

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr ZEPZELCA^{MC}

lurbinectédine pour injection

Poudre lyophilisée, 4 mg / fiole, pour perfusion intraveineuse

Agent antinéoplasique

ZEPZELCA, indiqué pour :

- le traitement des patients adultes dont le cancer pulmonaire à petites cellules métastatique ou de stade III a progressé pendant ou après un traitement à base de platine, a reçu une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant la confirmation du bienfait clinique par les résultats des études. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée. Pour de plus amples renseignements concernant ZEPZELCA, veuillez consulter la section du site Web de Santé Canada portant sur les avis de conformité avec conditions à l'adresse :

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

Fabricant :

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
5^e étage, Waterloo Exchange, Waterloo Road
Dublin, Dublin 4, Irlande D04 E5W7

Date d'autorisation initiale :
le 29 septembre 2021

Importé / distribué par :

Jazz Pharmaceuticals Canada Inc.
4080 Confederation Parkway, bureau 602
Mississauga, Ontario L5B 0G1

Numéro de contrôle de la présentation : 247485

ZEPZELCA est une marque de commerce de Pharma Mar, S.A. utilisée par Jazz Pharmaceuticals sous licence.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation décernée à un produit sur la base de données prometteuses quant à l'efficacité clinique, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés en vertu de la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de haute qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation avantages-risques. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont fourni la preuve que leur profil avantages-risques était sensiblement meilleur que celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les promoteurs mènent des études cliniques supplémentaires pour vérifier le bienfait escompté, dans les délais convenus.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Dose recommandée et modification posologique	5
4.2 Reconstitution.....	7
4.3 Administration	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	12

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	14
8.4	Résultats anormaux de laboratoire : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.1	Aperçu des interactions médicamenteuses	15
9.2	Interactions médicament-médicament.....	16
9.3	Interactions médicament-aliment	16
9.4	Interactions médicament-plante médicinale	16
9.5	Interactions médicament-tests de laboratoire	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
10.1	Mode d'action.....	16
10.2	Pharmacodynamie	17
10.3	Pharmacocinétique	17
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	18
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		19
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	19
14	ESSAIS CLINIQUES	20
14.1	Données démographiques et méthodologie de l'étude.....	20
14.2	Résultats de l'étude	20
15	MICROBIOLOGIE.....	21
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	21
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		23

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

AC-C 1 INDICATIONS

ZEPZELCA (lurbinectédine) est indiqué pour :

- le traitement des patients adultes dont le cancer pulmonaire à petites cellules métastatique ou de stade III a progressé pendant ou après un traitement à base de platine.

L'autorisation de commercialisation avec conditions a été accordée en fonction du taux de réponse global et de la durée de la réponse au traitement; aucun effet bénéfique sur la survie globale n'a été démontré (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : En l'absence de données disponibles, Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation de ZEPZELCA dans la population pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence globale n'a été observée dans l'efficacité chez les patients de 65 ans ou plus atteints d'un cancer pulmonaire à petites cellules (35 % de la population étudiée) par rapport à l'efficacité chez les patients plus jeunes. Toutefois, l'incidence d'effets indésirables graves chez les patients âgés de 65 ans ou plus dépassait celle observée chez les patients ayant moins de 65 ans (49 % et 26 %, respectivement) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières](#)).

AC-C 2 CONTRE-INDICATIONS

ZEPZELCA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris à tout ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

AC-C 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

ZEPZELCA doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments chimiothérapeutiques.

- Myélosuppression, dont des cas mortels ont été signalés (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#))
- Toxicité embryofœtale (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#))

AC-C 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

ZEPZELCA ne doit être administré que si le patient présente :

- un nombre de neutrophiles d'au moins 1500 cellules/mm³ (1,5 x 10⁹/L),

- une numération plaquettaire d'au moins 100 000/mm³ (100 x 10⁹/L),
- un taux d'albumine d'au moins 30 g/L,
- un taux d'hémoglobine d'au moins 90 g/L lors de l'instauration du traitement ou d'au moins 80 g/L lors des cycles de traitement subséquents. Si l'état clinique du patient le justifie, le patient pourra recevoir des transfusions de globules rouges (GR) pour accroître ou maintenir les taux d'hémoglobine.
- Dans le cas des patients présentant une neutropénie de grade 4 (nombre de neutrophiles inférieur à 500 cellules/mm³ (0,5 x 10⁹/L)) ou toute valeur inférieure à la limite inférieure de la normale et associée à une infection ou sepsie, on pourrait administrer un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) plutôt que de réduire la dose de lurbinectédine.
- Il est recommandé d'administrer systématiquement des antiémétiques avant et après la perfusion, notamment :
 - des corticoïdes (dexaméthasone à 8 mg par voie intraveineuse ou l'équivalent),
 - des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques (ondansétron à 8 mg par voie intraveineuse ou l'équivalent).

4.1 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée est de 3,2 mg/m², administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes et répétée tous les 21 jours, tant que dure l'absence de progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Cesser le traitement par ZEPZELCA de façon définitive dans le cas des patients incapables de tolérer la dose de 2 mg/m² ou chez lesquels il faut interrompre le traitement pendant plus de deux semaines.

Réduction des doses

Les réductions de dose recommandées lors d'effets indésirables sont affichées dans le Tableau 1..

Tableau 1. Réduction des doses de ZEPZELCA

Dose recommandée	1 ^{re} réduction	2 ^e réduction	3 ^e réduction
3,2 mg/m ² tous les 21 jours	2,6 mg/m ² tous les 21 jours	2,0 mg/m ² tous les 21 jours	Arrêt du traitement

Modification des doses

Les modifications posologiques recommandées dans le cas d'effets indésirables sont décrites dans le [Tableau 2](#).

Tableau 2. Critères pour la modification de la posologie de ZEPZELCA dans le cas d'effets indésirables particuliers

Effet indésirable	Sévérité^a	Modification posologique
Neutropénie	Grade 4 ou neutropénie fébrile de tout grade	Attendre le retour au grade ≤ 1 avant d'administrer ZEPZELCA <i>et</i> Poursuivre le traitement à une dose réduite
Thrombopénie	Grade 3 avec saignement ou grade 4	Attendre que la numération plaquettaire soit ≥ 100 x 10 ⁹ /L avant d'administrer ZEPZELCA <i>et</i> Poursuivre le traitement à une dose réduite
Hépatotoxicité et autres effets indésirables	Grade 2	Attendre le retour au grade ≤ 1 avant d'administrer ZEPZELCA <i>et</i> Poursuivre le traitement à la même dose
	Grade ≥ 3	Attendre le retour au grade ≤ 1 avant d'administrer ZEPZELCA <i>et</i> Poursuivre le traitement à une dose réduite
Neutropénie associée à une infection/sepsie	Tout grade	Réduire la dose de ZEPZELCA

^aD'après les critères du National Cancer Institute (Common Terminology Criteria for Adverse Events ou NCI-CTCAE), version 4.0.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est requis en présence d'une atteinte rénale légère (ClCr de 60 à 89 mL/min) ou modérée (ClCr de 30 à 59 mL/min) (voir [PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique](#)).

