

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZEPZELCA 2 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
ZEPZELCA 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ZEPZELCA 2 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 2 mg lurbinectedinu.

ZEPZELCA 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 4 mg lurbinectedinu.

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 0,5 mg lurbinectedinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát)

Bílý až téměř bílý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ZEPZELCA je v kombinaci s atezolizumabem indikován k udržovací léčbě dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic (ES-SCLC) v extenzivním stadiu, u nichž nedošlo k progresi onemocnění po první linii indukční léčby atezolizumabem, karboplatinou a etoposidem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem ZEPZELCA má zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi s používáním protinádorových přípravků.

Dávkování

Doporučená dávka lurbinectedinu je 3,2 mg/m² každých 21 dnů až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity při podávání v kombinaci s atezolizumabem.

Při podávání lurbinectedinu ve stejný den se atezolizumab má podat jako první (viz bod 5.1).

Doporučenou intravenózní nebo subkutánní dávku atezolizumabu a současně doporučení týkající se úpravy dávky z důvodu toxicity naleznete v informacích o přípravku pro atezolizumab.

Léčba přípravkem ZEPZELCA má být zahájena pouze tehdy, pokud je absolutní počet neutrofilů (ANC) nejméně $1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů nejméně $100 \times 10^9/l$.

Pokračování a odložení léčby

Pokud pacient splňuje všechna výše uvedená kritéria k pokračování léčby (kritéria k úpravě dávky přípravku ZEPZELCA při nežádoucích účincích jsou uvedena v tabulce 2), další léčebné cykly (tj. druhý nebo následující cyklus) budou podávány každých 21 dnů.

Pokud pacient po prvním cyklu nesplní požadavky k pokračování v léčbě první den kteréhokoli dalšího cyklu, léčba bude pozastavena až do náležitého zotavení, a to na dobu nejvýše 21 dnů po datu plánované léčby. Pokud k zotavení nedojde ani po 21denním odložení léčby, je třeba ji ukončit.

V případě vysazení atezolizumabu z důvodu závažného imunitně podmíněného nežádoucího účinku může léčba lurbinektedinem v monoterapii pokračovat při současné dávce. Pokud se imunitní toxicita i přes vysazení atezolizumabu objeví znovu, je třeba ukončit i léčbu lurbinektedinem.

Léčivé přípravky podávané před infuzí

Za účelem antiemetické profylaxe je před infuzí nutné podávat následující léčivé přípravky:

- kortikosteroidy (dexamethason 8 mg intravenózně nebo ekvivalent),
- antagonisté serotoninu (ondansetron 8 mg intravenózně nebo ekvivalent).

Léčivé přípravky podávané po infuzi

Ke snížení rizika závažné/febrilní neutropenie se doporučuje primární profylaxe faktorem stimulujícím kolonie granulocytů (G-CSF).

V případě potřeby může následná medikace zahrnovat podávání prodloužené antiemetické léčby po dobu dvou dnů:

- kortikosteroidy (dexamethason 4 mg perorálně nebo ekvivalent) nebo
- antagonisté serotoninu (ondansetron perorálně 8 mg nebo ekvivalent) nebo
- metoklopramid (intravenózně nebo perorálně 10 mg nebo ekvivalent každých osm hodin).

Úprava dávky z důvodu nežádoucích účinků

Doporučené snížení dávky z důvodu nežádoucích účinků je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1: Snížení dávky přípravku ZEPZELCA z důvodu nežádoucích účinků

Doporučená počáteční dávka	1. snížení dávky	2. snížení dávky	3. snížení dávky
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Vysazení
1,6 mg/m ² *	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Vysazení

* Harmonogram snížení dávky se vztahuje na dávku sníženou o 50 % (tj. 1,6 mg/m²) používanou v případech středně těžké poruchy funkce jater nebo při souběžném podávání se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A.

Doporučené úpravy dávky z důvodu nežádoucích účinků je uvedena v tabulce 2.

Tabulka 2: Kritéria pro úpravu dávky přípravku ZEPZELCA z důvodu nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava dávky
Neutropenie ^b (viz bod 4.4)	Stupeň 4 NEBO febrilní neutropenie kteréhokoli stupně NEBO souvislost s infekcí/sepsí kteréhokoli stupně	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku ZEPZELCA, dokud nedojde k dosažení stupně ≤ 1 a k vyřešení jakékoli související horečky/infekce/sepse, A • začnete znovu podávat přípravek ZEPZELCA ve snížené dávce.^b
Trombocytopenie (viz bod 4.4)	Stupeň 3 s krvácením NEBO stupně 4	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku ZEPZELCA, dokud počet trombocytů není $\geq 100 \times 10^9/l$, A • začnete znovu podávat přípravek ZEPZELCA ve snížené dávce.
Hepatotoxicita (viz bod 4.4) a další nežádoucí účinky	Stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku ZEPZELCA, dokud pacient nedosáhne stupně ≤ 1 (u AST a ALT ≤ 3 HHN), A • začnete znovu podávat přípravek ZEPZELCA ve stejné dávce.
	Stupeň ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku ZEPZELCA, dokud pacient nedosáhne stupně ≤ 1 (u AST a ALT ≤ 3 HHN), A • začnete znovu podávat přípravek ZEPZELCA ve snížené dávce.
Rhabdomyolýza	Stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku ZEPZELCA, dokud pacient nedosáhne stupně ≤ 1, A • začnete znovu podávat přípravek ZEPZELCA ve stejné dávce.
	Stupeň ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Přípravek ZEPZELCA trvale vysadíte.
Nehematologická toxicita	Stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku ZEPZELCA, dokud pacient nedosáhne stupně ≤ 1, A • začnete znovu podávat přípravek ZEPZELCA ve stejné dávce.
	Stupeň ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku ZEPZELCA, dokud pacient nedosáhne stupně ≤ 1, A • začnete znovu podávat přípravek ZEPZELCA ve snížené dávce.
Syndrom nádorového rozpadu	Stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku ZEPZELCA, dokud pacient nedosáhne stupně ≤ 1, A

		<ul style="list-style-type: none"> začněte znovu podávat přípravek ZEPZELCA ve stejné dávce.
	Stupeň ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Přípravek ZEPZELCA trvale vysaďte.
Kterýkoli nežádoucí účinek, který vyžaduje časté nebo delší (> 2 týdny) odložení dávky.	-	<ul style="list-style-type: none"> Snižte dávku přípravku ZEPZELCA nebo jej vysaďte.

^a Společná terminologická kritéria pro nežádoucí příhody podle Národního onkologického institutu (NCI CTCAE) verze 5.0

^b Pacienti s ojedinělou neutropenií stupně 4 (počet neutrofilů nižší než 500 buněk/mm³) a pacienti, kteří neužívali G-CSF jako primární profylaxi, mohou namísto snížení dávky lurbinektedinu užívat profylaxi G-CSF.

