prevenir náuseas e vômitos);
- ciclosporina (um medicamento utilizado para inibir o sistema defensivo do organismo);
- verapamilo, diltiazem (para a hipertensão);
- fluvoxamina (um medicamento utilizado para tratar a depressão).

O uso de qualquer um destes medicamentos em conjunto com ZEPZELCA deve ser evitado, se possível.

Gravidez, amamentação e fertilidade

ZEPZELCA não deve ser usado durante a gravidez. Isto porque estudos em animais demonstraram que ZEPZELCA pode causar danos ao feto. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Tem de parar de amamentar antes de iniciar o tratamento com ZEPZELCA e não deve voltar a amamentar até que o seu médico confirme que é seguro fazê-lo. Isto porque não se sabe se ZEPZELCA passa para o leite materno. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Se for uma mulher com potencial para engravidar, terá fazer um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com ZEPZELCA.

Se for uma mulher com potencial para engravidar tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com ZEPZELCA e durante 7 meses após a sua dose final.

Se for um homem com uma parceira com potencial para engravidar tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com ZEPZELCA e durante 4 meses após a sua dose final

Fale com o seu médico ou enfermeiro sobre os métodos contraceptivos adequados para si e para a sua parceira.

ZEPZELCA pode afetar a sua capacidade de ter filhos, pois pode provocar danos nas células (citotóxico) e alterações no material genético (mutagénico). Fale com o seu médico sobre as opções para preservar óvulos ou espermatozoides antes de utilizar ZEPZELCA.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Durante o tratamento com ZEPZELCA, poderá sentir cansaço, tonturas, vertigens e náusea. Não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas se tiver qualquer um destes efeitos indesejáveis.

ZEPZELCA contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar ZEPZELCA

O tratamento com ZEPZELCA deve ser iniciado e supervisionado por um profissional de saúde do hospital ou da clínica com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

A dose de ZEPZELCA é baseada na sua área de superfície corporal, que é calculada utilizando a sua altura e peso. A dose recomendada é de 3,2 mg/m² de superfície corporal.

ZEPZELCA é administrado como uma perfusão (gotejamento) numa veia ao longo de um período de uma hora. Para reduzir o risco de derrame da perfusão da veia (extravasamento) e inflamação das veias causando um coágulo sanguíneo (tromboflebite), este medicamento deve ser administrado através de uma linha venosa central (um tubo fino e flexível colocado numa veia grande, habitualmente no peito ou pescoço, que permite que os medicamentos sejam administrados diretamente na corrente sanguínea).

É administrado uma vez a cada 21 dias. Antes de cada dose, o seu médico irá examinar cuidadosamente o seu sangue, as suas funções hepática e renal e os seus níveis de ferro, com base nos resultados destes exames o seu médico pode recomendar atrasos na dose para garantir que recebe a dose mais adequada deste medicamento. O tratamento pode continuar até o cancro do doente progredir ou apresentar efeitos indesejáveis graves.

ZEPZELCA deve ser administrado após o atezolizumab, quando ambos os medicamentos forem administrados no mesmo dia.

Se desenvolver efeitos indesejáveis graves, o tratamento pode ser suspenso ou descontinuado permanentemente.

Ser-lhe-á administrado outro medicamento, tais como os corticosteroides e os antagonistas da serotonina antes do tratamento com ZEPZELCA para evitar que se sinta doente (náuseas) e com vômitos. Se necessário, o tratamento com estes medicamentos pode ser continuado após o tratamento com ZEPZELCA.

Após o tratamento com ZEPZELCA, ser-lhe-á administrado outro medicamento, como um fármaco com fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF), para prevenir a febre associada a um número de glóbulos brancos inferior ao normal (neutropenia).

Se parar de receber ZEPZELCA

Não pare o tratamento com este medicamento a menos que tenha falado sobre isso com o seu médico. Interromper o tratamento pode parar o efeito do medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se não tiver a certeza sobre quais são os efeitos indesejáveis abaixo, peça ao seu médico para lhos explicar mais detalhadamente.

Fale imediatamente com o seu médico se desenvolver algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- dificuldade em respirar (dispneia).

