

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции, вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZEPZELCA 2 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
ZEPZELCA 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ZEPZELCA 2 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон с прах съдържа 2 mg лурбинектедин (lurbinectedin).

ZEPZELCA 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон с прах съдържа 4 mg лурбинектедин (lurbinectedin).

Един ml реконституиран разтвор съдържа 0,5 mg лурбинектедин (lurbinectedin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бял до почти бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ZEPZELCA, в комбинация с атезолизумаб, е показан за поддържащо лечение на възрастни пациенти с дребноклетъчен рак на белия дроб в екстензивен стадий (ES-SCLC), чието заболяване не е прогресирало след индукционна терапия от първа линия с атезолизумаб, карбоплатин и етопозид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията със ZEPZELCA трябва да се започне и контролира от медицински специалисти с опит в използването на противоракови продукти.

Дозировка

Препоръчителната доза лурбинектедин е 3,2 mg/m² на всеки 21 дни до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, когато се прилага в комбинация с атезолизумаб.

Когато лурбинектедин се прилага лурбинектединв същия ден, първо трябва да се приложи атезолизумаб (вж. точка 5.1).

За препоръчителната интравенозна или подкожна доза атезолизумаб, както и за препоръки относно промяна на дозата поради токсичност, вижте съответната кратка характеристика на продукта.

Лечение със ZEPZELCA трябва да се започва само ако абсолютният брой неутрофили (ANC) е най-малко $1,5 \times 10^9/l$, а броят на тромбоцитите е най-малко $100 \times 10^9/l$.

Продължаване на лечението и отлагане на лечението

Допълнителни цикли на лечение (т.е. цикъл 2 или следващ) трябва да се прилагат на всеки 21 дни, ако пациентът отговаря на всички критерии за продължаване на лечението, изброени по-горе (вж. също Таблица 2 за критериите за промяна на дозата при нежелани реакции на ZEPZELCA).

Ако пациентът не отговаря на изискванията за продължаване на лечението в Ден 1 на който и да е цикъл след Цикъл 1, лечението трябва да бъде спряно до подходящо възстановяване, за максимум 21 дни след съответната планирана дата на лечението. Ако няма възстановяване след 21-дневно отлагане, лечението трябва да бъде спряно.

В случай че атезолизумаб бъде прекратен поради имуносвързана тежка нежелана реакция, лечението с лурбинектедин може да бъде продължено при неговата настояща доза като монотерапия. Ако отново се появи имуносвързана токсичност въпреки прекратяването на атезолизумаб, лечението с лурбинектедин също трябва да бъде прекратено.

Лекарствени продукти преди инфузията

За антиеметична профилактика трябва да се прилагат следните лекарствени продукти преди инфузията:

- Кортикостероиди (интравенозен дексаметазон 8 mg или еквивалент)
- Серотонинови антагонисти (интравенозен ондансетрон 8 mg или еквивалент)

Лекарствени продукти след инфузията

Препоръчва се първична профилактика с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF), за да се намали рискът от тежка неутропения/фебрилна неутропения.

Ако е необходимо, постмедикацията може да включва приложение на продължително антиеметично лечение в продължение на 2 дни:

- Кортикостероиди (перорален дексаметазон 4 mg или еквивалентен) или
- Серотонинови антагонисти (перорален ондансетрон 8 mg или еквивалентен) или
- Метоклопрамид (интравенозен или перорален 10 mg или еквивалентен на всеки 8 часа)

Коригиране на дозата при нежелани реакции

Препоръчителните намаления на дозата при нежелани реакции са изброени в Таблица 1.

Таблица 1: Намаляване на дозата за ZEPZELCA при нежелани реакции

Препоръчителна начална доза	1 ^{во} намаляване на дозата	2 ^{ро} намаляване на дозата	3 ^{то} намаляване на дозата
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Спиране
1,6 mg/m ² *	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Спиране

*Схема за намаляване на дозата, приложима за 50% намалена доза (т.е. 1,6 mg/m²), използвана в случаи на умерена степен на чернодробно увреждане или едновременно приложение със силни или умерени инхибитори на CYP3A.

Препоръчителната промяна на дозата при нежелани реакции е представена в Таблица 2.

Таблица 2: Критерии за промяна на дозата на ZEPZELCA при нежелани реакции

Нежелана реакция	Тежест ^a	Промяна на дозата
Неутропения ^b (вж. точка 4.4)	Степен 4 ИЛИ всяка степен фебрилна неутропения ИЛИ свързана с инфекция/сепсис - всяка степен	<ul style="list-style-type: none"> Спрете ZEPZELCA до степен ≤ 1 и отшумяване на всяка свързана повишена температура/ инфекция/сепсис, И Възобновете ZEPZELCA при намалена доза^b
Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	Степен 3 с кървене ИЛИ Степен 4	<ul style="list-style-type: none"> Спрете ZEPZELCA до тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$, И Възобновете ZEPZELCA при намалена доза
Хепатотоксичност (вж. точка 4.4) и други нежелани реакции	Степен 2	<ul style="list-style-type: none"> Спрете ZEPZELCA до степен ≤ 1 (за AST и ALT до ≤ 3 ГГН), И Възобновете ZEPZELCA при същата доза
	Степен ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Спрете ZEPZELCA до степен ≤ 1 (за AST и ALT до ≤ 3 ГГН). И Възобновете ZEPZELCA при намалена доза
Рабдомиолиза	Степен 2	<ul style="list-style-type: none"> Спрете ZEPZELCA до степен ≤ 1, И Възобновете ZEPZELCA при същата доза
	Степен ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Прекратете окончателно ZEPZELCA
Нехематологична токсичност	Степен 2	<ul style="list-style-type: none"> Спрете ZEPZELCA до степен ≤ 1, И Възобновете ZEPZELCA при същата доза
	Степен ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Спрете ZEPZELCA до степен ≤ 1, И Възобновете ZEPZELCA при намалена доза
Синдром на туморен лизис	Степен 2	<ul style="list-style-type: none"> Спрете ZEPZELCA до степен ≤ 1, И Възобновете ZEPZELCA при същата доза
	Степен ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Прекратете окончателно ZEPZELCA
Всяка нежелана реакция, която изисква често или продължително (> 2 седмици) отлагане на дозата	-	<ul style="list-style-type: none"> Намалете дозата на ZEPZELCA или прекратете лечението

^a Общи терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) версия 5.0.

^b Пациенти с изолирана неутропения Степен 4 (брой неутрофили под 500 клетки/mm³), които не са получавали G-CSF като основна профилактика, могат да получат профилактика с G-CSF, вместо да се подлагат на намаляване на дозата на лурбинектедин.

Коригиране на дозата при едновременно приложение със силни или умерени инхибитори на СУРЗА

Трябва да се избягва едновременното приложение на лурбинектедин със силни или умерени инхибитори на СУРЗА. Ако едновременното приложение не може да се избегне, дозата на лурбинектедин трябва да се намали на 50% от одобрената доза (вж. точка 4.5). В случай на нежелани реакции при намалената начална доза, се допускат до две последващи намаления на дозата с по 20% всяко (вж. Таблица 1 в точка 4.2).

Специална популация

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години.

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека (CrCL 60-89 ml/min) или умерена (CrCL от 30-59 ml/min) степен на бъбречно увреждане.

Лурбинектедин не е оценен при достатъчен брой пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (CrCL < 30 ml/min) или терминален стадий на бъбречна болест, за да се оцени рискът; следователно, той не трябва да се прилага при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Поради ограничения клиничен опит лурбинектединлечението с лурбинектедин не се препоръчва при пациенти с повишена AST или ALT (AST или ALT > 3 × ГГН).

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин \leq ГГН и AST > ГГН или общ билирубин 1 до $\leq 1,5 \times$ ГГН и всяка стойност на AST).

При пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (общ билирубин > 1,5 до $\leq 3 \times$ ГГН и всяка стойност AST), препоръчителната доза ZEPZELCA е 1,6 mg/m² чрез интравенозна инфузия в продължение на 60 минути на всеки 21 дни до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност (вж. точка 5.2). Пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане трябва да бъдат наблюдавани за повишена честота на нежелани реакции. В случай на нежелани реакции при намалената начална доза, се допускат до две последващи намаления на дозата с по 20% всяко (вж. Таблица 1 в точка 4.2).