Úprava dávky při souběžném podávání se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A

Souběžnému podávání lurbinektedinu a silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A je třeba se vyhnout. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, dávka lurbinektedinu se musí snížit o 50 % schválené dávky (viz bod 4.5). V případě nežádoucích účinků při snížené počáteční dávce jsou povolena až dvě následná snížení dávky o 20 % (viz tabulka 1 v bodě 4.2).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutné provádět žádné úpravy dávky.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou (CrCL 60–89 ml/min.) nebo středně těžkou (CrCL 30–59 ml/min) poruchou funkce ledvin se žádná úprava dávky nedoporučuje.

Lurbinektedin nebyl hodnocen u dostatečného počtu pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL < 30 ml/min.) nebo v terminálním stádiu onemocnění ledvin, aby bylo možné odhadnout riziko, a proto se těmto pacientům nemá podávat (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Léčba lurbinektedinem se nedoporučuje u pacientů se zvýšenou hladinou AST nebo ALT (AST nebo ALT > 3 × HHN) vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem.

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (hladina celkového bilirubinu \leq HHN a AST > HHN nebo hladina celkového bilirubinu 1 až $\leq 1,5 \times$ HHN a jakákoli hladina AST) se úprava dávky nedoporučuje.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (hladina celkového bilirubinu > 1,5 až $\leq 3 \times$ HHN a jakákoli hladina AST) je doporučená dávka přípravku ZEPZELCA 1,6 mg/m² intravenózní infuzí po dobu 60 minut každých 21 dnů až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity (viz bod 5.2). Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater mají být sledováni z důvodu zvýšeného výskytu nežádoucích účinků. V případě nežádoucích účinků při snížené počáteční dávce jsou povolena až dvě následná snížení dávky o 20 % (viz tabulka 1 v bodě 4.2).

Je třeba se vyhnout podávání přípravku ZEPZELCA pacientům s těžkou poruchou funkce jater (hladina celkového bilirubinu > 3 × HHN). Pokud se podávání přípravku ZEPZELCA nelze vyhnout, je doporučená dávka 1,6 mg/m² intravenózní infuzí po dobu 60 minut každých 21 dnů až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity (viz bod 5.2). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater mají být sledováni z důvodu zvýšeného výskytu nežádoucích účinků. V případě nežádoucích účinků při snížené počáteční dávce jsou povolena až dvě následná snížení dávky o 20 % (viz tabulka 1 v bodě 4.2).

Pediatrická populace

Použití přípravku ZEPZELCA k léčbě SCLC u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek ZEPZELCA je určen pouze k intravenóznímu podání. Musí se podávat intravenózní infuzí po dobu jedné hodiny.

Opatření, která je nutno přijmout před manipulací s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek ZEPZELCA se před podáním rekonstituuje a poté dále naředí.

Za účelem snížení rizika extravazace (viz bod 4.4) a tromboflebitidy je třeba zvážit použití centrálního žilního katetru, zejména u pacientů s omezeným žilním přístupem.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

Přípravek ZEPZELCA může způsobit závažnou a život ohrožující myelosupresi, včetně febrilní neutropenie a sepse.

Přípravek ZEPZELCA se nemá podávat pacientům s výchozím počtem neutrofilů nižším než $1,5 \times 10^9/l$ a počtem trombocytů nižším než $100 \times 10^9/l$.

Kompletní krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů a trombocytů je třeba monitorovat na začátku léčby a před každým cyklem. Může být nutné upravit dávku (viz tabulka 2 v bodě 4.2).

V případě počtu neutrofilů nižšího než $500/mm^3$ nebo jakékoli hodnoty nižší než dolní hranice normálu ve spojení s infekcí/sepsí se doporučuje použití G-CSF.

Hepatotoxicita

U přípravku ZEPZELCA byly hlášeny zvýšené hladiny ALT a AST (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby přípravkem ZEPZELCA a pravidelně během léčby podle klinické indikace je třeba provést jaterní testy, včetně vyšetření hladin ALT, AST a bilirubinu. Může být nutné upravit dávku (viz tabulka 1 v bodě 4.2).

Extravazace vedoucí k nekróze tkáně

Může dojít k extravazaci přípravku ZEPZELCA s následným poškozením kůže a měkkých tkání, včetně nekrotizujících debridement (viz bod 4.8).

Ke snížení rizika extravazace je třeba zvážit použití centrálního žilního katetru, zejména u pacientů s omezeným žilním přístupem. Během infuze přípravku ZEPZELCA je třeba pacienty sledovat s ohledem na známky a příznaky extravazace.

Dojde-li k extravazaci, je nutné okamžitě ukončit infuzi, odstranit infuzní katetr a sledovat pacienta s ohledem na známky a příznaky nekrózy tkáně. Doba do vzniku nekrózy po extravazaci se může lišit. Ke zvládnutí známek a příznaků extravazace je nutné poskytnout podpurnou péči a podle potřeby konzultovat příslušného odborného lékaře. Následné infuze je třeba podávat v místě, které extravazací nebylo postiženo.

Rhabdomyolýza

U pacientů léčených přípravkem ZEPZELCA byla hlášena rhabdomyolýza (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby přípravkem ZEPZELCA a pravidelně během léčby podle klinické indikace je třeba monitorovat hodnoty kreatinfosfokinázy (CPK).

Pokud dojde k rhabdomyolýze, je nutné neprodleně zavést podpurná opatření dle indikace, jako jsou parenterální hydratace, alkalizace moči a dialýza. Na základě závažnosti je třeba léčbu přípravkem ZEPZELCA přerušit nebo snížit dávku přípravku [viz tabulka 2 v bodě 4.2].

Při souběžném podávání lurbinektedinu a léčivých přípravků se známou souvislostí s rhabdomyolýzou (např. statiny) je třeba postupovat opatrně, protože riziko rhabdomyolýzy se může zvýšit.

Syndrom nádorového rozpadu (TLS)

Při léčbě přípravkem ZEPZELCA byl hlášen syndrom nádorového rozpadu (TLS), který může být fatální. Zdravotnickým pracovníkům se doporučuje, aby pečlivě sledovali pacienty z hlediska TLS, zejména ty, kteří mají vysokou nádorovou zátěž. Mezi klíčová bezpečnostní opatření patří prevence dehydratace a zvládnání elektrolytové dysbalance. Pokud se rozvine TLS, je třeba jej neprodleně léčit a je třeba zvážit potřebu přerušit nebo ukončení léčby (viz bod 4.2).

Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A

Souběžnému podávání se silnými induktory CYP3A je třeba se vyhnout (viz bod 4.5).

Embryofetální toxicita

Při podávání těhotné ženě může lurbinektedin způsobit poškození plodu. U žen ve fertilním věku se před zahájením léčby doporučuje provedení těhotenského testu.