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- níveis baixos de glóbulos brancos com febre devido a infecção (neutropenia febril).
- perfusão passa da veia (extravasamento) enquanto lhe está a ser administrado o medicamento, que causa vermelhidão, inchaço, comichão e desconforto no local da perfusão.

Pode causar danos e morte dos tecidos ao redor do local da injeção (necrose tecidual), o que pode exigir cirurgia. Alguns dos sintomas ou sinais de extravasamento podem não ser visíveis até várias horas após a sua ocorrência. Pode haver formação de bolhas, descamação e escurecimento da pele sobre o local. É possível que demore alguns dias até a extensão total dos danos nos tecidos ficar visível.

- infecção pulmonar (pneumonia) e tosse.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- envenenamento do sangue (sépsis).

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- degradação dos músculos que leva frequentemente a lesões renais (rabdomiólise).
- destruição rápida e massiva de células cancerígenas que libertam substâncias no sangue que podem perturbar o equilíbrio normal do corpo. Isto pode prejudicar os rins e pode causar um problema potencialmente fatal, como ritmos cardíacos anormais e convulsões (síndrome da lise tumoral).

Fale com o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- cansaço (fadiga),
- níveis baixos de glóbulos vermelhos que podem causar cansaço e palidez da pele (anemia),
- níveis baixos de plaquetas no sangue, que podem levar a hemorragias e hematomas (trombocitopenia),
- níveis baixos de neutrófilos, um tipo de glóbulos brancos que combate as infeções (neutropenia),
- baixos níveis de glóbulos brancos (leucócitos),
- sensação de enjoo (náuseas),
- vômitos,
- diarreia,
- obstipação,
- diminuição do apetite,
- dor nos músculos e ossos (dor musculoesquelética).

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- níveis elevados de creatinina, um sinal de problemas renais,
- aumento dos níveis sanguíneos de enzimas hepáticas (transaminases e gama-glutamil transferase), indicando problemas na função hepática,
- aumento do nível de creatina fosfoquinase no sangue,
- infecção das partes do corpo que recolhem e eliminam a urina (infecção do trato urinário),
- níveis anormais de hormona da tiroide (hipotireoidismo), que pode causar cansaço, ganho de peso e alterações na pele e no cabelo,
- dor nas articulações (artralgia),

- lesões nos nervos dos braços e das pernas, que podem causar dor ou dormência, ardor e formigamento (neuropatia periférica),
- níveis baixos de um tipo de glóbulo branco chamado linfócitos (linfopenia),
- baixos níveis de sais no organismo, magnésio (hipomagnesemia),
- níveis baixos de cálcio no sangue (hipocalcemia),
- dor de barriga (abdominal),
- dor de cabeça,
- inflamação de uma veia (flebite),
- inflamação das veias que causa um coágulo sanguíneo e bloqueia uma veia, que leva a vermelhidão, inchaço e dor na área afetada (tromboflebite),
- febre (pirexia),
- inchaço devido à retenção de líquido (edema),
- inchaço periférico,
- erupção cutânea,
- comichão (prurido),
- infecção,
- infecção cutânea,
- perturbação do paladar (disgeusia),
- dor ou ardor no estômago, inchaço, arrotos excessivos ou náuseas (dispepsia),
- inflamação do revestimento da boca (estomatite),
- tosse ou tosse produtiva,
- inflamação nos pulmões que causa falta de ar e tosse (pneumonite),
- inflamação da mucosa, e
- diminuição de peso.

Pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- níveis baixos de todos os tipos de células sanguíneas (pancitopenia).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ZEPZELCA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

A informação sobre conservação das soluções reconstituídas e diluídas está incluída na secção destinada aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento se verificar partículas visíveis após a reconstituição ou diluição do medicamento.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para medicamentos citotóxicos.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ZEPZELCA

ZEPZELCA 2 mg pó para concentrado para solução para perfusão

- A substância ativa é lurbinectedina. Cada frasco para injetáveis contém 2 mg de lurbinectedina.
- Os outros excipientes são sacarose, ácido láctico e hidróxido de sódio (ver secção 2).

ZEPZELCA 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão

- A substância ativa é lurbinectedina. Cada frasco para injetáveis contém 4 mg de lurbinectedina.
- Os outros excipientes são sacarose, ácido láctico e hidróxido de sódio (ver secção 2).