Трябва да се избягва прилагането на ZEPZELCA при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (общ билирубин > 3 × ГГН). Ако прилагането на ZEPZELCA не може да се избегне, препоръчителната доза е 1,6 mg/m² чрез интравенозна инфузия в продължение на 60 минути на всеки 21 дни до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност (вж. точка 5.2). Пациентите с тежка степен на чернодробно увреждане трябва да бъдат наблюдавани за повишена честота на нежелани реакции. В случай на нежелани реакции с намалената начална доза, се допускат до две последващи намаления на дозата с по 20% всяко (вж. Таблица 1 в точка 4.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на ZEPZELCA в педиатричната популация при лечението на дребноклетъчен рак на белия дроб.

Начин на приложение

ZEPZELCA е само за интравенозно приложение. Трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия за период от един час.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

ZEPZELCA трябва да се реконституира и след това да се разрежи допълнително преди приложение.

Трябва да се обмисли използването на централен венозен катетър, за да се намали рискът от екстравазация (вж. точка 4.4) и тромбоза, особено при пациенти с ограничен венозен достъп.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миелосупресия

ZEPZELCA може да причини тежка и животозастрашаваща миелосупресия, включително фебрилна неутропения и сепсис.

ZEPZELCA не трябва да се прилага при пациенти с брой неутрофили на изходно ниво по-малък от $1,5 \times 10^9/l$ и брой тромбоцити по-малък от $100 \times 10^9/l$.

Пълната кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и тромбоцитите, трябва да се проследява на базово ниво и преди всеки цикъл. Може да се наложи промяна на дозата (вж. Таблица 2 в точка 4.2).

В случай на брой неутрофили по-малък от $500/mm^3$ или всяка стойност по-малка от долната граница на нормата, която е свързана с инфекция/сепсис, се препоръчва използването на G-CSF.

Хепатотоксичност

Съобщени са повишения на ALT и AST при ZEPZELCA (вж. точка 4.8).

Чернодробните показатели, включващи ALT, AST и билирубин, трябва да се проследяват преди започване на ZEPZELCA и периодично по време на лечението, както е клинично показано. Може да се наложи промяна на дозата (вж. Таблица 1 в точка 4.2).

Екстравазация, водеща до тъканна некроза

Може да възникне екстравазация на ZEPZELCA, водеща до увреждане на кожата и меките тъкани, включително некроза, изискваща дебридиране (вж. точка 4.8).

Трябва да се обмисли използването на централен венозен катетър, за да се намали рискът от екстравазация, особено при пациенти с ограничен венозен достъп. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на екстравазация по време на инфузията на ZEPZELCA.

Ако възникне екстравазация, инфузията трябва незабавно да се преустанови, инфузионният катетър трябва да се отстрани и пациентът трябва да се наблюдава за признаци и симптоми на тъканна некроза. Времето до появата на некроза след екстравазация може да варира. Трябва да се прилагат поддържащи грижи, и ако е необходимо, да се направи консултация с подходящ медицински специалист за овладяване на признаците и симптомите на екстравазация. Следващите инфузии трябва да се прилагат на място, което не е засегнато от екстравазация.

Рабдомиолиза

Рабдомиолиза е съобщена при пациенти, лекувани със ZEPZELCA (вж. точка 4.8).

Креатин фосфокиназата (СРК) трябва да се наблюдава преди започване на ZEPZELCA и периодично по време на лечението, както е клинично показано.

Ако се появи рабдомиолиза, трябва незабавно да се въведат поддържащи мерки, като парентерална хидратация, алкализирание на урината и диализа, както е показано. Въз основа на тежестта лечението със ZEPZELCA трябва да бъде спряно или дозата трябва да бъде намалена [вж. Таблица 2 в точка 4.2].

Трябва да се внимава, ако лекарствени продукти с известна връзка с рабдомиолизата (напр. статини) се прилагат едновременно с лурбинектедин, тъй като рискът от рабдомиолиза може да се повиши.

Синдром на туморен лизис (TLS)

При лечение със ZEPZELCA се съобщава за синдром на туморен лизис (TLS), който може да е с летален изход. Препоръчва се на медицинските специалисти да наблюдават внимателно пациентите за TLS, особено тези с висок туморен товар. Основните предпазни мерки включват предотвратяване на дехидратация и контрол на електролитния баланс. Ако се развие TLS, състоянието трябва да се лекува незабавно и трябва да се обмисли потенциалната необходимост от прекъсване или прекратяване на лечението (вж. точка 4.2).

Едновременно приложение със силни индуктори на CYP3A

Едновременното приложение на силни индуктори на CYP3A трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Ембриофетална токсичност

Лурбинектедин може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага на бременна жена. Препоръчва се тест за бременност при жени с детероден потенциал преди започване на лечението.

Пациентка с детероден потенциал трябва да използва високоефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 7 месеца след последната доза.

Пациентите от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал трябва да използват презерватив по време на лечението и в продължение на 4 месеца след последната доза. Партньорките от женски пол с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция за същия период (вж. точка 4.6 и 5.3).

Специфични за заболяването предпазни мерки - SCLC

Пациенти с функционален статус по ECOG ≥ 2 , метастази в централната нервна система (ЦНС), анамнеза за аутоимунно заболяване или приложение на системни имunosупресивни лекарствени продукти в рамките на 1 седмица преди включването са изключени от основното проучване при SCLC (вж. точка 5.1). При липса на данни лурбинектедин в комбинация с атезолизумаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателно обмисляне на съотношението потенциална полза/риск на индивидуална основа.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на силни или умерени инхибитори на CYP3A върху лурбинектедин

В специално проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство (n=8) с итраконазол, силен инхибитор на CYP3A4, системната експозиция на общия лурбинектедин се увеличава приблизително 2,7 пъти ($AUC_{0-\infty}$) и общият плазмен клирънс се намалява с 63%, когато лурбинектедин се прилага съпътстващо с итраконазол (обща дневна доза 200 mg в продължение на 12 дни, 4 дни преди до 8 дни след приложението на лурбинектедин).

Едновременното приложение на ZEPZELCA със силни или умерени инхибитори на CYP3A трябва да се избягва. Ако едновременното приложение със силни инхибитори на CYP3A (напр. кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, лопинавир, ритонавир, саквинавир, нелфинавир, атазанавир, индинавир, боцепревил, телапревил) или умерени инхибитори на CYP3A (напр. апрепитант, ципрофлоксацин, еритромицин, циклоспорин, флуконазол, дилтиазем, верапамил) не може да се избегне, дозата на ZEPZELCA трябва да се намали на 50% от одобрената доза (вж. точка 4.2). В случай на нежелани реакции с намалена начална доза се допускат до две последващи намаления на дозата с по 20% всяко (вж. Таблица 1 в точка 4.2).

Ефект на силни индуктори на CYP3A върху лурбинектедин

В специално проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство (n=8) с бозентан, умерен индуктор на CYP3A4, системната експозиция на общия лурбинектедин е намалена с приблизително 20% ($AUC_{0-\infty}$) и общият плазмен клирънс е увеличен с 25%, когато лурбинектедин се прилага съпътстващо с бозентан (125 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни). Поради това степента на тези промени изключва клинично значим ефект от едновременното приложение на умерени индуктори на CYP3A4 (напр. бозентан, ценобамат, дабрафениб, ефавиренц, етравирин, лорлатиниб, пексидартиниб, фенобарбитал, примидон, соторазиб) върху експозицията на лурбинектедин и не се изисква корекция на дозата.

Трябва да се избягва едновременно приложение на силни индуктори на CYP3A (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) със ZEPZELCA. Трябва да се обмисли употребата на алтернативни средства с по-слаба индукция на CYP3A (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Препоръчва се тест за бременност при жени с детероден потенциал преди започване на лечение с лурбинектедин.

Пациентките с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 7 месеца след последната доза.