Pacientky ve fertilním věku musí během léčby a po dobu sedmi měsíců po poslední dávce používat vysoce účinnou antikoncepci.

Pacienti s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby a po dobu čtyř měsíců po poslední dávce používat kondom. Partnerky ve fertilním věku mají během stejného období používat vysoce účinnou antikoncepci (viz body 4.6 a 5.3).

Bezpečnostní opatření pro dané onemocnění – SCLC

Pacienti s výkonnostním stavem podle ECOG ≥ 2 , metastázami v centrálním nervovém systému (CNS) či autoimunitním onemocněním v anamnéze a pacienti, kteří během jednoho týdne před zařazením užívali systémové imunosupresivní léčivé přípravky, byli vyloučeni z hlavní studie SCLC (viz bod 5.1). Při absenci údajů se lurbinektedin v kombinaci s atezolizumabem má u těchto populací používat opatrně a po pečlivém zvážení potenciálního přínosu/rizika u každého jednotlivého pacienta.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A na lurbinektedin

Ve studii věnované lékovým interakcím (n = 8) s itrakonazolem, silným inhibitorem CYP3A4, se při souběžném podávání lurbinektedinu a itrakonazolu (celková denní dávka 200 mg po dobu 12 dnů, 4 dny před podáním lurbinektedinu až 8 dnů po něm) systémová expozice celkového lurbinektedinu zvýšila přibližně 2,7krát ($AUC_{0-\infty}$) a celková plazmatická clearance se snížila o 63 %.

Souběžnému podávání přípravku ZEPZELCA a silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A je třeba se vyhnout. Pokud se souběžnému podávání se silnými inhibitory CYP3A (např. ketokonazolem, itrakonazolem, posakonazolem, vorikonazolem, klarithromycinem, telithromycinem, lopinavirem, ritonavirem, sachinavirem, nelfinavirem, atazanavirem, indinavirem, boceprevirem, telaprevirem) nebo středně silnými inhibitory CYP3A (např. aprepitantem, ciprofloxacinem, erythromycinem, cyklosporinem, flukonazolem, diltiazemem, verapamilem) vyhnout nelze, dávka má se dávka přípravku ZEPZELCA snížit o 50 % schválené dávky (viz bod 4.2). V případě nežádoucích účinků při snížené počáteční dávce jsou povolena až dvě následná snížení dávky, každé o 20 % (viz tabulka 1 v bodě 4.2).

Účinek silných induktorů CYP3A na lurbinektedin

Ve studii věnované lékovým interakcím (n = 8) s bosentanem, středně silným induktorem CYP3A4, se při souběžném podávání lurbinektedinu a bosentanu (125 mg dvakrát denně po dobu pěti dnů) systémová expozice celkového lurbinektedinu snížila přibližně o 20 % ($AUC_{0-\infty}$) a celková plazmatická clearance se zvýšila o 25 %. Rozsah těchto změn tedy vylučuje klinicky významný účinek souběžného podávání středně silných induktorů CYP3A4 (např. bosentanu, cenobamatu, dabrafenibu, efavirenzu, etravirinu, lorlatinibu, pexidartinibu, fenobarbitalu, primidonu, sotorasibu) na expozici lurbinektedinu a není nutné provádět žádné úpravy dávky.

Souběžnému podávání silných induktorů CYP3A (např. karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifampicinu, rifabutin, rifapentinu, třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*)) a přípravku ZEPZELCA je třeba se vyhnout. Je třeba zvážit alternativní látky s menší indukcí CYP3A (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

U žen ve fertilním věku se před zahájením léčby lurbinektedinem doporučuje provedení těhotenského testu.

Pacientky ve fertilním věku musí během léčby a po dobu sedmi měsíců po poslední dávce používat vysoce účinnou antikoncepci.

Pacienti s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby a po dobu čtyř měsíců po poslední dávce používat kondom. Partnerky ve fertilním věku musí používat vysoce účinnou antikoncepci po stejné období (viz body 4.4 a 5.3).

Těhotenství

Údaje o podávání lurbinektedinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly závažnou embryofetální vývojovou toxicitu (viz bod 5.3).

Lurbinektedin se nemá v těhotenství podávat, pokud to klinický stav ženy nevyžaduje.

Těhotné nebo netěhotné ženy ve fertilním věku je nutné poučit o možném riziku pro plod. Pokud se přípravek ZEPZELCA podává během těhotenství nebo pokud pacientka během jeho podávání otěhotní, je třeba ji informovat o možném riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se lurbinektedin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Lurbinektedin je v období kojení kontraindikován.

Fertilita

Ačkoli nebyly provedeny žádné specifické studie fertility s lurbinektedinem a ve studiích toxicity nebyly pozorovány žádné jasné signály toxicity pro reprodukční orgány, je vzhledem k povaze sloučeniny (cytotoxické a mutagenní) pravděpodobné, že ovlivní reprodukční kapacitu.

Před léčbou lurbinektedinem je z důvodu možnosti ireverzibilní infertility v jejím důsledku nutné zvážit radu ohledně konzervace vajíček nebo spermatu. Pacientům, kteří po léčbě chtějí mít děti, se také doporučuje genetické poradenství.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ZEPZELCA má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty, kteří pociťují únavu, závratě, vertigo a nauzeu, je třeba poučit, aby neřídili a neobsluhovali stroje, dokud příznaky nevyjmizí (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nauzea (37,6 %), únava* (34,3 %), anémie (33,9 %), trombocytopenie (27,7 %) a neutropenie (25,2 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3/4 byly neutropenie (12,4 %), trombocytopenie (11,2 %), anémie (9,5 %) a únava* (5,0 %).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 34,3 % pacientů léčených přípravkem ZEPZELCA s atezolizumabem. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly trombocytopenie (2,9 %), pneumonie (3,7 %), infekce dýchacích cest (2,5 %) a dyspnoe (2,1 %). Fatální nežádoucí účinky se vyskytly u 5 % pacientů léčených přípravkem ZEPZELCA s atezolizumabem, ve většině případů v důsledku pneumonie a jiných plicních infekcí.

U 5,8 % pacientů, kterým byl podáván přípravek ZEPZELCA v kombinaci s atezolizumabem, byla léčba přípravkem ZEPZELCA z důvodu nežádoucích účinků trvale vysazena. Nejčastějším nežádoucím účinkem vyžadujícím trvalé vysazení přípravku ZEPZELCA byla neutropenie (1,7 %).

U 28,9 % pacientů, kterým byl podáván přípravek ZEPZELCA s atezolizumabem se vyskytly nežádoucí účinky, které vedly k přerušení podávání přípravku ZEPZELCA; nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušení jeho podávání byly neutropenie (5,4 %), anémie (5,0 %), únava* (4,6 %) a trombocytopenie (3,3 %).