Le nombre de patients présentant une insuffisance rénale marquée (ClCr < 30 mL/min) ou une néphropathie au stade terminal n'était pas suffisant pour évaluer les risques lors des études sur la lurbinectédine. Toutefois, la prudence et un suivi assidu sont conseillés si le médicament est utilisé chez de tels patients.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est requis en présence d'une légère atteinte hépatique (bilirubine totale ≤ LSN et AST > LSN, ou bilirubine totale 1,0 à 1,5 x LSN et tout taux d'AST). La lurbinectédine n'a fait l'objet d'aucune étude auprès de patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (bilirubine totale > 1,5 x LSN et tout taux d'AST) (voir [PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique](#)).

Il faut éviter d'administrer ZEPZELCA aux patients dont le taux d'AST ou d'ALT dépasse 3 x la LSN et/ou dont la bilirubine est plus de 1,5 x la LSN.

Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation de ZEPZELCA dans la population pédiatrique (voir [Section 1.1](#)).

4.2 Reconstitution

Produits parentéraux :

- Étant donné que ZEPZELCA est un médicament cytotoxique, il faut suivre les consignes particulières établies pour la manipulation et la mise au rebut d'agents cytotoxiques.
- La préparation de la solution pour la perfusion doit s'effectuer dans des conditions aseptiques et en suivant les étapes suivantes :
 - Injecter 8 mL d'eau stérile pour préparations injectables USP dans la fiole. Agiter la fiole jusqu'à dissolution complète. La solution obtenue après reconstitution est limpide, incolore ou légèrement jaunâtre, essentiellement exempte de particules visibles.
 - Vérifier si des particules sont visibles ou si la coloration est anormale. Dans l'affirmative, ne pas administrer la solution. Diluer la solution reconstituée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable USP ou dans une solution de dextrose à 5 % injectable USP.
 - Le volume de solution reconstituée requis se calcule comme suit :

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

Tableau 3. Reconstitution

Format de la fiole	Volume d'eau stérile à ajouter à la fiole	Volume approximatif disponible	Concentration par mL
30 mL	8 mL	8,5 mL	0,5 mg/mL*

* La concentration précise (calculée) basée sur le volume final de 8,5 mL est de 0,47 mg/mL.

4.3 Administration

Si l'administration s'effectue par cathéter veineux central, retirer la quantité adéquate de solution reconstituée de la fiole et l'ajouter à une poche de perfusion contenant au moins 100 mL de diluant (chlorure de sodium à 0,9 % injectable USP ou dextrose à 5 % injectable USP).

Si l'administration s'effectue par cathéter veineux périphérique, retirer la quantité adéquate de solution reconstituée de la fiole et l'ajouter à une poche de perfusion contenant au moins 250 mL de diluant (chlorure de sodium à 0,9 % injectable USP ou dextrose à 5 % injectable USP).

L'utilisation de tubes de perfusion dotés de filtres à membrane en nylon est déconseillée si la solution reconstituée est diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable USP.

Advenant que la solution ne soit pas utilisée immédiatement après la reconstitution ou la dilution, la solution diluée pourra être conservée à la température et à la lumière ambiantes ou au réfrigérateur (2 à 8 °C), mais l'administration devra avoir lieu 24 heures au maximum après la reconstitution, en tenant compte du temps requis pour la perfusion.

5 SURDOSAGE

Si l'administration d'une dose excessive est soupçonnée, le patient devra être surveillé de près au cas où surviendraient une myélosuppression et une dysfonction hépatique (élévation des enzymes hépatiques), et devra recevoir les soins de soutien appropriés.

On ne s'attend pas à ce que l'hémodialyse facilite l'élimination de ZEPZELCA, car la lurbinectédine est fortement liée aux protéines plasmatiques (proportion de 99 %) et l'excrétion rénale est négligeable.

Il n'existe pas d'antidote connu à ZEPZELCA en cas de surdosage.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 4. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse (i.v.)	Poudre lyophilisée / 4 mg par fiole	acide lactique, hydroxyde de sodium, saccharose

ZEPZELCA se présente sous forme d'une poudre lyophilisée stérile blanche à blanchâtre sans agent de conservation, dans une fiole de verre incolore de type I munie d'un bouchon de caoutchouc et scellée avec de l'aluminium. La fiole contient 4 mg de lurbinectédine. Chaque boîte de ZEPZELCA contient une fiole à dose unique.

AC-C 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cancérogénèse et mutagenèse

ZEPZELCA n'a pas fait l'objet d'études de cancérogénicité. ZEPZELCA s'est avéré génotoxique dans des lignées cellulaires de mammifères en la présence et en l'absence d'une activation métabolique (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets du médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont fait l'objet d'aucune étude. Cependant, des épisodes de fatigue ont été signalés chez des patients recevant la lurbinectédine. Les patients qui présentent de tels épisodes pendant le traitement devraient éviter de conduire ou d'utiliser des machines.

Hématologique

ZEPZELCA provoque une myélosuppression.

D'après les données regroupées de 554 patients ayant reçu ZEPZELCA en monothérapie tous les 21 jours, notamment en présence d'un cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) et d'autres tumeurs solides, une neutropénie (tous grades confondus) est survenue chez 64 % des patients. Une neutropénie de grade 3 ou 4 est survenue chez 41 % des patients dans un délai médian de 15 jours et a duré 7 jours. Il a fallu réduire la dose chez 11 % des patients en raison de la neutropénie et, dans le cas d'un patient, il a fallu cesser le traitement de façon définitive. Une neutropénie fébrile s'est présentée chez 7 % des patients. Une sepsie s'est produite chez 2 % des patients et a été mortelle dans 1 % des cas (les 3 cas se sont présentés chez des patients ayant des tumeurs solides autres que le CPPC). Une thrombopénie (tous grades confondus) est survenue chez 49 % des patients. Une thrombopénie de grade 3 ou 4 est survenue chez 10 % des patients dans un délai médian de 10 jours et la durée médiane a été de 7 jours. La thrombopénie a mené à une réduction de la dose chez 3 % des patients et à l'arrêt définitif du traitement chez 2 patients. Une anémie (tous grades confondus) est survenue chez 92 % des patients et

17 % des patients ont présenté une anémie de grade 3 ou 4. Il a fallu réduire la dose chez 1 patient et mettre fin au traitement chez 2 patients en raison de l'anémie.

Pour recevoir ZEPZELCA, les patients doivent avoir, au départ, un nombre de neutrophiles d'au moins 1500 cellules/mm³ (1,5 x 10⁹/L) et une numération plaquettaire d'au moins 100 000/mm³ (100 x 10⁹/L). En présence d'un nombre de neutrophiles inférieur à 500 cellules/mm³ (0,5 x 10⁹/L) ou de toute valeur inférieure à la limite inférieure de la normale, l'utilisation d'un facteur de stimulation des colonies de granulocytes est recommandée. Il faut obtenir les résultats d'un hémogramme avant l'instauration du traitement et avant chaque cycle de traitement. Selon la sévérité des effets hématologiques, il faudra soit attendre la normalisation des valeurs avant d'administrer ZEPZELCA, soit réduire la dose de ZEPZELCA, soit cesser le traitement de façon définitive (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatotoxicité

Des 554 patients ayant reçu ZEPZELCA selon le schéma posologique recommandé, 66 % ont affiché une élévation du taux d'ALT (tous grades confondus) et la sévérité en était de grade 3 ou 4 chez 6 % des patients. Une élévation du taux d'AST (tous grades confondus) est survenue chez 53 % des patients et elle était de grade 3 ou 4 chez 3 % des patients. Le délai médian de survenue d'une élévation de grade ≥ 3 des taux des transaminases a été de 8 jours (plage de 3 à 49 jours) et la durée médiane a été de 7 jours.