Пациентите от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал трябва да използват презерватив по време на лечението и в продължение на 4 месеца след последната доза. Партньорките от женски пол с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция за същия период (вж. точки 4.4 и 5.3).

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на лурбинектедин при бременни жени.

Проучванията при животни са показали тежка ембриофетална токсичност (вж. точка 5.3).

Лурбинектедин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената налага лечение с лурбинектедин.

Бременни или небременни жени с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за плода. Ако ZEPZELCA се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато получава ZEPZELCA, тя трябва да бъде уведомена за потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали лурбинектедин/метаболитите се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за кърмачето.

Лурбинектедин е противопоказан в периода на кърмене.

Фертилитет

Въпреки че не са проведени специални проучвания за оценка на фертилитета с лурбинектедин и не са наблюдавани ясни сигнали за токсичност по отношение на репродуктивните органи в проучванията за токсичност, поради естеството на съединението (цитотоксично и мутагенно) то вероятно ще повлияе на репродуктивния капацитет.

Трябва да се потърси съвет за криоконсервация на яйцеклетки или сперматозоиди преди лечението поради възможността за необратимо безплодие вследствие на терапия с лурбинектедин. Препоръчва се и генетична консултация при пациенти, които желаят да имат деца след терапията.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ZEPZELCA повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Пациентите, изпитващи умора, замаяност, световъртеж и гадене, трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не използват машини, докато симптомите не отшумят (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са гадене (37,6%), умора* (34,3%), анемия (33,9%), тромбоцитопения (27,7%) и неутропения (25,2%).

Най-честите нежелани реакции степен 3/4 са неутропения (12,4%), тромбоцитопения (11,2%), анемия (9,5%) и умора* (5,0%).

Сериозни нежелани реакции са настъпили при 34,3% от пациентите, получаващи ZEPZELCA с атезолизумаб. Най-честите сериозни нежелани реакции са тромбоцитопения (2,9%), пневмония (3,7%), инфекция на дихателните пътища (2,5%) и диспнея (2,1%). Летални нежелани реакции са настъпили при 5% от пациентите, получаващи ZEPZELCA с атезолизумаб, в повечето случаи поради пневмония и други белодробни инфекции.

Лечението със ZEPZELCA е окончателно прекратено поради нежелани реакции при 5,8% от пациентите, които са получавали ZEPZELCA в комбинация с атезолизумаб. Най-честата нежелана реакция, изискваща окончателно прекратяване на ZEPZELCA, е неутропения (1,7%).

Нежелани реакции, водещи до прекъсване на ZEPZELCA при пациенти, които са получавали ZEPZELCA с атезолизумаб, са се появили при 28,9% от пациентите; най-честите нежелани реакции, водещи до прекъсване, са неутропения (5,4%), анемия (5,0%), умора* (4,6%) и тромбоцитопения (3,3%).

Намаляване на дозата на ZEPZELCA поради нежелана реакция при пациенти, които са получавали ZEPZELCA с атезолизумаб, е настъпило при 16,1% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, изискващи намаляване на дозата при пациенти, получавали ZEPZELCA с атезолизумаб, включват тромбоцитопения (4,1%), умора* (3,3%), гадене (2,1%) и повръщане (2,1%).

* За групиранияте предпочитани термини вижте бележката под линия в Таблица 3.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщавани в клиничното проучване IMforte, са изброени по системно-органен клас по MedDRA и по честота в Таблица 3.

Честотата на нежеланите реакции се базира на честотата на нежеланите събития по всякаква причина, идентифицирани при 242 пациенти с експозиция на лурбинектедин в комбинация с атезолизумаб по време на лечението с медиана на продължителност 4,4 месеца в клиничното проучване IMforte (вж. точка 5.1 за информацията относно основните характеристики на участниците в това клинично проучване). Допълнителни нежелани реакции са съобщени в постмаркетинговия период.

Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка група по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляващата сериозност.

Таблица 3. Нежелани реакции, получени от пациенти, лекувани със ZEPZELCA в комбинация с атезолизумаб

Категория по честота (всякаква степен)	Нежелана реакция по системно-органен клас	Всякаква степен (%)	Степен ≥ 3 (%)
Инфекции и инфестации			
Чести	Пневмония	5,4	3,3
	Инфекция на пикочните пътища ^a	5,4	0,4
	Инфекция	3,3	1,2
	Кожна инфекция ^b	2,1	0,4
Нечести	Сепсис	0,4	0,4
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Много чести	Анемия	33,9	9,5
	Тромбоцитопения	27,7	11,2
	Неутропения	25,2	12,4
	Левкопения	12,4	2,9
Чести	Лимфопения	5,4	2,1

Категория по честота (всякаква степен)	Нежелана реакция по системно-органен клас	Всякаква степен (%)	Степен ≥ 3 (%)
	Фебрилна неутропения	1,7	1,7
Нечести	Панцитопения	0,4	0,4
Нарушения на ендокринната система			
Чести	Хипотиреозидизъм	7,9	0
Нарушения на метаболизма и храненето			
Много чести	Намален апетит	18,2	0,8
Чести	Хипомагнезиемия	5,4	0,4
	Хипокалциемия	4,5	0,8
Много редки	Синдром на туморен лизис ^b	с неизвестна честота	-
Нарушения на нервната система			
Чести	Периферна невропатия ^f	8,3	0,8
	Главоболие	6,6	0
	Дисгеузия	2,9	0
Съдови нарушения			
Чести	Флебит	7,0	0
	Тромбофлебит	4,5	0,4
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Много чести	Диспнея	10,7	2,5
Чести	Кашлица	9,9	0
	Пневмонит	4,5	0,8
	Продуктивна кашлица	4,1	0
Стомашно-чревни нарушения			
Много чести	Гадене	37,6	2,9
	Диария	15,7	0,4
	Повръщане	14,9	0,8
	Запек	12,8	0
Чести	Коремна болка ^d	9,9	0,4
	Диспепсия	4,5	0
	Стоматит	2,5	0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Чести	Пруритус	7,9	0,4
	Обрив	5,8	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Много чести	Мускулно-скелетна болка ^e	15,7	0,8
Чести	Артралгия	8,3	1,2
Редки	Рабдомиолиза ^b	с неизвестна честота	-
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Много чести	Умора ^ж	34,3	5,0
Чести	Едем ^з	6,2	0,4
	Пирексия	5,4	0
	Периферен оток	4,5	0,4
	Екстравазация ^и	3,3	0
	Възпаление на лигавицата	2,5	0
Изследвания			
Чести	Повишени трансаминази ^к	9,1	2,9
	Повишен креатинин в кръвта	5,4	0
	Повишена гама-глутамилтрансфераза	3,3	0,8
	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	2,1	0,4

Категория по честота (всякаква степен)	Нежелана реакция по системно-органен клас	Всякаква степен (%)	Степен ≥ 3 (%)
	Намалено тегло	3,3	0
^a включва инфекция на пикочните пътища, цистит ^b включително кожна инфекция, целулит ^b с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка), съобщени в постмаркетингови условия (липсва информация във връзка със степента). ^г включва хипоестезия, периферна невропатия, парестезия, периферна сензорна невропатия. ^д включва коремен дискомфорт, абдоминална дистензия, коремна болка, коремна болка в горната част на корема ^e включва болка в гърба, мускулно-скелетна болка в гърдите, мускулно-скелетна болка, миалгия, болка във врата, болка в крайниците ^ж включва астения, умора ^з включва оток, периферен оток ^и в няколко случая е съобщена тъканна некроза ^к включва повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени трансаминази			

Описание на избраната нежелана реакция

Неутропения

При IMforte 25,2% от пациентите са имали неутропения (всички степени), 12,4% са имали неутропения степен 3/4 и 1,7% са имали фебрилна неутропения и 0,4% сепсис. Медианата на времето до първа поява на неутропения* (всички степени) е 10 (диапазон: 7-29) дни. Медианата на продължителност е 11 (диапазон: 1-196) дни. Неутропенията* води до намаляване на дозата или прекъсване на приложението съответно при 1,7% или 5,4%. Лечението е окончателно прекратено при 1,7% от пациентите.