U 16,1 % pacientů, kterým byl podáván přípravek ZEPZELCA s atezolizumabem, došlo ke snížení dávky přípravku ZEPZELCA v důsledku nežádoucího účinku. Nejčastější nežádoucí účinky vyžadující snížení dávky u pacientů, kterým byl podáván přípravek ZEPZELCA s atezolizumabem, zahrnovaly trombocytopenii (4,1 %), únavu* (3,3 %), nauzeu (2,1 %) a zvracení (2,1 %).

* Preferované sloučené termíny viz poznámka pod čarou v tabulce 3.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené v klinické studii IMforte podle třídy orgánových systémů MedDRA a podle frekvence výskytu.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je založena na frekvenci výskytu nežádoucích příhod ze všech příčin identifikovaných u 242 pacientů, kteří byli v klinické studii IMforte vystaveni působení lurbinektedinu v kombinaci s atezolizumabem, přičemž medián doby trvání léčby byl 4,4 měsíce (informace o hlavních charakteristikách účastníků této klinické studie viz bod 5.1). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny další nežádoucí účinky.

Frekvence výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů ji nelze určit). V každé skupině frekvencí výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3. Nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem ZEPZELCA v kombinaci s atezolizumabem

Kategorie frekvence výskytu (jakýkoli stupeň)	Nežádoucí účinek podle třídy orgánových systémů	Jakýkoli stupeň (%)	Stupeň ≥ 3 (%)
Infekce a infestace			
Časté	Pneumonie	5,4	3,3
	Infekce močových cest ^a	5,4	0,4
	Infekce	3,3	1,2
	Infekce kůže ^b	2,1	0,4
Méně časté	Sepse	0,4	0,4
Poruchy krve a lymfatického systému			
Velmi časté	Anémie	33,9	9,5
	Trombocytopenie	27,7	11,2
	Neutropenie	25,2	12,4
	Leukopenie	12,4	2,9
Časté	Lymfopenie	5,4	2,1
	Febrilní neutropenie	1,7	1,7
Méně časté	Pancytopenie	0,4	0,4
Endokrinní poruchy			
Časté	Hypotyreóza	7,9	0
Poruchy metabolismu a výživy			
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu	18,2	0,8
Časté	Hypomagnesemie	5,4	0,4
	Hypokalcemie	4,5	0,8
Velmi vzácné	Syndrom nádorového rozpadu ^c	frekvence není známo	-
Poruchy nervového systému			
Časté	Periferní neuropatie ^d	8,3	0,8
	Bolest hlavy	6,6	0
	Dysgeuzie	2,9	0
Cévní poruchy			
Časté	Flebitida	7,0	0
	Tromboflebitida	4,5	0,4
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Velmi časté	Dyspnoe	10,7	2,5
Časté	Kašel	9,9	0
	Pneumonitida	4,5	0,8
	Produktivní kašel	4,1	0
Gastrointestinální poruchy			

Kategorie frekvence výskytu (jakýkoli stupeň)	Nežádoucí účinek podle třídy orgánových systémů	Jakýkoli stupeň (%)	Stupeň ≥ 3 (%)
Velmi časté	Nauzea	37,6	2,9
	Průjem	15,7	0,4
	Zvracení	14,9	0,8
	Zácpa	12,8	0
Časté	Bolest břicha ^e	9,9	0,4
	Dyspepsie	4,5	0
	Stomatitida	2,5	0
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Časté	Pruritus	7,9	0,4
	Vyrážka	5,8	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Velmi časté	Muskuloskeletální bolest ^f	15,7	0,8
Časté	Artralgie	8,3	1,2
Vzácné	Rhabdomyolýza ^e	frekvence není známo	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Velmi časté	Únava ^g	34,3	5,0
Časté	Edém ^h	6,2	0,4
	Pyrexie	5,4	0
	Periferní otok	4,5	0,4
	Extravazace ⁱ	3,3	0
	Mukozitida	2,5	0
Vyšetření			
Časté	Zvýšení hladin aminotransferáz ^j	9,1	2,9
	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	5,4	0
	Zvýšení hladiny gama-glutamyltransferázy	3,3	0,8
	Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi	2,1	0,4
	Snížení tělesné hmotnosti	3,3	0
^a včetně infekce močových cest, cystitidy ^b včetně kožní infekce, flegmóny ^c frekvence není známo (z dostupných údajů nelze určit), hlášeno v po uvedení přípravku na trh (informace týkající se stupně nejsou k dispozici) ^d včetně hypestezie, periferní neuropatie, parestezie, periferní sensorické neuropatie ^e včetně diskomfortu v oblasti břicha, abdominální distenze, bolesti břicha, bolesti horní části břicha ^f včetně bolesti zad, muskuloskeletální bolesti na hrudi, muskuloskeletální bolesti, myalgie, bolesti krku, bolesti končetin ^g včetně astenie, únavy ^h včetně edému, periferního edému ⁱ v několika případech byla hlášena nekróza tkáně ^j včetně zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšení hladin aminotransferáz			

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie

Ve studii IMforte se neutropenie (všech stupňů) vyskytla u 25,2 % pacientů, neutropenie stupně 3/4 u 12,4 % pacientů, febrilní neutropenie u 1,7 % pacientů a sepse u 0,4 % pacientů. Medián doby do prvního výskytu neutropenie* (všech stupňů) byl 10 dnů (v rozmezí 7–29 dnů). Medián doby jejího trvání byl 11 dnů (v rozmezí 1–196 dnů). Neutropenie* vedla ke snížení dávky nebo přerušení

podávání přípravku u 1,7 % pacientů, resp. 5,4 % pacientů. Léčba byla trvale vysazena u 1,7 % pacientů.

Hepatotoxicita

Ve studii IMforte bylo zvýšení hladiny ALT hlášeno u 6,6 % pacientů (2,5 % \geq stupně 3), zatímco zvýšení hladiny AST bylo hlášeno u 7,0 % pacientů (1,2 % \geq stupně 3). Medián doby do prvního zvýšení hladiny ALT (všech stupňů) byl 7 dnů (v rozmezí 3–22 dnů). Medián doby trvání byl 17 dnů (v rozmezí 7–21 dnů). Zvýšení hladiny ALT vedlo ke snížení dávky nebo přerušení podávání přípravku u 0,4 % pacientů. Medián doby do prvního zvýšení hladiny AST (všech stupňů) byl 4 dnů (v rozmezí 3–8 dnů). Medián doby trvání byl 9 dnů (v rozmezí 6–21 dnů). Zvýšení hladiny AST vedlo ke snížení dávky u 0,8 % pacientů.

Rhabdomyolýza

Při podávání přípravku ZEPZELCA po uvedení na trh byly hlášeny případy rhabdomyolýzy. Nebyly hlášeny žádné fatální případy.

Extravazace

Při podávání přípravku ZEPZELCA po uvedení na trh byly hlášeny méně časté případy extravazace s lokálním podrážděním. V několika případech byla hlášena nekróza tkáně vyžadující debridement.