ZEPZELCA n'a fait l'objet d'aucune étude auprès de patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave. Les patients dont le taux d'AST dépassait 3 x la LSN et/ou dont la bilirubine dépassait 1,5 X la LSN étaient inadmissibles aux essais cliniques de ZEPZELCA.

Neurologique

Une neuropathie périphérique (tous grades confondus) est survenue chez 9 des 554 patients ayant reçu ZEPZELCA selon le schéma posologique recommandé. La neuropathie périphérique comprend les cas de paresthésie, de neuropathie sensitive périphérique, d'hypo-esthésie, de dysesthésie, d'hyperesthésie, de neuropathie motrice périphérique et de polyneuropathie. Deux patients ont présenté une neuropathie périphérique de grade 3 ou 4. La neuropathie périphérique a nécessité une réduction de la dose chez 2 patients et l'arrêt définitif du traitement chez 1 % des patients.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse pendant l'utilisation de ZEPZELCA.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par ZEPZELCA et pendant 6 mois après la dernière dose. Il faut signaler aux femmes enceintes le risque possible pour le fœtus.

Les patients de sexe masculin dont la partenaire est en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par ZEPZELCA et pendant 4 mois après la dernière dose.

- **Fertilité**

Aucune étude n'a été effectuée pour déterminer si la lurbinectédine avait un effet sur la fertilité. L'examen des organes reproducteurs des rats, des chiens et des singes lors des études toxicologiques générales n'a pas permis de tirer des conclusions claires; toutefois, les doses maximales et les degrés d'exposition les plus élevés dans ces études étaient inférieurs à la dose de

3,2 mg/m² utilisée chez l'humain.

- **Risque tératogène**

Compte tenu des données obtenues avec des animaux et du mode d'action documenté de ZEPZELCA (entraînant des cassures double brin et la mort cellulaire), l'administration de ZEPZELCA à une femme enceinte peut avoir des effets nocifs sur le fœtus. L'administration intraveineuse d'une dose unique de 0,6 mg/m² de ZEPZELCA (à peu près équivalente à 20 % de la dose estimative de 3,2 mg/m² chez l'humain) à des rates gravides pendant la période d'organogenèse a produit une mortalité embryofœtale et une toxicité maternelle (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Il faut obtenir les résultats d'un hémogramme avant l'instauration du traitement et avant chaque cycle de traitement. Le taux d'albumine chez le patient doit être d'au moins 30 g/L avant l'administration de ZEPZELCA (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Il faut vérifier la fonction hépatique avant l'instauration du traitement par ZEPZELCA, régulièrement pendant le traitement et à tout moment où ce bilan est cliniquement justifié. Selon la sévérité des effets indésirables, il faudra soit attendre la normalisation des valeurs avant d'administrer ZEPZELCA, soit réduire la dose de ZEPZELCA, soit cesser le traitement de façon définitive (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modification des doses](#)).

Après l'instauration du traitement par ZEPZELCA, il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'une neuropathie périphérique. Selon la sévérité des effets indésirables, il faudra soit attendre avant de réadministrer ZEPZELCA, soit réduire la dose de ZEPZELCA, soit cesser le traitement de façon définitive (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modification des doses](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

ZEPZELCA ne doit pas être administré pendant la grossesse.

Il n'y a pas de données sur les risques associés à l'emploi de ZEPZELCA pendant la grossesse chez l'humain. Des études effectuées avec des animaux ont révélé une mortalité embryofœtale et une toxicité maternelle à la suite de l'administration à des rates gravides d'une dose unique de 0,6 mg/m² de ZEPZELCA (à peu près équivalente à 20 % de la dose estimative de 3,2 mg/m² chez l'humain) pendant la période d'organogenèse. Par ailleurs, la lurbinectédine s'est avérée génotoxique *in vitro* dans des lignées cellulaires de mammifères.

Si le médicament est utilisé pendant la grossesse, ou s'il est possible que la patiente devienne enceinte pendant le traitement par ZEPZELCA, il faut mettre la patiente au courant du risque possible pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Il n'existe pas de données concernant la présence de la lurbinectédine dans le lait maternel humain, ni concernant les effets sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. Étant donné que ZEPZELCA pourrait causer de graves effets indésirables chez les enfants nourris au sein, il faut conseiller aux femmes de cesser d'allaiter pendant le traitement par ZEPZELCA et les deux semaines suivant la dernière dose.

7.1.3 Enfants

En l'absence de données disponibles, Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation de ZEPZELCA dans la population pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

Des 105 patients atteints d'un cancer pulmonaire à petites cellules qui ont reçu ZEPZELCA lors des études cliniques, 37 (35 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Neuf (9 %) des 105 patients avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale n'a été observée dans l'efficacité chez les patients de 65 ans ou plus par rapport à l'efficacité chez les patients plus jeunes.

L'incidence d'effets indésirables de grade ≥ 3 (76 %) et d'effets indésirables graves (49 %) chez les patients âgés de 65 ans ou plus dépassait celle observée chez les patients ayant moins de 65 ans (50 % et 27 %, respectivement). Les effets indésirables de grade ≥ 3 observés le plus fréquemment chez les patients de 65 ans ou plus étaient la neutropénie (32 % vs 19 % chez les patients ayant moins de 65 ans), la fatigue (19 % vs 9 %), l'anémie (11 % vs 7 %), la thrombopénie (11 % vs 0) et la neutropénie fébrile (11 % vs 2 %).

Les effets indésirables graves signalés le plus fréquemment chez les patients de 65 ans ou plus comprenaient la neutropénie fébrile (11 % vs 2 % chez les patients plus jeunes), la neutropénie (11 % vs 2 %), la thrombopénie (8 % vs 0 %) et l'anémie (8 % vs 2 %).

Il faut obtenir les résultats d'un hémogramme avant l'instauration du traitement et avant chaque cycle de traitement.

Des tests de laboratoire plus fréquents sont à envisager dans le cas des patients ayant plus de 75 ans, un indice fonctionnel médiocre, une hypoalbuminémie, un poids peu élevé ou une surface corporelle peu élevée.

Selon la sévérité des effets indésirables, il faudra soit attendre la normalisation des valeurs avant d'administrer ZEPZELCA, soit réduire la dose de ZEPZELCA, soit cesser le traitement de façon définitive (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique, Tableau 2](#)).

AC-C 8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans le sous-groupe de patients présentant un cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC), les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) (tous grades confondus) ont été les suivants : fatigue (77 %), nausées (37 %), neutropénie (33 %), diminution de l'appétit (33 %), douleurs musculosquelettiques (31 %), dyspnée (31 %), constipation (31 %), infection des voies respiratoires (26 %), vomissements (22 %), diarrhée (20 %) et toux (20 %).

Des effets indésirables de grade ≥ 3 sont survenus chez 59 % des patients présentant un CPPC. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents, c'est-à-dire survenus chez au moins 5 % des patients, ont été la neutropénie (27 %), la fatigue (12 %), l'infection des voies respiratoires (11 %), l'anémie (9 %), la dyspnée (6 %) et la thrombopénie (5 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 34 % des patients ayant reçu ZEPZELCA. Les effets indésirables graves s'étant présentés chez au moins 2 % des patients comprenaient l'infection des voies respiratoires (11 %), la neutropénie (6 %), la neutropénie fébrile (5 %), l'anémie (4 %), la dyspnée (4 %), la thrombopénie (4 %) et les douleurs musculosquelettiques (2 %).