Хепатотоксичност

При IMforte повишаване на ALT се съобщава при 6,6% от пациентите (2,5% \geq степен 3), а повишаване на AST се съобщава при 7,0% от пациентите (1,2% \geq степен 3). Медианата на времето до първа поява на повишение на ALT (всички степени) е 7 (диапазон: 3-22) дни. Медианата на продължителност е 17 (диапазон: 7-21) дни. Повишаването на ALT води до намаляване на дозата или прекъсване на приложението съответно при 0,4% от пациентите. Медианата на времето до първа поява на повишение на AST (всички степени) е 4 (диапазон: 3-8) дни. Медианата на продължителност е 9 (диапазон: 6-21) дни. Повишената AST води до намаляване на дозата при 0,8% от пациентите.

Рабдомиолиза

Съобщава се за случаи на рабдомиолиза при постмаркетинговата употреба на ZEPZELCA. Не са съобщени летални случаи.

Екстравазация

Случаи на екстравазация с локално дразнене са рядко съобщавани при постмаркетинговата употреба на ZEPZELCA. В някои случаи се съобщава за тъканна некроза, изискваща дебридиране.

Синдром на туморен лизис

Съобщава се за случаи на синдром на туморен лизис при постмаркетинговата употреба на ZEPZELCA.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

При съмнение за предозиране наблюдавайте внимателно пациента за миелосупресия и чернодробните ензими и въведете мерки за поддържащо лечение, както е уместно.

Няма известен антидот при предозиране на лурбинектедин.

Не се очаква хемодиализата да засили елиминирането на лурбинектедин, тъй като лурбинектедин е свързан във висока степен с плазмените протеини (99%), а бъбречната екскреция е пренебрежима.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластично средство, други антинеопластични средства, АТС код: L01XX69

Механизъм на действие

Лурбинектедин инхибира процеса на онкогенна транскрипция чрез (i) свързването му с богатите на CG секвенции на ДНК, разположени в промоторите на белтъчно-кодиращи гени; (ii) изместване на онкогенните транскрипционни фактори от местата им на свързване; и (iii) спирането на удължаването на РНК чрез РНК полимераза II и специфичното ѝ разграждане чрез убиквитин/протеазомния път, като всички тези процеси, водят до последващ арест на клетъчния цикъл и апоптоза на туморните клетки.

Лурбинектедин потиска експресията на възпалителните и свързаните с мотилитета гени при нетоксични наномоларни концентрации *in vitro*, като същевременно възпрепятства клетъчната миграция и адхезия. При по-високи концентрации индуцира апоптоза в моноцитите и макрофагите посредством активация на каспаза-8. *In vivo* (миши модели) дозите с противотуморно действие (0,18 – 0,20 mg/kg) ограничават туморния растеж, намаляват популациите на специфичните имунни клетки и понижават туморния васкуларитет.

Фармакодинамични ефекти

Сърдечна електрофизиология

Потенциалът за удължаване на QTc интервала на лурбинектедин е оценен при 39 пациенти с напреднал рак. Големи ефекти (>10 ms) върху QTc интервала не са открити при лурбинектедин, прилаган при доза 3,2 mg/m² на всеки 21 дни.

Клинична ефикасност и безопасност

Дребноклетъчен рак на белия дроб в екстензивен стадий

Ефикасността на поддържащото лечение със ZEPZELCA в комбинация с атезолизумаб е изследвана при 483 пациенти с първа линия на лечение на ES-SCLC в IMforte, рандомизирано, многоцентрово, открито проучване. Участниците са били подходящи за рандомизация, ако са постигнали CR, PR или SD по RECIST версия 1.1 въз основа на рентгенографска оценка в рамките на 28 дни преди рандомизацията след завършване на 4 цикъла на въвеждащо лечение с атезолизумаб, карбоплатин и етопозид и ако са имали функционален статус по ECOG 0 или 1. Подходящите пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават поддържащо лечение с лурбинектедин с атезолизумаб или само с атезолизумаб. Освен ако не е противопоказана, е приложена първична профилактика с G-CSF при пациенти, разпределени към групата на лурбинектедин с атезолизумаб. Проучването изключва пациенти с метастази в ЦНС, анамнеза за автоимунно заболяване или приложение на системни имunosупресивни лекарства в рамките на 1 седмица преди включването. Рандомизацията е стратифицирана по функционален статус по ECOG (0 спрямо 1), лактат дехидрогеназа (LDH) (\leq ГГН спрямо $>$ ГГН), наличие на чернодробни метастази при включването (да спрямо не) и предварително получаване на профилактично краниално облъчване (да спрямо не).

Пациентите са рандомизирани в едно от следните две терапевтични рамена:

- ZEPZELCA 3,2 mg/m² интравенозно с атезолизумаб 1 200 mg интравенозно веднъж на всеки 3 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, или
- Атезолизумаб 1 200 mg интравенозно веднъж на всеки 3 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Основните крайни точки за ефикасност са обща преживяемост (ОП) и преживяемост без прогресия (ПБП), оценена от Независим орган за преглед (Independent Review Facility, IRF) съгласно Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST) версия 1.1 в рандомизираната популация. (вж. Таблица 5).

Общо 483 пациенти са рандомизирани: 242 към рамото на ZEPZELCA с атезолизумаб и 241 към рамото на атезолизумаб. Медианата на възрастта е 66 години (диапазон от 35 до 85 години, като 13% са \geq 75 години). По-голямата част от пациентите са бели (81,6%); 12,8% са азиатци, 6,6% са от испански произход и $<$ 1% са чернокожи или афроамериканци. Повечето пациенти са мъже (62,5%) и 97,5% са настоящи или бивши пушачи. Функционалният статус по ECOG на изходно ниво е 0 (42,9%) или 1 (57,1%).

Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 5 и на Фигури 1 и 2.

Таблица 4: Резултати за ефикасност от IMforte

	лурбинектедин с атезолизумаб N=242	атезолизумаб N=241
Обща преживяемост¹		
Смъртни случаи (%)	113 (46,7%)	136 (56,4%)
Медиана, месеци (95% ДИ)	13,2 (11,9, 16,4)	10,6 (9,5, 12,2)
Коефициент на риск ² (95% ДИ) p-стойност ^{3,6}		0,73 (0,57, 0,95) 0,0174
Преживяемост без прогресия^{1,4,5}		
Брой събития (%)	174 (71,9%)	202 (83,8%)
Медиана, месеци (95% ДИ)	5,4 (4,2, 5,8)	2,1 (1,6, 2,7)
Коефициент на риск ² (95% ДИ) p-стойност ^{3,7}		0,54 (0,43, 0,67) < 0,0001

Заклучване на данните: 29 юли 2024 г.

¹Измерено от момента на рандомизация

²Стратифицирано по функционален статус по ECOG, ниво на LDH, наличие на чернодробни метастази и предварително получаване на профилактично краниално облъчване