Syndrom nádorového rozpadu

Při podávání přípravku ZEPZELCA po uvedení na trh byly hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Při podezření na předávkování je třeba pacienta pečlivě sledovat s ohledem na myelosupresi a hladiny jaterních enzymů a podle potřeby zahájit podpůrnou léčbu.

Při předávkování lurbinectedinem neexistuje žádné známé antidotum.

Neočekává se, že by hemodialýza zvýšila eliminaci lurbinectedinu, protože lurbinectedin se silně váže na plazmatické proteiny (99 %) a jeho renální exkrece je zanedbatelná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XX69

Mechanismus účinku

Lurbinectedin inhibuje onkogenní transkripční proces (i) prostřednictvím své vazby na sekvence DNA bohaté na CG, které se nacházejí v promotorech genů kódujících protein, (ii) evikcí onkogenních transkripčních faktorů z jejich vazebných míst a (iii) blokováním prodlužování RNA polymerázy II

a její specifickou degradací ubiquitin-proteazomovým systémem, přičemž všechny tyto procesy vedou k následnému zastavení buněčného cyklu a apoptóze nádorových buněk.

Lurbinektedin potlačuje expresi genů souvisejících se zánětem a motilitou při netoxických nanomolárních koncentracích *in vitro* a zároveň inhibuje migraci a adhezi buněk. Při vyšších koncentracích indukuje apoptózu v monocytech a makrofázích aktivací kaspázy-8. *In vivo* (myší modely), protinádorové dávkování (0,18–0,20 mg/kg) omezuje růst nádoru, snižuje specifické populace imunitních buněk a snižuje vaskularitu nádoru.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyzologie srdce

Potenciál prodloužení intervalu QTc lurbinektedinem byl hodnocen u 39 pacientů s pokročilým karcinomem. Při podávání lurbinektedinu v dávce 3,2 mg/m² každých 21 dnů nebyly zjištěny významné účinky (> 10 ms) na interval QTc.

Klinická účinnost a bezpečnost

Malobuněčný karcinom plic v extenzivním stádiu

Účinnost udržovací léčby přípravkem ZEPZELCA v kombinaci s atezolizumabem byla zkoumána u 483 pacientů s ES-SCLC v první linii v rámci randomizované multicentrické otevřené studie IMforte. Pacienti byli způsobilí k randomizaci, pokud dosáhli CR, PR nebo SD podle kritérií RECIST v1.1, a to na základě radiografického vyšetření provedeného během 28 dnů před randomizací po dokončení čtyř cyklů indukční léčby atezolizumabem, karboplatinou a etoposidem a pokud měli výkonnostní stav podle ECOG 0 nebo 1. Způsobilí pacienti byli v poměru 1:1 randomizováni do ramen s udržovací léčbou lurbinektedinem s atezolizumabem, nebo samotným atezolizumabem. Pokud nebyla kontraindikována, byla pacientům zařazeným do ramene s lurbinektedinem a atezolizumabem podána primární profylaxe G-CSF. Ze studie byli vyloučeni pacienti s metastázami v CNS či autoimunitním onemocněním v anamnéze a pacienti, kterým během jednoho týdne před zařazením byly podávány systémová imunosupresiva. Randomizace byla stratifikována na základě výkonnostního stavu podle ECOG (0 vs. 1), laktátdehydrogenázy (LDH) (\leq HHN vs. $>$ HHN), přítomnosti jaterních metastáz při zařazení do studie (ano vs. ne) a absolvování předchozího profylaktického ozařování v oblasti hlavy (ano vs. ne).

Pacienti byli randomizováni do jednoho ze dvou následujících léčebných ramen:

- rameno s přípravkem ZEPZELCA v dávce 3,2 mg/m² intravenózně a atezolizumabem v dávce 1 200 mg intravenózně jednou za tři týdny až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity nebo
- rameno s atezolizumabem v dávce 1 200 mg intravenózně jednou za tři týdny až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity

Primárními cílovými parametry účinnosti byly celkové přežití (OS) a přežití bez progresu (PFS) hodnocené nezávislým hodnotícím pracovištěm (IRF) podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST) v1.1 v randomizované populaci (viz tabulka 5).

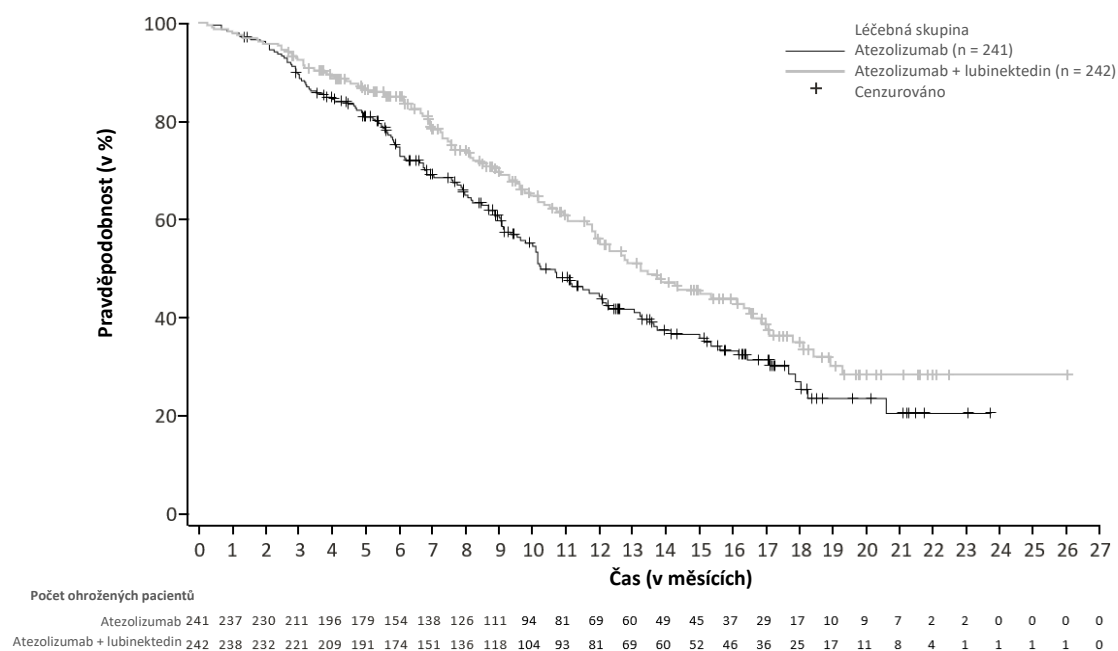
Celkem bylo randomizováno 483 pacientů: 242 do ramene s přípravkem ZEPZELCA a atezolizumabem a 241 do ramene s atezolizumabem. Medián věku byl 66 let (v rozmezí 35 až 85 let, 13 % \geq 75 let). Většina pacientů byli běloši (81,6 %); 12,8 % Asijci; 6,6 % Hispánci a < 1 % černoši nebo Afroameričané. Většina pacientů byli muži (62,5 %) a 97,5 % byli stávající nebo bývalí kuřáci. Výchozí výkonnostní stav podle ECOG byl 0 (42,9 %) nebo 1 (57,1 %).