Qual o aspeto de ZEPZELCA e conteúdo da embalagem

ZEPZELCA é um pó para concentrado para solução para perfusão.

ZEPZELCA 2 mg pó para concentrado para solução para perfusão

O pó tem uma cor branca a esbranquiçada e é fornecido num frasco para injetáveis de vidro de 20 ml com selo de alumínio de cor branca.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

ZEPZELCA 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão

O pó tem uma cor branca a esbranquiçada e é fornecido num frasco para injetáveis de vidro de 30 ml com selo de alumínio de cor azul.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Pharma Mar, S.A.

Avda. de los Reyes 1

Polígono Industrial La Mina

28770 Colmenar Viejo (Madrid)

Espanha

Tel.: +34 91 846 60 00

Fax: +34 91 846 60 01

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAA}>.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização, preparação, manuseamento e eliminação

Devem ser seguidos os procedimentos adequados para o manuseamento e eliminação corretos de medicamentos citotóxicos.

Deve ter recebido formação sobre as técnicas corretas para reconstituir e diluir o ZEPZELCA e deve usar vestuário de proteção, incluindo máscara, óculos de proteção e luvas durante a reconstituição e diluição. O contacto acidental com a pele, olhos ou membranas mucosas deve ser tratado imediatamente com água em abundância. Não deve trabalhar com este medicamento se estiver grávida.

Preparação para perfusão intravenosa

ZEPZELCA deve ser reconstituído e diluído antes da perfusão (ver também secção 3). Devem ser utilizadas técnicas assépticas apropriadas.

ZEPZELCA não pode ser administrado como uma mistura com outros medicamentos na mesma perfusão além do diluente. Não foram observadas incompatibilidades entre o ZEPZELCA e recipientes de poliolefina (polietileno, polipropileno e misturas), PVC (sem DEHP), conjuntos de perfusão de poliuretano e poliolefina (polietileno, polipropileno e polibutadieno), filtros em linha de polietersulfona com tamanho de poros de 0,22 micrometro e sistemas de acesso venoso implantáveis com portas de titânio e resina plástica e com cateteres intravenosos de poliuretano ou silicone.

As linhas de perfusão que contêm filtros de membrana de nylon não devem ser utilizadas quando a solução de ZEPZELCA reconstituída for diluída com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Instruções de reconstituição

Injetar 8 ml (para a concentração de 4 mg) ou 4 ml (para a concentração de 2 mg) de água para injeções no frasco para injetáveis.

É utilizada uma seringa para injetar a quantidade correta de água para injeções no frasco para injetáveis. Agitar o frasco para injetáveis até à dissolução completa. A solução reconstituída resulta numa solução límpida, incolor ou ligeiramente amarelada, essencialmente isenta de partículas visíveis.

Esta solução reconstituída contém 0,5 mg/ml de lurbinectedina que requer diluição adicional. Destina-se apenas a utilização única.

Instruções para diluição

Calcule o volume necessário da seguinte forma:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Área de Superfície Corporal (m}^2\text{)} \times \text{Dose Individual (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Retirar a quantidade adequada de solução reconstituída do frasco para injetáveis.

Se a administração intravenosa for feita através de uma linha venosa central, adicionar a solução reconstituída a um saco de perfusão contendo pelo menos 100 ml de diluente (solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução para perfusão de glucose a 50 mg/ml (5%)).

Se o acesso venoso central não for viável e for necessário utilizar uma linha venosa periférica, adicionar a solução reconstituída a um saco de perfusão contendo pelo menos 250 ml de diluente (solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução para perfusão de glucose a 50 mg/ml (5%)).

Inspeccione visualmente a solução parenteral para verificar se há partículas antes da administração intravenosa. Uma vez preparada a perfusão, esta deve ser administrada imediatamente.

Estabilidade das soluções durante a utilização

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 24 horas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C ou 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, e não seriam normalmente superiores a 24 horas a uma temperatura entre 2 °C a 8 °C, a menos que a reconstituição/diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas. Se a reconstituição/diluição tiver sido realizada em condições assépticas controladas e validadas, o medicamento preparado para administração pode ser conservado até 24 horas entre +2 °C a +8 °C ou +25 °C.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para medicamentos citotóxicos.