³Въз основа на стратифицирания логаритмичен рангов тест

⁴Както е определено от IRF

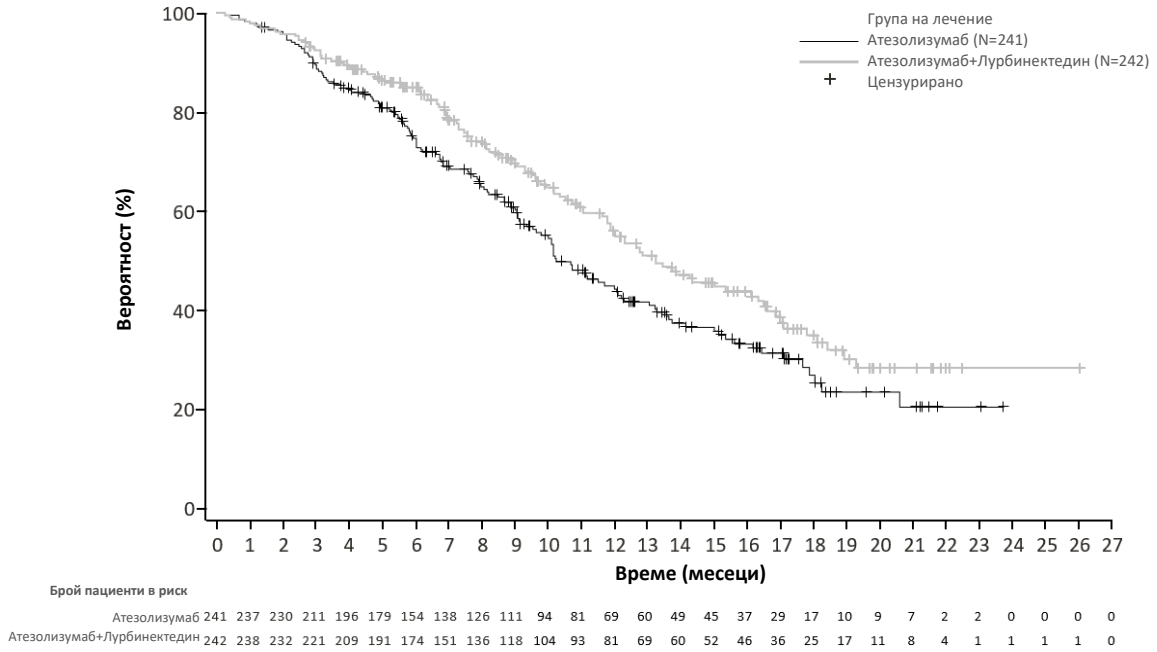
⁵по RECIST версия 1.1

⁶В сравнение с определената алфа 0,0313 (двустранно) за този междинен анализ на ОП.

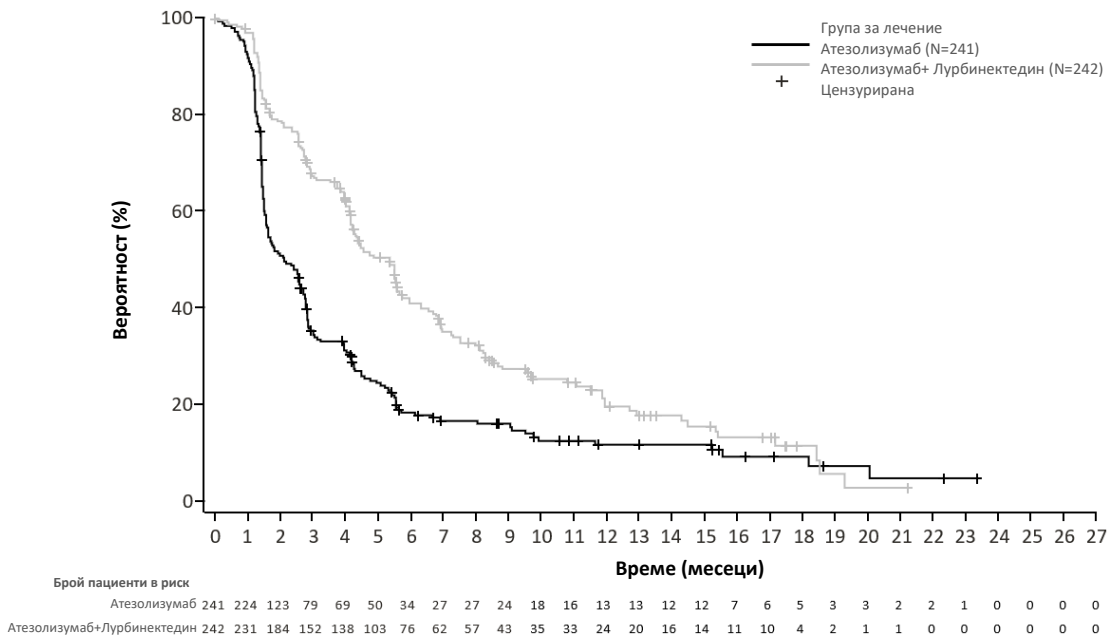
⁷В сравнение с определената алфа 0,001 (двустранно) за този окончателен анализ на PFS.

ДИ = Доверителен интервал

Фигура 1: Каплан-Майер графика на общата преживяемост в IMforte



Фигура 2: Каплан-Майер графика на преживяемостта без прогресия, оценено от IRF в IMforte



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със ZEPZELCA във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на SCLC (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След доза лурбинектедин 3,2 mg/m² лурбинектедин, приложена като 1-часова интравенозна инфузия, геометричните средни стойности на общата плазмена C_{max} и AUC_∞ са съответно 107 µg/l и 551 µg*h/l. Не се наблюдава кумулиране на лурбинектедин в плазмата при многократно приложение на всеки 21 дни.

Разпределение

Типичният обем на разпределение на лурбинектедин в стационарно състояние е 504 l. Свързването с плазмените протеини е приблизително 99%, както за албумин, така и за α-1-кисел гликопротеин, с изчислено съотношение на разпределение кръв-плазма 0,68.

Биотрансформация

In vitro проучвания

In vitro проучвания в човешки чернодробни микрозомни и суперзоми показват, че CYP3A4 е основният CYP ензим, отговорен за чернодробния метаболизъм на лурбинектедин.

Цитохром P450 (CYP) ензими: Лурбинектедин не е инхибитор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Лурбинектедин не е индуктор на CYP1A2 или CYP3A4. Потенциалът на лурбинектедин да индуцира CYP2B6 е неизвестен.

Транспортни системи: Лурбинектедин е субстрат на MDR1 (P-gp), но не е субстрат на OATP1P1, OATP1B3, OCT1 или MATE1. *In vitro* лурбинектедин показва инхибиторен потенциал по отношение на MDR1, OATP1B1, OATP1B3 и OCT1, но тези находки не се считат за клинично значими. Лурбинектедин не е инхибитор на BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 или OCT2.

Елиминиране

Терминалният полуживот на лурбинектедин е 51 часа. Общият плазмен клирънс на лурбинектедин е 11 l/h.

Основният път на екскреция на радиоактивност, свързана с лурбинектедин, е чрез фекалиите (89% от дозата), като само следи от непроменен лурбинектедин са открити във фекалиите (<0,2% от дозата). Екскрецията в урината е второстепенният път (6% от дозата), главно като непроменено съединение (1% от дозата) и един метаболит (до 1% от дозата).

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на Лурбинектедин е линейна в дозовия диапазон от 0,02-6,9 mg/m².

Специални популации

Популационните фармакокинетични анализи показват, че теглото (диапазон: 39-154 kg), възрастта (диапазон: 18-85 години) и полът нямат клинично значимо влияние върху системната експозиция на лурбинектедин.

Чернодробно увреждане

Проведено е специално проучване за оценка на влиянието на различни степени на чернодробно увреждане върху лурбинектедин при пациенти с напреднали солидни тумори. Пациентите са класифицирани според класификацията на Работната група за органна дисфункция на Националния онкологичен институт (NCI-ODWG) като такива с нормална чернодробна функция или лека (общ билирубин \leq ГГН и AST $>$ ГГН, или общ билирубин > 1 до $\leq 1,5 \times$ ГГН и AST = всяка стойност), умерена (общ билирубин $> 1,5$ до $\leq 3 \times$ ГГН и AST = всяка) или тежка (общ билирубин $> 3 \times$ ГГН) степен на НН. Пациентите с нормална чернодробна функция и лека степен на чернодробно увреждане са получавали лурбинектедин при доза 3,2 mg/m², а пациентите с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане – лурбинектедин при доза 1,6 mg/m². Не са наблюдавани статистически значими разлики в общата фармакокинетика на лурбинектедин сред кохортите. Статистически значимо по-високо, нормализирано спрямо дозата съотношение метаболит/основно съединение (metabolite/parent ratio, MPR) по отношение на AUC на M1 се наблюдава при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (съотношение: 5,95, 90% ДИ: 2,54–13,98) и умерена степен на чернодробно увреждане (съотношение: 8,65, 90% ДИ: 3,94–19,01) M1 в сравнение с пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Не са наблюдавани статистически значими разлики в M4 MPR според рамената с чернодробно увреждане .