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 5 a na obrázcích 1 a 2.

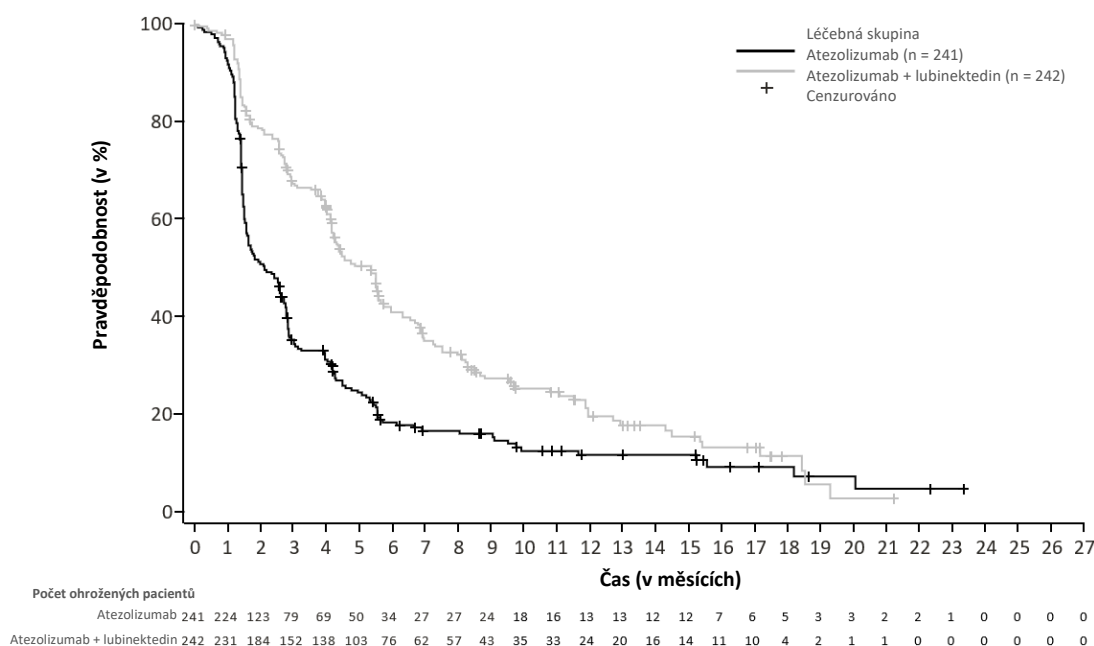
Tabulka 4: Výsledky účinnosti z klinického hodnocení IMforte

	lurbinektedin s atezolizumabem n = 242	atezolizumab n = 241
Celkové přežití¹		
Úmrtí (%)	113 (46,7 %)	136 (56,4 %)
Medián, v měsících (95% IS)	13,2 (11,9; 16,4)	10,6 (9,5; 12,2)
Poměr rizik ² (95% IS)	0,73 (0,57; 0,95)	
p-hodnota ^{3, 6}	0,0174	
Přežití bez progres^{1, 4, 5}		
Počet příhod (%)	174 (71,9 %)	202 (83,8 %)
Medián, v měsících (95% IS)	5,4 (4,2; 5,8)	2,1 (1,6; 2,7)
Poměr rizik ² (95% IS)	0,54 (0,43; 0,67)	
p-hodnota ^{3, 7}	< 0,0001	
Datum uzávěrky: 29. července 2024		
¹ Měřeno od okamžiku randomizace		
² Stratifikováno na základě výkonostního stavu podle ECOG, hladiny LDH, přítomnosti jaterních metastáz a absolvování předchozího profylaktického ozařování v oblasti hlavy		
³ Na základě stratifikovaného log-rank testu		
⁴ Stanoveno IRF		
⁵ Podle kritérií RECIST v1.1		
⁶ Ve srovnání s alokovanou hodnotou alfa 0,0313 (oboustranná) pro tuto předběžnou analýzu OS		
⁷ Ve srovnání s alokovanou hodnotou alfa 0,001 (oboustranná) pro tuto závěrečnou analýzu PFS		
IS = interval spolehlivosti		

Obrázek 1: Kaplanův-Meierův graf celkového přežití v klinickém hodnocení IMforte



Obrázek 2: Kaplanův-Meierův graf přežití bez progresce podle hodnocení IRF v klinickém hodnocení IMforte



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ZEPZELCA u všech podskupin pediatrické populace v indikaci léčba SCLC (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po dávce lurbinectedinu 3,2 mg/m² podané intravenózní infuzí trvající jednu hodinu byly geometrické průměry celkové plazmatické C_{max} a AUC_∞ 107 µg/l, resp. 551 µg*h/l. Při opakovaném podávání každých 21 dnů není pozorována žádná kumulace lurbinectedinu v plazmě.

Distribuce

Typický distribuční objem lurbinectedinu v ustáleném stavu je 504 l. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 99%, a to jak na albumin, tak na alfa-1-kyselý glykoprotein, s vypočteným poměrem rozdělení krve a plazmy 0,68.

Biotransformace

Studie in vitro

Studie *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy a superzomy naznačují, že CYP3A4 je hlavní enzym CYP zodpovědný za jaterní metabolismus lurbinectedinu.

Enzymy cytochromu P450 (CYP): Lurbinectedin není inhibítozem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A4. Lurbinectedin není induktorem CYP1A2 ani CYP3A4. Potenciál lurbinectedinu k indukci CYP2B6 není znám.

Transportní systémy: Lurbinectedin je substrátem MDR1 (P-gp), nikoli však substrátem OATB1P1, OATP1B3, OCT1 ani MATE1. *In vitro* prokázal lurbinectedin inhibiční potenciál vůči MDR1, OATP1B1, OATP1B3 a OCT1, nicméně tato zjištění nejsou považována za klinicky relevantní. Lurbinectedin není inhibítozem BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 ani OCT2.

Eliminace

Terminální poločas lurbinektedinu je 51 hodin. Celková plazmatická clearance lurbinektedinu je 11 l/h.

Hlavní cestou vylučování radioaktivity související s lurbinektedinem byla stolice (89 % dávky), přičemž ve stolici byla zjištěna pouze stopová množství nezměněného lurbinektedinu (< 0,2 % dávky). Vylučování močí představovalo vedlejší cestu vylučování (6 % dávky), a to především ve formě nezměněné sloučeniny (1 % dávky) a jednoho metabolitu (až 1 % dávky).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika lurbinektedinu je v rozmezí dávek 0,02–6,9 mg/m² lineární.