Il a fallu réduire la dose en raison d'un effet indésirable chez 27 % des patients présentant un CPPC et recevant ZEPZELCA. Certains effets indésirables ont nécessité la réduction de la dose chez plus de 2 % des patients présentant un CPPC et recevant ZEPZELCA, notamment la neutropénie (20 %), la neutropénie fébrile (4 %), la fatigue (4 %), la thrombopénie (2 %) et la pneumonie (2 %).

Il a fallu interrompre l'administration des doses en raison d'un effet indésirable chez 48 % des patients recevant ZEPZELCA. Les effets indésirables qui ont nécessité l'interruption des doses chez au moins 3 % des patients recevant ZEPZELCA étaient la neutropénie (14 %) et l'hypoalbuminémie (5 %).

La survenue d'effets indésirables a mené à l'arrêt définitif du traitement chez 2 % des patients présentant un CPPC et recevant ZEPZELCA. L'un de ces deux patients a présenté une neuropathie périphérique et l'autre a présenté une myélosuppression.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises. Par conséquent, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés dans la pratique; en outre, il ne faut pas comparer ces taux à ceux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés des essais cliniques pourraient s'avérer utiles pour repérer les effets indésirables liés à un médicament et pour l'approximation des taux en situation réelle.

L'innocuité de ZEPZELCA a été évaluée dans le cadre de l'étude B-005 (une étude de phase II multicentrique comportant un seul groupe de traitement) menée auprès d'une cohorte de 105 patients présentant un cancer pulmonaire à petites cellules traité précédemment. Les patients ont reçu ZEPZELCA à raison de 3,2 mg/m² par voie intraveineuse tous les 21 jours. L'âge médian des sujets inclus dans l'étude de l'innocuité était de 60 ans (plage de 40 à 83 ans) et 35 % des patients avaient 65 ans ou plus. Au total, 60 % des patients étaient de sexe masculin et 75 % étaient de race blanche, 1 % étaient des Afro-américains ou de race noire, 1 % étaient des Asiatiques et 23 % étaient qualifiés de « autre ». Au moment de l'inscription à l'étude, 36 % des patients présentaient un indice fonctionnel (IF) de 0 à l'échelle de l'ECOG, 56 % avaient un IF de 1 et 8 % avaient un IF de 2. Étaient exclus les patients dont la maladie avait atteint le système nerveux central, les patients présentant une dyspnée de grade ≥ 3 , les patients ayant besoin d'une administration intermittente d'oxygène tous les jours, les patients présentant une hépatite ou une cirrhose et les patients immunodéprimés. Tous les patients inclus dans l'étude ont reçu comme traitement antiémétique la combinaison prédéterminée d'un corticoïde et d'un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques. Les patients pouvaient recevoir un facteur de stimulation des colonies de granulocytes comme prophylaxie secondaire (c'est-à-dire, après une baisse initiale de la numération leucocytaire), mais non comme prophylaxie primaire. Parmi les patients ayant reçu ZEPZELCA, la durée médiane du traitement a été de 14,3 semaines (plage de 1,1 à 85,0 semaines) et 46 % des patients ont reçu au moins 6 cycles de traitement.

Tableau 5. Effets indésirables survenus en cours de traitement chez au moins 5 % des patients atteints d'un CPPC et ayant reçu ZEPZELCA lors de l'étude B-005

Classification par système organique (terme privilégié) ^a	Patients atteints d'un CPPC (n = 105)	
	Tous grades confondus ^b n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	39 (37 %)	-
Constipation	33 (31 %)	-
Vomissements	23 (22 %)	-
Diarrhée	21 (20 %)	4 (4 %)
Douleurs abdominales ^c	12 (11 %)	1 (1 %)
Stomatite ^d	9 (9 %)	-
Dysphagie	6 (6 %)	1 (1 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ^e	81 (77 %)	13 (12 %)
Pyrexie	14 (13 %)	-
Douleur thoracique	11 (11 %)	-
Infections et infestations		
Pneumonie ^f	11 (11 %)	7 (7 %)
Infection des voies respiratoires ^g	22 (21 %)	5 (5 %)
Investigations		
Diminution du poids	8 (8 %)	1 (1 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	35 (33 %)	1 (1 %)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleurs musculosquelettiques ^h	35 (33 %)	4 (4 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée ⁱ	8 (8 %)	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	32 (31 %)	6 (6 %)
Toux	21 (20 %)	-
Dysphonie	6 (6 %)	-
Troubles du système nerveux		
Neuropathie périphérique ⁱ	11 (11 %)	-
Céphalées	10 (10 %)	1 (1 %)
Dysgueusie	6 (6 %)	-

^aLes termes utilisés pour les effets indésirables correspondent aux termes préférentiels employés dans le *Dictionnaire médical des affaires réglementaires* (MedDRA), version 21.0

^bLe degré de sévérité des effets indésirables survenus en cours de traitement est basé sur les critères du National Cancer Institute (Common Terminology Criteria for Adverse Events ou NCI-CTCAE), version 4.

^c Compris sous cette rubrique : douleurs abdominales hautes, malaise abdominal, douleurs abdominales basses, douleurs gastro-intestinales et malaises épigastriques

^d Compris sous cette rubrique : glossite, ulcération buccale, ulcère aphteux, gingivite et inflammation des muqueuses

^e Compris sous cette rubrique : asthénie

^f Compris sous cette rubrique : infection pulmonaire, pneumonie atypique et pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*

^g Compris sous cette rubrique : bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, infection virale des voies respiratoires supérieures et infection des voies respiratoires

^h Compris sous cette rubrique : dorsalgie, douleur à l'extrémité des membres, myalgie, douleur thoracique musculosquelettique, cervicalgie et arthralgie

ⁱ Compris sous cette rubrique : paresthésie, neuropathie sensitive périphérique, hypo-esthésie, dysesthésie, hyperesthésie, neuropathie motrice périphérique et polyneuropathie

^j Compris sous cette rubrique : éruption maculopapulaire, urticaire, éruption érythémateuse, éruption papuleuse, érythème, prurit et prurit généralisé

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été observés chez moins de 5 % des patients présentant un CPPC et recevant ZEPZELCA.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur, extravasation^a, œdème périphérique^c, réaction au point d'injection^b

Troubles hématologiques et du système lymphatique : neutropénie fébrile

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : faiblesse musculaire, spasmes musculaires

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie, dermatite^d, dermatite exfoliatrice généralisée

Troubles psychiatriques : insomnie

Troubles du système nerveux : étourdissements

Troubles vasculaires : syndrome de la veine cave supérieure

^a Compris sous cette rubrique : extravasation au point de perfusion

^b Compris sous cette rubrique : douleur au point d'insertion du cathéter, inflammation au point d'insertion du cathéter, réaction liée au point d'insertion du cathéter, infection liée à l'appareil, infection au point d'insertion du cathéter, réaction liée à la perfusion, phlébite au point de perfusion, érythème au point d'injection, éruption cutanée au point d'injection et phlébite au point d'injection

^c Compris sous cette rubrique : enflure périphérique

^d Compris sous cette rubrique : eczéma, dermatose bulleuse et dermite de contact

8.4 Résultats anormaux de laboratoire : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Les valeurs de laboratoire anormales obtenues chez plus de 5 % des patients ayant reçu ZEPZELCA sont résumées au Tableau 6.