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ не е наблюдавана очевидна разлика във фармакокинетиката при 125 пациенти с лека степен на чернодробно увреждане , които са получавали лурбинектедин 3,2 mg/m² на всеки 21 дни, в сравнение с тази при 625 пациенти с нормална чернодробна функция.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на лурбинектедин при пациенти с бъбречно увреждане. Въз основа на популационните фармакокинетични анализи не е наблюдавана видима фармакокинетична разлика при 165 пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (CrCL от 60-89 ml/min), 73 пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (CrCL от 30-59 ml/min) и един пациент с тежка степен на бъбречно увреждане (CrCL от 26 ml/min), които са получавали лурбинектедин 3,2 mg/m² на всеки 21 дни в сравнение със 166 пациенти с нормална бъбречна функция. Фармакокинетичните характеристики на лурбинектедин при пациенти с CrCL < 30 ml/min или пациенти на диализа са неизвестни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикология

Токсичните ефекти върху основния таргет на токсичност, идентифицирани при неклинични видове (плъхове, кучета и нечовекоподобни примати), са тежка, обратима и некумулятивна атрофия на костния мозък, която се свързва с левкопения, свързана с дозата, както и тромбоцитопения и анемия. В допълнение, животните, третирани с лурбинектедин, са имали чернодробни аномалии (множество тъмни участъци или уголемен черен дроб, повишени маркери за чернодробната функция, увреждане на жлъчните пътища с некроза и/или оток, хепатоцелуларна дегенерация/апоптоза и перипортална хепатоцитна хипертрофия). Допълнителни находки са открити в стомашно-чревния тракт (мукозна атрофия), бъбреците (кортикална тубулна дегенерация и вакуоляция), сърцето (фокална, лека до умерена миокардна дегенерация и/или некроза) и мястото на инжектиране (периваскуларни/съдови възпалителни реакции). При повечето от тези промени е наблюдавано пълно възстановяване след прекратяване на приложението..

Генотоксичност

Положителни резултати за генотоксичност са получени *in vitro* в клетъчни линии от бозайници, показващи свързана с дозата токсичност при всички изследвани концентрации (диапазон от 48

до 0,188 ng/ml). Очакват се положителни находки за генотоксичност на лурбинектедин като антинеопластично средство, взаимодействащо с ДНК (вж. точка 4.6).

Канцерогенен потенциал

Не е провеждано изследване за канцерогенност на лурбинектедин.

Репродукция и развитие

Лурбенектидин индуцира Лурбинектедин токсичност за майката при единична максимално поносима доза 0,6 mg/m², приложена на Ден 10 посткоитус, и тежка ембриотоксичност, което води до 100% ембрионална леталност (вж. точка 4.4 и 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Млечна киселина
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

ZEPZELCA 2 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

18 месеца

ZEPZELCA 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

5 години

Реконституиран и разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване за 24 часа при 2 °С до 8 °С или 25 °С.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура от 2 °С до 8 °С, освен ако реконституирането/разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия. Ако реконституирането/разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия, приготвеният, готов за приложение продукт може да се съхранява до 24 часа при +2 °С до +8 °С или +25 °С.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ZEPZELCA 2 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Флакон 20 ml (прозрачно стъкло тип 1) със запушалка (бутилова гума) и обкатка, оцветена в бяло (алуминий), съдържащ 2 mg лурбинектедин.

Вид опаковка по 1 флакон.

ZEPZELCA 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Флакон 30 ml (прозрачно стъкло тип 1) със запушалка (бутилова гума) и обкатка, оцветена в синьо (алуминий), съдържащ 4 mg лурбинектедин.

Вид опаковка по 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Трябва да се спазват подходящи процедури за правилна работа и изхвърляне на цитотоксични лекарствени продукти. Трябва да сте преминали обучение за правилните техники за приготвяне и разреждане на ZEPZELCA и трябва да носите защитно облекло, включително маска, очила и ръкавици, по време на приготвянето и разреждането. При случаен контакт с кожата, очите или лигавиците трябва да се третира незабавно с обилно количество вода. Не трябва да работите с това лекарство, ако сте бременна.

Пригответе инфузионния разтвор, като използвате асептична техника, както следва:

- Инжектирайте 8 ml (за концентрация 4 mg) или 4 ml (за концентрация 2 mg) вода за инжекции във флакона, за да получите разтвор, съдържащ 0,5 mg/ml лурбинектедин. Разклатете флакона до пълното разтваряне. Пригответеният разтвор е бистър, безцветен или леко жълтеникав разтвор, на практика без видими частици. Проверете визуално разтвора за частици и промяна в цвета.
- Изчислете необходимия обем реконституиран разтвор, както следва:
Обем (ml) = $\frac{\text{Площ на телесната повърхност (m}^2\text{)} \times \text{Индивидуална доза (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$
- За приложение през централен венозен катетър изтеглете подходящото количество реконституиран разтвор от флакона и го добавете в инфузионен сак, съдържащ най-малко 100 ml разредител – натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор.
- За приложение през периферен венозен катетър изтеглете подходящото количество реконституиран разтвор от флакона и го добавете в инфузионен сак, съдържащ най-малко 250 ml разредител – натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор.

Следните материали са съвместими с разредения разтвор ZEPZELCA:

- Полиолефинови контейнери (полиетилен, полипропилен и смеси).
- PVC (несъдържащ DEHP), полиуретанови и полиолефинови инфузионни комплекти (полиетилен, полипропилен и полибутадиеен).
- Полиетерсулфонови линейни филтри с размер на порите 0,22 микрона.

- Имплантируеми системи за венозен достъп с портове от титан и смола и с полиуретанови или силиконови интравенозни катетри.

ZEPZELCA може да се прилага със или без вграден филтър.

Инфузионни системи, съдържащи найлонови мембранни филтри, не трябва да се използват, когато реконституираният разтвор ZEPZELCA се разрежда с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор.

Лурбинектедин е цитотоксичен лекарствен продукт. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидата

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в член 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички последващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ZEPZELCA 2 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZEPZELCA 2 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
лурбинектедин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с прах съдържа 2 mg лурбинектедин.
Един ml реконституиран разтвор съдържа 0,5 mg лурбинектедин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: захароза, млечна киселина и натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след реконституиране и последващо разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично: работете с повишено внимание.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

За условията на съхранение на приготвените и разреждени разтвори вижте листовката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползвания продукт или отпадъчните материали от него в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2032/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН ZEPZELCA 2 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ZEPZELCA 2 mg прах за концентрат
лурбинектедин
i.v. приложение след реконституиране и разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Цитотоксично
PharmaMar, S.A. (лого)

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ZEPZELCA 4 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZEPZELCA 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
лурбинектедин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с прах съдържа 4 mg лурбинектедин.
Един ml реконституиран разтвор съдържа 0,5 mg лурбинектедин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: захароза, млечна киселина и натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след реконституиране и последващо разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично: работете с повишено внимание.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

ГОДЕН ДО:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

За условията на съхранение на приготвените и разредени разтвори, вижте листовката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползвания продукт или отпадъчните материали от него в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2032/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН ZEPZELCA 4 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ZEPZELCA 4 mg прах за концентрат
лурбинектедин
i.v. приложение след реконституиране и разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

ГОДЕН ДО:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Цитотоксично
PharmaMar, S.A. (лого)

Б. ЛИСТОВКА

Листовка Информация за потребителя

ZEPZELCA 2 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор ZEPZELCA 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор лурбинектедин (lurbinectedin)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции, вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ZEPZELCA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ZEPZELCA
3. Как да използвате ZEPZELCA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ZEPZELCA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ZEPZELCA и за какво се използва

ZEPZELCA е противораково лекарство, което съдържа активното вещество лурбинектедин.

ZEPZELCA се използва при възрастни пациенти за лечение на вид дребноклетъчен рак на белия дроб (ДРБД), който се е разпространил в белите дробове или други части на тялото (ДРБД в екстензивен стадий). Използва се съвместно с атезолизумаб като поддържащо лечение при възрастни пациенти, чието раково заболяване не е прогресирало след лечение с атезолизумаб, карбоплатин и етопозид (други лекарства за лечение на рак).