Zvláštní populace

Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že tělesná hmotnost (v rozmezí 39–154 kg), věk (v rozmezí 18–85 let) a pohlaví nemají klinicky významný vliv na systémovou expozici lurbinektedinu.

Porucha funkce jater

Byla provedena studie věnovaná hodnocení vlivu různých stupňů poruchy funkce jater na lurbinektedin u pacientů s pokročilými solidními nádory. Pacienti byli podle kritérií pracovní skupiny pro prevenci orgánové dysfunkce Národního onkologického ústavu (NCI-ODWG) klasifikováni jako pacienti s normální funkcí nebo lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin \leq HHN a AST $>$ HHN nebo celkový bilirubin $>$ 1 až $\leq 1,5 \times$ HHN a AST = jakákoli hladina), se středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $>$ 1,5 až $\leq 3 \times$ HHN a AST = jakákoli hladina) nebo těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $>$ 3 \times HHN). Pacienti s normální funkcí jater a lehkou poruchou funkce dostávali lurbinektedin v dávce 3,2 mg/m² a pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater dostávali lurbinektedin v dávce 1,6 mg/m². Mezi jednotlivými kohortami nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly ve farmakokinetice celkového lurbinektedinu. Ve srovnání s pacienty s lehkou poruchou funkce jater byl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (poměr: 5,95, 90% IS: 2,54–13,98) a středně těžkou poruchou funkce jater (poměr: 8,65, 90% IS: 3,94–19,01) pozorován statisticky významně vyšší poměr MI AUC metabolitu k AUC mateřské látky (MPR) normalizovaný podle dávky. Mezi jednotlivými stupni poruchy funkce jater nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly v M4 MPR.

Na základě populační farmakokinetické analýzy nebyl u 125 pacientů s lehkou poruchou funkce jater, kteří dostávali lurbinektedin v dávce 3,2 mg/m² každých 21 dní, pozorován žádný zjevný rozdíl ve farmakokinetice ve srovnání se 625 pacienty s normální jaterní funkcí.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné studie lurbinektedinu u pacientů s poruchou funkce ledvin. Na základě populačních farmakokinetických analýz nebyl pozorován žádný zjevný farmakokinetický rozdíl u 165 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (CrCl 60–89 ml/min.), 73 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl 30–59 ml/min.) a jednoho pacienta s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl 26 ml/min.), kteří užívali lurbinektedin 3,2 mg/m² každých 21 dnů, ve srovnání se 166 pacienty s normální funkcí ledvin. Farmakokinetické charakteristiky lurbinektedinu u pacientů s CrCl $<$ 30 ml/min. ani u pacientů na dialýze nejsou známy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie

Primární cíl toxicity identifikovaný u neklinických druhů (potkani, psi a nehunánní primáti) byl charakterizován závažnou, reverzibilní a nekumulativní atrofií kostní dřevě, která byla spojena s leukopenií závislou na dávce, stejně jako s trombocytopenií a anemií. U zvířat léčených lurbinektedinem se navíc vyskytly abnormality jater (mnohočetné tmavé oblasti nebo zvětšení jater, zvýšené markery jaterních funkcí, poškození žlučovýchodů s nekrózou a/nebo edémem a hepatocelulární degenerace/apoptóza a periportální hepatocytární hypertrofie). Další nálezy byly lokalizovány v gastrointestinálním traktu (slizniční atrofie), ledvinách (degenerace kortikálních tubulů a vakuolizace), srdci (fokální, lehká až středně závažná degenerace a/nebo nekróza myokardu) a v místě vpichu (perivaskulární/vaskulární zánětlivé reakce). U většiny těchto změn bylo po ukončení podávání přípravku zaznamenáno úplné zotavení.

Genotoxicita

Pozitivní výsledky genotoxicity byly získány *in vitro* u savčích buněčných linií vykazujících toxicitu závislou na dávce ve všech testovaných koncentracích (v rozmezí od 48 do 0,188 ng/ml). U lurbinektedinu jako antineoplastického činidla interagujícího s DNA se očekávají pozitivní nálezy genotoxicity (viz bod 4.6).

Kancerogenní potenciál

Nebyly provedeny žádné testy kancerogenity s lurbinektedinem.

Reprodukce a vývoj

Lurbinektedinem indukovaná maternální toxicita při jednorázové dávce MTD 0,6 mg/m² podané 10. den po *koitu* a závažná embryotoxicita, která vede ke 100% letalitě embryí (viz body 4.4 a 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza
Kyselina mléčná
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

ZEPZELCA 2 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

18 měsíců

ZEPZELCA 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

5 let

Rekonstituovaný a naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C nebo 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou odpovědností uživatele a za běžných okolností nemá být doba uchovávání při teplotě 2 °C – 8 °C delší než 24 hodin, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Pokud rekonstituce/ředění proběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek, lze přípravek určený k podání uchovávat při teplotě 2 °C – 8 °C nebo 25 °C až 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

ZEPZELCA 2 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

20ml injekční lahvička (z čirého skla třídy 1) se zátkou (z butylové pryže) a bílým uzávěrem (z hliníku), obsahující 2 mg lurbinektedinu

Velikost balení: 1 injekční lahvička

ZEPZELCA 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

30ml injekční lahvička (z čirého skla třídy 1) se zátkou (z butylové pryže) a modrým uzávěrem (z hliníku), obsahující 4 mg lurbinektedinu

Velikost balení: jedna injekční lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Je nutné dodržovat příslušné postupy pro správnou manipulaci s cytotoxickými léčivými přípravky a jejich likvidaci. Je třeba absolvovat školení týkající se správných technik rekonstituce a ředění přípravku ZEPZELCA a během rekonstituce a ředění je třeba nosit ochranný oděv, včetně masky, brýlí a rukavic. Při náhodném kontaktu s kůží, očima nebo sliznicemi je třeba postižené místo ihned opláchnout velkým množstvím vody. S tímto přípravkem nesmí pracovat těhotné ženy.

Infuzní roztok má být připraven za aseptických podmínek, a to následujícím způsobem:

- Do injekční lahvičky vstříkněte 8 ml (k dosažení dávky 4 mg) nebo 4 ml (k dosažení dávky 2 mg) vody pro injekci, čímž vznikne roztok lurbinektedinu o koncentraci 0,5 mg/ml. Lahvičku protřepávejte, dokud se přípravek zcela nerozpustí. Rekonstituovaný roztok je čirý, bezbarvý nebo mírně nažloutlý, v podstatě bez viditelných částic. Vizually zkontrolujte, zda roztok neobsahuje částice a nedošlo ke změně barvy.
- Požadovaný objem rekonstituovaného roztoku se vypočítá následujícím způsobem:
$$\text{objem (ml)} = \frac{\text{plocha povrchu těla (m}^2\text{)} \times \text{individuální dávka (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$
- K podávání centrálním žilním katetrem se odebere odpovídající množství rekonstituovaného roztoku z injekční lahvičky a přidá se do infuzní nádoby obsahující nejméně 100 ml ředícího

roztoku – infuzního roztoku chloridu sodného v koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo infuzního roztoku glukózy v koncentraci 50 mg/ml (5%).