Tableau 6. Anomalies relevées lors des analyses de laboratoire en cours de traitement chez plus de 5 % des patients de l'étude B-005 atteints d'un CPPC et ayant reçu ZEPZELCA

Anomalie relevée dans les analyses de laboratoire ^b	Patients atteints d'un CPPC (n = 105) ^a	
	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Anomalies hématologiques		
Anémie	100 (95 %)	10 (10 %)
Lymphopénie	90 (86 %)	46 (44 %)
Leucopénie	83 (79 %)	30 (29 %)
Neutropénie	75 (71 %)	48 (46 %)
Thrombopénie	46 (44 %)	7 (7 %)
Anomalies non hématologiques		
Élévation de la créatinine	86 (83 %)	0 %
Hyperglycémie	80 (78 %)	5 (5 %)
Élévation de l'alanine aminotransférase	74 (72 %)	4 (4 %)
Élévation de l'aspartate aminotransférase	46 (45 %)	2 (2 %)
Hyponatrémie	42 (40 %)	9 (9 %)
Hypoalbuminémie	34 (34 %)	1 (1 %)
Élévation des phosphatases alcalines	34 (33 %)	3 (3 %)
Hyperkaliémie	21 (20 %)	0 %
Hypokaliémie	21 (20 %)	1 (1 %)
Hypercalcémie	13 (13 %)	0 %
Élévation de la bilirubine	10 (10 %)	0 %
Hypocalcémie	9 (9 %)	1 (1 %)
Élévation de la créatine phosphokinase	8 (8 %)	1 (1 %)

^aLe dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 95 à 105 selon le nombre de patients pour lesquels une valeur initiale et au moins une valeur post-traitement étaient disponibles.

^bLe degré de sévérité des effets indésirables survenus en cours de traitement est basé sur les critères du National Cancer Institute (Common Terminology Criteria for Adverse Events ou NCI-CTCAE), version 4.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des études cliniques portant de façon particulière sur les interactions médicamenteuses entre la lurbinectédine et les modulateurs du CYP3A n'ont pas été effectuées.

Études *in vitro*

Enzymes du cytochrome P450 (CYP) : La lurbinectédine est métabolisée par le CYP3A4. La lurbinectédine n'est pas un inhibiteur de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4. La lurbinectédine n'est pas un inducteur du CYP1A2 ni du CYP3A4.

Protéines de transport : La lurbinectédine est un substrat de MDR1, mais n'est pas un substrat des protéines OATB1P1, OATP1B3, OCT1 et MATE1. La lurbinectédine inhibe MDR1, OATP1B1, OATP1B3 et OCT1, mais n'inhibe pas BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3, ni OCT2.

9.2 Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A

Étant donné que la coadministration d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A avec ZEPZELCA accroît l'exposition systémique à la lurbinectédine, la coadministration de ces agents est à éviter. S'il n'est pas possible d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A, il faudra surveiller de près le nombre de neutrophiles et la numération plaquettaire et envisager la possibilité d'avoir à modifier la dose en raison des effets indésirables (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique](#)).

Inducteurs puissants et modérés du CYP3A

La coadministration d'un inducteur puissant du CYP3A avec ZEPZELCA réduit l'exposition systémique à la lurbinectédine, ce qui pourrait réduire l'efficacité de ZEPZELCA. La coadministration d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A avec ZEPZELCA est donc à éviter. Envisager le recours à des agents qui sont moins fortement inducteurs du CYP3A.

9.3 Interactions médicament-aliment

On sait que le pamplemousse et l'orange de Séville ou le jus de ces fruits inhibent le CYP3A et pourraient accroître la concentration plasmatique de lurbinectédine. La consommation de ces fruits est à éviter pendant le traitement par ZEPZELCA.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis (*hypericum perforatum*) est un inducteur puissant du CYP3A. Sa coadministration avec ZEPZELCA risque d'accroître le métabolisme de ce dernier, ce qui réduirait la concentration sérique de ZEPZELCA.

9.5 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

AC-C 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La lurbinectédine est un agent alkylant qui inhibe le processus de transcription oncogène (i) en se fixant aux séquences d'ADN riches en paires cytosine-guanine (CG), principalement situées dans la région de promoteurs de gènes codant pour des protéines; (ii) en forçant les facteurs de transcription oncogènes à quitter leur site de fixation; et (iii) en freinant la phase d'élongation de l'ARN polymérase II sur ces promoteurs et la dégradation ciblée par le complexe ubiquitine-protéasome. Ces processus déclenchent une cascade d'événements qui exercent une influence sur l'activité des protéines de liaison à l'ADN, y compris les facteurs de transcription, et sur les voies de réparation de l'ADN, entraînant ainsi la perturbation du cycle cellulaire et l'apoptose.

La lurbinectédine inhibe la transcription de certaines cytokines par les macrophages associés aux tumeurs (MAT) et réduit l'infiltration de MAT dans les tumeurs humaines implantées chez des souris, ce qui limite leur rôle tumorigène.

10.2 Pharmacodynamie

Une augmentation de l'exposition à la lurbinectédine a donné lieu à une incidence accrue de neutropénie de grade 4 et de thrombopénie de grade ≥ 3 .

Électrophysiologie cardiaque

La possibilité d'une prolongation de l'intervalle QTc associée à la lurbinectédine a été évaluée chez 39 patients présentant un cancer avancé. Lors de l'administration de la lurbinectédine à raison de 3,2 mg/m² toutes les 3 semaines, aucun effet important (>10 ms) sur l'intervalle QTc n'a été détecté.

10.3 Pharmacocinétique

À la suite d'une dose de lurbinectédine de 3,2 mg/m² administrée par perfusion intraveineuse pendant une heure, les moyennes géométriques pour la C_{max} plasmatique totale et l'ASC_∞ étaient de 107 µg/L et 551 µg*h/L, respectivement. L'administration répétée toutes les 3 semaines n'a pas donné lieu à une accumulation de lurbinectédine dans le plasma sanguin.

Tableau 7. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la lurbinectédine après l'administration d'une dose unique de 3,2 mg/m² en perfusion intraveineuse sur une période d'une heure, lors de l'étude B-005 (n = 329)

	C _{max}	t _½	ASC _{0-∞}	CL	Vd
Moyenne géométrique	107 µg/L	51 h	551 µg*h/L	11 L/h	504 L

Distribution :

Le volume de distribution typique de la lurbinectédine à l'état stationnaire est de 504 L. Environ 99 % de la lurbinectédine est liée aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine et à l'alpha-1-glycoprotéine acide.

Métabolisme :

D'après des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains et des supersomes, CYP3A4 est la principale enzyme du cytochrome P450 responsable du métabolisme hépatique de la lurbinectédine.

Élimination :

La demi-vie terminale de la lurbinectédine est de 51 heures. La clairance plasmatique totale est de 11 litres/heure. La principale voie d'excrétion de la radioactivité était fécale, 89 % de la dose de lurbinectédine radiomarquée se retrouvant dans les selles. Le métabolite le plus abondant dans les fèces représentait 1 % de la dose, et des quantités négligeables de lurbinectédine ont été détectées dans les fèces (< 0,2 % de la dose) sous forme inchangée. Les urines étaient la voie d'excrétion mineure (6 % de la dose), le médicament s'y retrouvant surtout sous forme inchangée (1 % de la dose) ainsi que sous forme d'un métabolite (jusqu'à 1 % de la dose).