Активното вещество в ZEPZELCA, лурбинектедин, действа, като се прикрепва към генетичния материал (ДНК) вътре в раковите клетки. Това уврежда ДНК и пречи на клетъчното развитие и размножаване, което води до смърт на раковите клетки. Така се намалява и активността на определени имунни клетки, които подпомагат туморния растеж.

Zepzelca може да се прилага в комбинация с други противоракови лекарства. Важно е също да прочетете листовките на другите противоракови лекарства, които може да получавате. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ZEPZELCA

Не използвайте ZEPZELCA

- ако сте алергични към лурбинектедин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако кърмите

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате ZEPZELCA, ако имате чернодробни проблеми.

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен ZEPZELCA.

Намален брой кръвни клетки

ZEPZELCA може да причини тежка и животозастрашаваща миелосупресия (заболяване, при което костният мозък не може да произвежда достатъчно кръвни клетки). Това може да доведе до фебрилна неутропения (намаляване на броя на неутрофилите – белите кръвни клетки, които се борят с инфекциите, придружено с висока температура) и намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта – компоненти, които помагат на кръвта да се съсирва. Вашият лекар ще направи кръвни изследвания, за да провери кръвната Ви картина веднъж преди да започнете лечение със ZEPZELCA и след това преди всеки цикъл на лечение.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако развиете признаци на инфекция, като:

- висока температура,
- втрисане,
- умора,
- болки в тялото,
- кашлица;

или признаци на нисък брой тромбоцити в кръвта, като:

- синини,
- кръвене от венците или носа,
- кръв в урината или изпражненията,
- порязвания, които не спират да кървят дълго време.

Проблеми с черния дроб

ZEPZELCA може да доведе до повишаване на чернодробните ензими, което може да е признак на чернодробни проблеми. Вашият лекар ще направи кръвни изследвания, за да провери чернодробната Ви функция преди и по време на лечението със ZEPZELCA.

Тежки мускулни проблеми (рабдомиолиза)

ZEPZELCA може да причини увреждане на мускулите, което повишава нивото на ензим в кръвта Ви, наречен креатин фосфокиназа (СРК). Трябва да потърсите лекарска помощ незабавно, ако усетите силна мускулна болка или слабост.

Вашият лекар ще Ви назначи кръвно изследване, за да провери нивата на този ензим, преди да започнете и периодично по време на лечението със ZEPZELCA.

Изтичане на инфузия от вената Ви (екстравазация)

Трябва да потърсите лекарска помощ незабавно, ако забележите, че, докато Ви се прилага, инфузията ZEPZELCA, тя изтича извън вената или ако в даден момент забележите някакво зачервяване, подуване, сърбеж или дискомфорт на мястото на инжектиране. Това може да доведе до увреждане и загиване на клетки от тъканите около мястото на инжектиране (тъканна некроза, вижте също точка 4), което може да изисква операция.

Синдром на туморен лизис

ZEPZELCA може да причини прекалено бърз разпад на ракови клетки. Когато много клетки се разпаднат едновременно, те освобождават в кръвта вещества, които могат да нарушат нормалния телесен баланс. Това може да увреди бъбреците и да причини животозастраващ проблем като абнормен сърдечен ритъм и гърчове.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст между 0 и 18 години, защото няма съответно използване на ZEPZELCA при лечението на SCLC в тази популация.

Други лекарства и ZEPZELCA

Кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемате други лекарства, включително лекарства, получени без рецепта, и билкови лекарства.

Следните лекарства може да намалят ефективността на ZEPZELCA, като понижат нивото на ZEPZELCA в организма Ви:

- фенитоин, фенобарбитал или карбамазепин (за гърчове);
- рифампицин, рифапентин и рифабутин (за туберкулоза);
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, билково лекарство за депресия и понижено настроение).

Следните лекарства може да повишат риска от нежелани реакции при ZEPZELCA, тъй като те повишават нивото на ZEPZELCA в организма Ви:

- кетоконазол, итраконазол, позаконазол, флуконазол или вориконазол (за гъбични инфекции);
- кларитромицин, еритромицин, телитромицин, ципрофлоксацин (за бактериални инфекции);
- индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, атазанавир, боцепревир, телапревир (за ХИВ инфекция);
- апрепитант (лекарство, използвано за предотвратяване на гадене и повръщане);
- циклоспорин (лекарство, използвано за потискане на защитната система на организма);
- верапамил, дилтиазем (за хипертония);
- флувоксамин (лекарство, използвано за лечение на депресия).

Употребата на някои от тези лекарства заедно със ZEPZELCA трябва да се избягва, ако е възможно.

Бременност, кърмене и фертилитет

ZEPZELCA не трябва да се използва по време на бременност

Това е така, защото проучвания при животни са показали, че ZEPZELCA може да причини увреждане на нероденото бебе. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Трябва да спрете кърменето, преди да започнете лечението си със ZEPZELCA и не трябва да започвате да кърмите отново, докато Вашият лекар не потвърди, че е безопасно да го направите. Това е необходимо, защото не е известно дали ZEPZELCA преминава в кърмата. Ето защо не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Ако сте жена, която може да забременее, ще трябва да Ви се направи тест за бременност, преди да започнете лечението със ZEPZELCA.

Ако сте жена, която може да забременее, трябва да използвате ефективна контрацепция (контрол на раждаемостта) по време на лечението със ZEPZELCA и в продължение на 7 месеца след последната Ви доза.

Ако сте мъж с партньорка от женски пол, която може да забременее, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението със ZEPZELCA и в продължение на 4 месеца след последната Ви доза.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра за подходящи методи за контрацепция за Вас и Вашия партньор.

ZEPZELCA може да повлияе на способността Ви да имате бебе, тъй като може да причини увреждане на клетките (цитотоксичност) и да доведе до промени в генетичния материал (мутагенност). Говорете с Вашия лекар за възможностите за запазване на яйцеклетки или сперма преди да използвате ZEPZELCA.

Шофиране и работа с машини

По време на лечението Ви със ZEPZELCA може да се изпитате умора, замаяност, световъртеж и повръщане. Не шофирайте и не използвайте инструменти или машини, ако получите някоя от тези нежелани реакции.

ZEPZELCA съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате ZEPZELCA

Лечението със ZEPZELCA трябва да се започне и наблюдава в болница или клиника от медицински специалист с опит в използването на противоракови лекарства.

Дозата на ZEPZELCA се определя въз основа на площта на телесната повърхност, която се изчислява въз основа на ръста и теглото Ви. Препоръчителната доза е 3,2 mg/m² телесна повърхност.

ZEPZELCA се прилага като инфузия (капково вливане) във вена в продължение на един час. За да се намали рискът от изтичане на инфузията от вената Ви (екстравазация) и възпаление на вени, причиняващо образуване на съсирек (тромбофлебит), това лекарство трябва да се прилага през централен венозен катетър (тънка, гъвкава тръбичка, поставена в голяма вена, обикновено на гърдите или врата, което позволява лекарството да се подава директно в кръвообращението).

Прилага се веднъж на всеки 21 дни. Преди всяка доза Вашият лекар внимателно ще проверява кръвната Ви картина, чернодробната и бъбречната функции и нивата на желязо, и въз основа на резултатите от тези изследвания Вашият лекар може да препоръча отлагане на дозата, за да се гарантира, че получавате най-подходящата доза от това лекарство. Лечението може да продължи до прогресия на рака или докато пациентът не получи сериозни нежелани реакции.

ZEPZELCA трябва да се прилага след атезолизумаб, когато и двете лекарства се прилагат в един и същи ден.

Ако развиете сериозни нежелани реакции, лечението може да бъде спряно или прекратено окончателно.

Ще Ви бъде дадено друго лекарство, например кортикостероид и антагонист на серотонина преди лечението със ZEPZELCA, за да се предотвратят симптоми като гадене и повръщане. При нужда лечението с тези лекарства може да продължи след лечението със ZEPZELCA.

Ще Ви бъде дадено друго лекарство, например с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) след лечението със ZEPZELCA, за да се предотврати треска, свързана с по-нисък от нормалния брой бели кръвни клетки (неутропения).