Populations et états pathologiques particuliers

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que le poids corporel (plage de 39 à 154 kg), l'âge (plage de 18 à 85 ans) et le sexe n'influencent pas de façon cliniquement pertinente l'exposition systémique à la lurbinectédine.

- **Insuffisance hépatique** Lors de l'analyse de population, aucune différence pharmacocinétique apparente n'a été observée chez 125 patients présentant une légère atteinte hépatique (bilirubine totale \leq LSN et AST $>$ LSN, ou bilirubine totale 1,0 à 1,5 x LSN et tout taux d'AST) et ayant reçu ZEPZELCA à raison de 3,2 mg/m² toutes les 3 semaines, comparativement à 625 patients dont la fonction hépatique était normale.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la lurbinectédine chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (bilirubine totale $>$ 1,5 x LSN) ne sont pas connues.

- **Insuffisance rénale** Les analyses de population n'ont révélé aucune différence pharmacocinétique apparente chez 165 patients présentant une légère atteinte rénale (ClCr de 60 à 89 mL/min), 73 patients présentant une atteinte rénale modérée (ClCr de 30 à 59 mL/min) et un patient présentant une insuffisance rénale marquée (ClCr de 26 mL/min) qui avaient reçu ZEPZELCA à raison de 3,2 mg/m² toutes les 3 semaines, comparativement à 166 patients dont la fonction rénale était normale.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la lurbinectédine ne sont pas connues dans le cas des patients dialysés ou ayant une ClCr inférieure à 30 mL/min.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Entreposer la fiole non ouverte au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C.

Si la solution n'est pas utilisée immédiatement après la reconstitution ou la dilution, la solution diluée peut être conservée à la température et à la lumière ambiantes ou au réfrigérateur (2 à 8 °C), mais l'administration devra avoir lieu 24 heures au maximum après la reconstitution, en tenant compte du temps requis pour la perfusion.

ZEPZELCA est un médicament cytotoxique. Suivre les consignes particulières établies pour la mise au rebut d'agents cytotoxiques.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

ZEPZELCA est un médicament cytotoxique. Suivre les consignes particulières établies pour la manipulation d'agents cytotoxiques.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

ZEPZELCA, indiqué pour :

- le traitement des patients adultes dont le cancer pulmonaire à petites cellules métastatique ou de stade III a progressé pendant ou après un traitement à base de platine, a reçu une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant la confirmation du bienfait clinique par les résultats des études. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée. Pour de plus amples renseignements concernant ZEPZELCA, veuillez consulter la section du site Web de Santé Canada portant sur les avis de conformité avec conditions à l'adresse : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

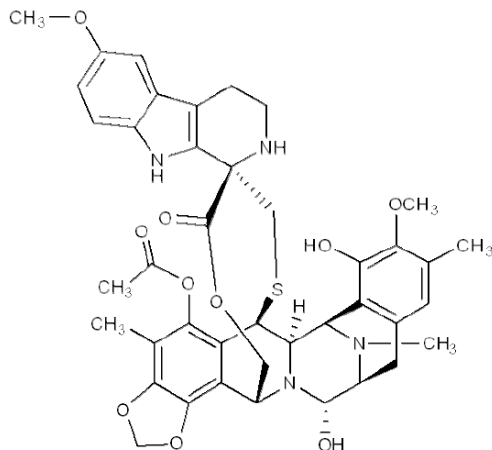
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : lurbinectépine

Nom chimique : acétate de (1'R,6R,6aR,7R,13S,14S,16R)-8,14-dihydroxy-6',9-diméthoxy-4,10,23-triméthyl-19-oxo-2',3',4',6,7,9',12,13,14,16-décahydro-6aH-spiro[7,13-azano-6,16-(épi)thiopropanooyiméthano] [1,3]dioxolo[7,8]isoquinolino[3,2-b][3]benzazocine-20,1'-pyrido[3,4-b]indol]-5-yle

Formule et masse moléculaires : $C_{41}H_{44}N_4O_{10}S$ et 784,87 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La lurbinectépine est une poudre blanche à blanchâtre.

La lurbinectépine n'a pas un point de fusion. Elle est sensible à la chaleur et commence à se décomposer, sans fondre, si la température dépasse 150 °C. La lurbinectépine est insoluble ou pratiquement insoluble dans l'eau, mais la solubilité augmente dans un milieu à pH acide : (très légèrement soluble à un pH de 4, modérément soluble à un pH de 2).

AC-C 14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Données démographiques et méthodologie de l'étude

Lors d'une étude de phase II ouverte et multicentrique comportant un seul groupe de traitement et plusieurs cohortes (étude B-005), 105 patients présentant un cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) ont été traités par ZEPZELCA à la dose de 3,2 mg/m², administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes tous les 21 jours (ce qui correspond à un cycle). Le nombre médian de cycles de ZEPZELCA reçus par les patients a été de 4 (plage de 1 à 24 cycles).

Au total, 105 patients dont le CPPC avait progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine ont été inscrits à l'étude. Étaient exclus les patients présentant des métastases dans le système nerveux central, les patients présentant une dyspnée de grade ≥ 3 , les patients ayant besoin d'une administration intermittente d'oxygène tous les jours, les patients présentant une hépatite ou une cirrhose et les patients immunodéprimés. L'âge médian des sujets était de 60 ans (plage de 40 à 83 ans; 35 % des patients avaient 65 ans ou plus), 60 % des sujets étaient de sexe masculin, 75 % étaient de race blanche, 1 % étaient des Asiatiques, 1 % étaient de race noire et la race de 23 % des sujets n'a pas été signalée. Au départ, 92 % des sujets présentaient un indice fonctionnel de 0 ou 1 à l'échelle de l'ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) et 92 % des sujets étaient fumeurs ou l'avaient déjà été. Tous les patients avaient reçu précédemment une chimiothérapie à base de platine, 71 % avaient reçu de la radiothérapie et 8 % avaient reçu une immunothérapie en plus d'une chimiothérapie à base de platine. Au total, 57 % des patients présentaient un CPPC sensible au traitement à base de platine, permettant un intervalle d'au moins 90 jours sans chimiothérapie et 43 % des patients présentaient un CPPC résistant au traitement à base de platine, où l'intervalle sans chimiothérapie (ISCT) était inférieur à 90 jours. Des 105 patients inscrits à l'étude, 103 présentaient des métastases loco-régionales (n = 30 patients) ou à distance (n = 73 patients).

Le principal paramètre d'efficacité était le taux de réponse global, évalué par le chercheur. Les autres paramètres d'efficacité comprenaient la durée de la réponse, évaluée par le chercheur, ainsi que le taux de réponse global et la durée de la réponse évalués par un comité d'évaluation indépendant.

Tableau 8. Caractéristiques initiales des sujets de l'étude B-005

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
B-005	Étude de phase II ouverte, multicentrique, avec un seul groupe de traitement et plusieurs cohortes	ZEPZELCA à la dose de 3,2 mg/m ² administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes tous les 21 jours	105	60 ans (40 à 83 ans)	Hommes : 60 % Femmes : 40 %

14.2 Résultats de l'étude

Le [Tableau 9](#) résume les données obtenues par le chercheur et par le comité d'évaluation indépendant pour les principaux paramètres d'efficacité chez l'ensemble des patients, puis dans les sous-groupes de patients résistants et de patients sensibles au traitement à base de platine.