Ако спрете да получавате ZEPZELCA

Не спирайте лечението с това лекарство, освен ако не сте го обсъдили с Вашия лекар. Това е така, защото спирането на лечението може да спре ефекта на лекарството.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако не сте сигурни какви са нежеланите реакции по-долу, трябва да помолите Вашия лекар да Ви ги обясни по-подробно.

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако развиете някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- затруднено дишане (диспнея)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- ниски нива на бели кръвни клетки, придружено с повишена температура поради инфекция (фебрилна неутропения)
- изтичане на инфузията от вената Ви (екстравазация), докато Ви се прилага лекарството, което причинява зачервяване, подуване, сърбеж и дискомфорт на мястото на инфузията

Това може да причини тъканно увреждане и загиване на клетки около мястото на инжектиране (тъканна некроза), което може да изисква операция. Някои от симптомите или признаците на екстравазация може да не са видими до няколко часа след появата им. Може да има мехури, лющене и потъмняване на кожата на мястото. Възможно е да отнеме няколко дни, преди да се види пълната степен на увреждане на тъканите.

- белодробна инфекция (пневмония) и кашлица

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- отравяне на кръвта (сепсис)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- увреждане на мускулите, често водещо до бъбречно увреждане (рабдомиолиза)
- бързо и масирано разрушаване на ракови клетки, при което в кръвта се освобождават вещества, които могат да нарушат нормалния телесен баланс. Това може да увреди бъбреците и да причини животозастрашаващ проблем, като абнормен сърдечен ритъм и гърчове (синдром на туморен лизис).

Говорете с Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- умора (изтощение),
- ниски нива на червени кръвни клетки, което може да причини умора и бледост (анемия),
- ниски нива на тромбоцити в кръвта, което може да доведе до кървене и поява на синини (тромбоцитопения),
- ниски нива на неутрофили – вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекцията (неутропения),
- ниски нива на белите кръвни клетки (левкоцити),
- гадене,

- повръщане,
- диария,
- запек,
- намален апетит,
- болка в мускулите и костите (мускулно-скелетна болка).

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- високи нива на креатинин в кръвта, което може да е признак на бъбречни проблеми,
- повишени нива на чернодробни ензими в кръвта (трансаминази и гама-глутамил трансфераза), които са показателни за проблеми с чернодробната функция,
- повишено ниво на креатин фосфокиназа в кръвта,
- инфекция на пикочните пътища,
- ниски нива на хормоните на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм), което може да причини умора, наддаване на тегло и промени на кожата и косата,
- ставна болка (артралгия),
- увреждане на нервите в ръцете и краката, което може да причини болка или изтръпване, парене и мравучкане (периферна невропатия),
- ниски нива на бели кръвни клетки, наречени лимфоцити (лимфопения),
- ниски нива на магнезий в кръвта (хипомагнезиемия),
- ниски нива на калций в кръвта (хипокалциемия),
- коремна (абдоминална) болка,
- главоболие,
- възпаление на вена (флебит),
- възпаление на вени, което води до образуване на кръвен съсирек и блокиране на една от вените Ви, като предизвиква зачервяване, подуване и болка в засегнатата област (тромбофлебит),
- повишена температура (пирексия),
- подуване поради задържане на течност (едем),
- периферен оток,
- обрив,
- сърбеж (пруритус),
- инфекция,
- кожна инфекция,
- нарушение на вкуса (дисгеузия),
- болка или парене в стомаха, подуване, прекомерно оригване или гадене (диспепсия),
- възпаление на лигавицата на устата (стоматит),
- кашлица или продуктивна кашлица,
- възпаление на белите дробове, водещо до задух и кашлица (пневмонит),
- възпаление на лигавиците, и
- намалено тегло.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- ниски нива на всички видове кръвни клетки (панцитопения).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ZEPZELCA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Информацията за съхранение на реконституираните и разреждени разтвори е включена в точката за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими частици след приготвянето или разреждането на лекарството.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ZEPZELCA

ZEPZELCA 2 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

- Активното вещество е лурбинектедин. Всеки флакон съдържа 2 mg лурбинектедин.
- Другите помощни вещества са захароза, млечна киселина и натриев хидроксид (вижте точка 2).

ZEPZELCA 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

- Активното вещество е лурбинектедин. Всеки флакон съдържа 4 mg лурбинектедин.
- Другите помощни вещества са захароза, млечна киселина и натриев хидроксид (вижте точка 2).

Как изглежда ZEPZELCA и какво съдържа опаковката

ZEPZELCA е прах за концентрат за инфузионен разтвор.

ZEPZELCA 2 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Прахът има бял до почти бял цвят и се предлага в стъклен флакон от 20 ml с алуминиева обкатка, оцветена в бяло.

Всяка картонена опаковка съдържа по един флакон.

ZEPZELCA 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Прахът има бял до почти бял цвят и се предлага в стъклен флакон от 30 ml с алуминиева обкатка, оцветена в синьо.

Всяка картонена опаковка съдържа по един флакон.

Притежателна разрешението за употреба и производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба, приготвяне, работа и изхвърляне

Трябва да се спазват подходящи процедури за правилна работа и изхвърляне на цитотоксични лекарства.

Трябва да сте преминали обучение за правилните техники за реконституиране и разреждане на ZEPZELCA и трябва да носите защитно облекло, включително маска, очила и ръкавици по време на реконституирането и разреждането. При случаен контакт с кожата, очите или лигавиците трябва да се третира незабавно с обилно количество вода. Не трябва да работите с това лекарство, ако сте бременна.

Подготовка за интравенозна инфузия

ZEPZELCA трябва да се реконституира и да се разрежи допълнително преди инфузията (вж. също точка 3). Трябва да се използват подходящи асептични техники.

ZEPZELCA не трябва да се прилага като смес с други лекарства в същата инфузия, с изключение на разредителя. Не са наблюдавани несъвместимости между ZEPZELCA и полиолефиновите контейнери (полиетилен, полипропилен и смеси), PVC (несъдържащи DEHP), полиуретанови и полиолефинови инфузионни комплекти (полиетилен, полипропилен и полибутатиен), полиетерсулфонови линейни филтри с размери на порите 0,22 микрона и имплантируеми системи за венозен достъп с титаниеви и пластмасови смолисти портове и с полиуретанови или силиконови интравенозни катетри.

Инфузионни системи, съдържащи найлонови мембранни филтри, не трябва да се използват, когато реконституираният разтвор ZEPZELCA се разрежда с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор.

Указания за реконституиране

Инжектирайте 8 ml (за концентрация 4 mg) или 4 ml (за концентрация 2 mg) вода за инжекции във флакона.

За инжектиране на правилното количество вода за инжекции във флакона се използва спринцовка. Разклатете флакона до пълното разтваряне. Приготвеният реконституиран разтвор е бистър, безцветен или леко жълтеникав разтвор, на практика без видими частици.

Този реконституиран разтвор съдържа 0,5 mg/ml лурбинектедин, което изисква допълнително разреждане. Той е само за еднократна употреба.

Указания за разреждане

Изчислете необходимия обем, както следва:

$$\text{Обем (ml)} = \frac{\text{Зона на телесната повърхност (m}^2\text{)} \times \text{Индивидуална доза (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Изтеглете подходящото количество реконституиран разтвор от флакона.

Ако интравенозното приложение трябва да се извърши през централен венозен катетър, добавете реконституирания разтвор в инфузионен сак, съдържащ най-малко 100 ml разредител (натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор)

Ако не е възможен централен венозен достъп и трябва да се използва периферна венозна система, добавете реконституирания разтвор в инфузионен сак, съдържащ най-малко 250 ml разредител (натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за инфузионен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор).

Огледайте парентералния разтвор визуално за частици преди интравенозно приложение. След като инфузията се приготви, тя трябва да се приложи незабавно.

Стабилност при използване на разтворите

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване за 24 часа при 2 °C до 8 °C или 25 °C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C, освен ако реконституирането/разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия. Ако реконституирането/разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия, приготвеният, готов за приложение продукт може да се съхранява до 24 часа при +2 °C до +8 °C или +25 °C.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични лекарства.