Tableau 9. Résultats de l'étude B-005 dans la cohorte de sujets ayant un CPPC

Réponse déterminée par les chercheurs	Totalité des patients (n = 105)	Maladie résistante ISCT < 90 jours (n = 45)	Maladie sensible ISCT ≥ 90 jours (n = 60)
Taux de réponse global (IC à 95 %)	35 % (26 à 45 %)	22 % (11 à 37 %)	45 % (32 à 58 %)
Réponse complète	0 %	0 %	0 %
Réponse partielle	35 %	22 %	45 %
Durée de la réponse			
Médiane en mois (IC à 95 %)	5,3 (4,1 à 6,4)	4,7 (2,6 à 5,6)	6,2 (3,5 à 7,3)
Réponse déterminée par le comité d'évaluation indépendant	Totalité des patients (n = 105)	ISCT < 90 jours (n = 45)	ISCT ≥ 90 jours (n = 60)
Taux de réponse global (IC à 95 %)	30 % (22 à 40 %)	13 % (5 à 27 %)	43 % (31 à 57 %)
Réponse complète	0 %	0 %	0 %
Réponse partielle	30 %	13 %	43 %
Durée de la réponse			
Médiane en mois (IC à 95 %)	5,1 (4,9 à 6,4)	4,8 (2,4 à 5,3)	5,3 (4,9 à 7,0)

IC, intervalle de confiance; ISCT, intervalle sans chimiothérapie

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : La lurbinectédine a été administrée par voie intraveineuse à des rats, à des chiens et à des primates, à raison de doses uniques ou de cycles multiples. Le tableau ci-après affiche les doses maximales tolérées chez ces espèces non cliniques.

Tableau 10. Dose maximale tolérée chez les espèces non cliniques

Espèce (souche)	Sexe	Dose maximale tolérée en mg/kg (mg/m ²)	
		Dose unique	Doses multiples
Rat (Sprague-Dawley)	M	0,2 (1,2)	0,06 (0,36)
	F	0,1 (0,6)	0,03 (0,18)
Chien (beagle)	M/F	0,03 (0,6)	0,03 (0,6)
Macaque de Buffon	M/F	0,125 à 0,167 (1,5 à 2,0)	0,104 à 0,125 (1,25 à 1,5)

F, femelle; M, mâle

Les principaux effets toxiques de la lurbinectédine observés chez les rats, les chiens et les macaques comprennent l'atrophie importante, mais réversible et non cumulative, de la moelle osseuse, accompagnée d'une leucopénie liée à la dose, ainsi que la thrombopénie et l'anémie. Des anomalies hépatiques ont également été signalées (zones sombres multiples ou enflure du foie, élévation des marqueurs de la fonction hépatique, voies biliaires endommagées avec nécrose et/ou œdème, apoptose/dégénérescence hépatocellulaire et hypertrophie des hépatocytes de la région entourant la

veine porte). D'autres effets ont été observés dans le tractus gastro-intestinal (atrophie de la muqueuse), dans les reins (dégénérescence et vacuolisation de la portion corticale des tubules), dans le cœur (dégénérescence focale, légère ou modérée du myocarde et/ou nécrose) et aux points d'injection (réactions inflammatoires périvasculaires/vasculaires). Dans la plupart des cas, il y a eu rétablissement complet après l'arrêt des doses.

Cancérogénicité : La lurbinectédine n'a pas fait l'objet d'études de cancérogénicité.

Génotoxicité : La lurbinectédine s'est avérée génotoxique *in vitro* dans des lignées cellulaires de mammifères. Les résultats du test d'Ames (pour la mutation inverse) ont été négatifs, probablement en raison de l'incapacité de la lurbinectédine de traverser la paroi de la bactérie.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : L'administration d'une dose unique de 0,6 mg/m² de lurbinectédine (à peu près équivalente à 20 % de la dose estimative de 3,2 mg/m² chez l'humain) à des rates gravides pendant la période d'organogenèse a produit une mortalité embryofœtale et une toxicité maternelle. Cette dernière s'est manifestée par des signes cliniques, par une perte de poids ou une diminution de la prise de poids et par une diminution de la consommation alimentaire.

Toxicologie particulière : D'après l'analyse *in vitro*, la lurbinectédine n'est pas associée à un risque de phototoxicité. Lors d'un essai de tolérance locale, l'administration de la lurbinectédine à des lapins par voie intraveineuse et par voie périverneuse a provoqué de légères réactions inflammatoires périvasculaires et/ou vasculaires chroniques. Il est peu probable que la lurbinectédine produise des effets pharmacologiques hors cible.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

ZEPZELCA

Lurbinctédine pour injection, 4 mg / fiole, pour perfusion intraveineuse

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ZEPZELCA** et à chaque renouvellement de l'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ZEPZELCA**.

Mises en garde et précautions importantes

- ZEPZELCA vous sera prescrit par un médecin qui a de l'expérience dans l'utilisation de médicaments qui servent à traiter le cancer.
- ZEPZELCA peut causer de graves effets secondaires, y compris une myélosuppression (une baisse importante dans la production de globules sanguins et de plaquettes par la moelle osseuse), dont les symptômes comprennent : saignement, apparition de bleus, frissons, fatigue, fièvre, infections, faiblesse, essoufflement ou autres signes d'infection. Si vous présentez de nouveaux symptômes ou si vos symptômes actuels s'aggravent, dites-le à votre médecin immédiatement.
- ZEPZELCA pourrait nuire à l'enfant à naître si vous le recevez pendant votre grossesse.

Pour quoi ZEPZELCA est-il utilisé?

Pour l'indication suivante, ZEPZELCA a reçu une autorisation avec conditions (AC-C). Autrement dit, après avoir passé en revue le dossier du produit, Santé Canada a autorisé la vente et l'achat du produit au Canada, mais le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Pour de plus amples renseignements, consultez votre professionnel de la santé.

- ZEPZELCA est utilisé pour traiter un type de cancer appelé cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) métastatique ou de stade III. Il s'emploie chez les adultes qui ont déjà reçu une chimiothérapie à base de platine et chez lesquels ce traitement n'a pas fonctionné ou ne fonctionne plus.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bénéfice prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants doivent convenir par écrit d'indiquer sur l'étiquette que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament fonctionne comme il se doit, de suivre activement le rendement du médicament après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

Comment ZEPZELCA agit-il?

ZEPZELCA agit en empêchant les cellules cancéreuses de se développer et de se rendre dans d'autres parties du corps. ZEPZELCA limite aussi la capacité des autres cellules de favoriser la croissance des cellules cancéreuses. Cela aide à freiner le développement des cellules cancéreuses.

Quels sont les ingrédients de ZEPZELCA?

Ingrédient médicamenteux : lurbinectédine

Ingrédients non médicamenteux : acide lactique, hydroxyde de sodium, saccharose

ZEPZELCA est offert sous les formes posologiques suivantes :

Poudre lyophilisée, 4 mg / fiole, pour perfusion intraveineuse

N'utilisez pas ZEPZELCA si :

Vous êtes allergique à la lurbinectédine ou à tout autre ingrédient de ZEPZELCA ou de son contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ZEPZELCA, afin d'aider à prévenir les effets secondaires et d'assurer l'utilisation appropriée du médicament. Mentionnez-lui tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des problèmes de foie
- vous avez des problèmes rénaux
- vous avez une maladie neurologique (affectant le système nerveux)

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse :

- Dites à votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- ZEPZELCA peut avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître.
- Si vous êtes une femme en mesure de devenir enceinte :
 - Votre professionnel de la santé devrait vous faire passer un test de grossesse avant la mise en route de votre traitement par ZEPZELCA.
 - Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant 6 mois après la dernière dose de ZEPZELCA.
 - Avisez votre professionnel de la santé immédiatement si vous devenez enceinte ou croyez l'être pendant le traitement par ZEPZELCA.

Si vous êtes un patient de sexe masculin dont la partenaire est capable de devenir enceinte :

- Utilisez une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant 4 mois après votre dernière dose de ZEPZELCA.
- Si votre partenaire devient enceinte pendant votre traitement par ZEPZELCA, dites-le à votre professionnel de la santé immédiatement.

Allaitement :

- Dites à votre professionnel de la santé si vous allaitez ou prévoyez le faire.

- On ne sait pas si ZEPZELCA passe dans le lait maternel. Évitez d'allaiter pendant le traitement par ZEPZELCA et au cours des 2 semaines suivant votre dernière dose de ZEPZELCA. Votre fournisseur de soins de santé pourra vous conseiller sur la meilleure façon de nourrir votre enfant pendant le traitement par ZEPZELCA.

Enfants :

- L'utilisation de ZEPZELCA chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans est déconseillée.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

- ZEPZELCA peut causer de la fatigue, une faiblesse ou un malaise général. Après avoir reçu la perfusion de ZEPZELCA, attendez de voir comment vous vous sentez avant de prendre le volant ou d'actionner des machines.

Signalez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ZEPZELCA :

- Évitez de consommer des produits qui contiennent du pamplemousse ou des oranges de Seville ou le jus de ces fruits pendant le traitement par ZEPZELCA.
- Évitez de prendre du millepertuis pendant le traitement par ZEPZELCA.

Comment prendre ZEPZELCA :

- ZEPZELCA sera préparé dans un contenant de perfusion par un pharmacien et livré au professionnel de la santé, qui vous administrera le médicament à l'hôpital.
- ZEPZELCA est administré par perfusion intraveineuse (dans une veine) pendant 60 minutes.
- ZEPZELCA est habituellement administré tous les 21 jours.
- Avant chaque perfusion de ZEPZELCA, il se peut qu'on vous donne des médicaments pour aider à prévenir les nausées et vomissements ou pour en réduire l'intensité.
- Votre professionnel de la santé déterminera la durée de votre traitement par ZEPZELCA.
- Il se peut que votre professionnel de la santé vous fasse passer des tests pendant le traitement par ZEPZELCA pour vérifier si vous présentez des effets secondaires et si vous répondez adéquatement au traitement.

Dose habituelle :

La dose de ZEPZELCA recommandée est 3,2 mg/m² tous les 21 jours. Votre médecin déterminera la quantité exacte de ZEPZELCA à vous administrer et le nombre de perfusions dont vous aurez besoin.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de ZEPZELCA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous manquez un rendez-vous, téléphonez à votre professionnel de la santé le plus tôt possible pour fixer un autre rendez-vous. Il est très important de recevoir toutes les doses prévues au cours de votre traitement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ZEPZELCA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez présenter pendant votre traitement par ZEPZELCA. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- diminution de l'appétit
- nausées
- vomissements
- diarrhée
- fatigue
- fièvre
- toux
- sécheresse de la bouche, distorsion ou diminution du goût
- constipation
- perte de poids ou prise de poids
- douleur dans l'abdomen
- douleur dans la poitrine
- douleur dans les muscles ou les os
- enflure ou lésions douloureuses dans la bouche
- indigestion
- assombrissement de la peau
- douleur dans une articulation
- contractions involontaires d'un muscle
- faiblesse générale, grande fatigue
- déshydratation
- maux de tête
- étourdissements
- essoufflement
- réaction de la peau (éruption, démangeaison ou sécheresse, par exemple)
- ulcères de la peau
- enflure des mains ou des pieds
- malaise général
- sensibilité à la lumière
- difficulté à avaler
- difficulté à parler
- hoquet

ZEPZELCA peut causer des résultats normaux lors des tests sanguins. Votre professionnel de la santé vous fera passer des tests sanguins avant et pendant votre traitement. Votre médecin interprétera les résultats des tests.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANTS			
Nombre peu élevé de globules sanguins, notamment une neutropénie (nombre peu élevé de neutrophiles), une leucopénie (baisse du nombre de globules blancs) et une thrombopénie (nombre peu élevé de plaquettes) : fièvre ou tout signe d'infection, essoufflement, fatigue, faiblesse, formation de bleus ou saignement inhabituels, pâleur de la peau		√	
Anémie (baisse du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, battements de cœur irréguliers, pâleur, essoufflement, faiblesse		√	
Problèmes gastro-intestinaux : perte d'appétit, nausées ou vomissements, douleur du côté droit de l'abdomen		√	
Problèmes rénaux : nausées, vomissements, fièvre, enflure des membres, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, hausse ou baisse de la production d'urine, perte d'appétit, résultats anormaux des tests sanguins		√	
Problèmes hépatiques (du foie) : urine foncée, fatigue, perte d'appétit, nausées ou vomissements, somnolence, saignement ou formation de bleus, jaunissement de la peau ou des yeux, douleur dans le haut du côté droit de l'abdomen		√	
Pneumonie (infection dans les poumons) : douleur à la poitrine quand vous respirez ou tousez, confusion, toux pouvant produire du mucus, fatigue, fièvre, transpiration et tremblement, frissons, nausées, vomissements ou diarrhée, essoufflement		√	
Neuropathie périphérique : faiblesse, engourdissement et douleur dans les bras et les jambes, causés par des dommages au niveau des nerfs		√	
COURANTS			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Hypotension (pression sanguine trop basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision floue, nausées, vomissements, fatigue (peuvent survenir quand vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)		√	
Thrombophlébite : enflure et rougeur le long d'une veine qui est extrêmement sensible ou douloureuse si on la touche	√		

En cas de symptôme ou d'effet secondaire inconfortable non mentionné dans le présent document ou si un symptôme ou effet s'aggrave au point de vous empêcher d'exécuter vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir des renseignements sur le signalement en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Votre professionnel de la santé se chargera d'entreposer ZEPZELCA, de le préparer avant la perfusion et de jeter toute portion inutilisée.

Les fioles non ouvertes doivent être conservées au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C.

Si la solution n'est pas utilisée immédiatement après la reconstitution ou la dilution, la solution diluée peut être conservée à la température et à la lumière ambiantes ou au réfrigérateur (2 à 8 °C), mais l'administration devra avoir lieu 24 heures au maximum après la reconstitution, en tenant compte du temps requis pour la perfusion.

ZEPZELCA est un médicament cytotoxique. Suivre les consignes particulières établies pour la manipulation et la mise au rebut d'agents cytotoxiques.

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

Pour en savoir davantage au sujet de ZEPZELCA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible dans le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.jazzpharma.com, ou s'obtient en composant le numéro sans frais 1 800 520-5568.

Le présent dépliant a été rédigé par Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited.

Importé / distribué par : Jazz Pharmaceuticals Canada Inc.

4080 Confederation Parkway, bureau 602, Mississauga, ON L5B 0G1

ZEPZELCA est une marque de commerce de Pharma Mar, S.A. utilisée par Jazz Pharmaceuticals sous licence.

Dernière révision : le 29 septembre 2021