- K podávání periferním žilním katetrem se natáhne odpovídající množství rekonstituovaného roztoku z injekční lahvičky a přidejte jej do infuzní nádoby obsahující nejméně 250 ml ředícího roztoku – infuzního roztoku chloridu sodného v koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo infuzního roztoku glukózy v koncentraci 50 mg/ml (5%).

S naředěným roztokem přípravku ZEPZELCA jsou kompatibilní následující materiály:

- polyolefinové nádoby (polyethylen, polypropylen a směsi)
- infuzní soupravy z PVC (bez DEHP), polyuretanu a polyolefinu (polyethylen, polypropylen a polybutadien)
- polyethersulfonové in-line filtry s velikostí pórů 0,22 mikronu
- implantovatelné systémy žilního přístupu s porty z titanu a syntetické pryskyřice a s polyuretanovými nebo silikonovými intravenózními katetry

Přípravek ZEPZELCA lze podávat s in-line filtrem nebo bez něj.

Pokud je rekonstituovaný roztok přípravku ZEPZELCA naředěn infuzním roztokem chloridu sodného v koncentraci 9 mg/ml (0,9%), nelze používat infuzní hadičky obsahující nylonové membránové filtry.

Lurbinektedin je cytotoxický léčivý přípravek. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA PŘÍPRAVKU ZEPZELCA 2 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ZEPZELCA 2 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
lurbinektedin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 2 mg lurbinektedinu.
Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 0,5 mg lurbinektedinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další složky: sacharóza, kyselina mléčná a hydroxid sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro intravenózní podání po rekonstituci a dalším naředění
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka: zacházejte s přípravkem opatrně.

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Podmínky uchovávání rekonstituovaných a naředěných roztoků jsou uvedeny v příbalové informaci.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2032/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA S PŘÍPRAVKEM ZEPZELCA 2 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ

ZEPZELCA 2 mg prášek pro koncentrát
lurbinektedin
i.v. podání po rekonstituci a naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

Cytotoxické
PharmaMar, S.A. (logo)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA PŘÍPRAVKU ZEPZELCA 4 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ZEPZELCA 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
lurbinektedin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 4 mg lurbinektedinu.
Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 0,5 mg lurbinektedinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další složky: sacharóza, kyselina mléčná a hydroxid sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro intravenózní podání po rekonstituci a dalším naředění
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka: zacházejte s přípravkem opatrně.

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Podmínky uchovávání rekonstituovaných a naředěných roztoků jsou uvedeny v příbalové informaci.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2032/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA S PŘÍPRAVKEM ZEPZELCA 4 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ

ZEPZELCA 4 mg prášek pro koncentrát
lurbinektedin
i.v. podání po rekonstituci a naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

Cytotoxické
PharmaMar, S.A. (logo)

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

ZEPZELCA 2 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok ZEPZELCA 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok lurbinektedin

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ZEPZELCA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ZEPZELCA používat
3. Jak se přípravek ZEPZELCA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ZEPZELCA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ZEPZELCA a k čemu se používá

Přípravek ZEPZELCA je protinádorový lék, který obsahuje léčivou látku lurbinectedin.

Přípravek ZEPZELCA se používá u dospělých pacientů k léčbě typu karcinomu plic nazývanému malobuněčný karcinom plic (SCLC), který se rozšířil v rámci plic nebo do jiných částí těla (pokročilé stadium SCLC). Přípravek se podává v kombinaci s atezolizumabem jako udržovací léčba u dospělých pacientů, u nichž nedošlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě atezolizumabem, karboplatinou a etoposidem (jinými protinádorovými léky).

Léčivá látka přípravku ZEPZELCA, lurbinectedin, působí tak, že se váže na genetický materiál (DNA) uvnitř nádorových buněk. Tím se poškozuje DNA a narušuje se růst a množení buněk, což vede k odumření nádorových buněk. Snižuje také aktivitu určitých imunitních buněk, které pomáhají nádorům růst.

Přípravek Zepzelca lze podávat v kombinaci s jiným protinádorovým lékem. Je důležité, abyste si rovněž přečetl(a) příbalové informace k jinému protinádorovému léku, který případně používáte. Máte-li jakékoli dotazy týkající se těchto léků, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ZEPZELCA používat

Nepoužívejte přípravek ZEPZELCA

- Jestliže jste alergický(á) na lurbinectedin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- Pokud kojíte.

Upozornění a opatření

Pokud máte problémy s játry, poradte se před použitím přípravku ZEPZELCA se svým lékařem.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude přípravek ZEPZELCA podán.

Snížení počtu krevních buněk

Přípravek ZEPZELCA může způsobit závažnou a život ohrožující myelosupresi (stav, při kterém kostní dřeň nedokáže vytvořit dostatek krvinek). To může vést k febrilní neutropenii (snížení počtu neutrofilů, což jsou bílé krvinky bojující proti infekcím, doprovázené horečkou) a ke snížení počtu krevních destiček, které pomáhají srážení krve. Lékař Vám před zahájením léčby přípravkem ZEPZELCA a před každým léčebným cyklem provede krevní testy za účelem kontroly krevního obrazu.

Informujte zdravotnického pracovníka, pokud se u Vás objeví známky infekce, například:

- horečka,
- zimnice,
- únava,
- bolest těla,
- kašel;

nebo známky nízkého počtu krevních destiček, jako jsou:

- modřiny,
- krvácení z dásní nebo nosu,
- krev v moči nebo stolici,
- řezné rány, které dlouho krváčí.

Problémy s játry

Přípravek ZEPZELCA může způsobit zvýšení hladin jaterních enzymů, což může být známkou problémů s játry. Lékař Vám před zahájením léčby přípravkem ZEPZELCA i v jejím průběhu provede krevní testy ke kontrole funkce jater.

Závažné svalové problémy (rhabdomyolýza).

Přípravek ZEPZELCA může způsobit poškození svalů, které zvyšuje hladinu enzymu v krvi zvaného kreatinfosfokináza (CPK). Pokud pocítíte silnou bolest nebo slabost svalů, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Lékař Vám bude před zahájením léčby přípravkem ZEPZELCA a pravidelně v jejím průběhu provádět krevní testy za účelem kontroly funkce jater.

Únik infuze z žíly (extravazace)

Pokud si všimnete, že infuze přípravku ZEPZELCA uniká z žíly během podávání, nebo pokud si kdykoli všimnete zarudnutí, otoku, svědění nebo nepříjemných pocitů v místě vpichu, vyhledejte lékařskou pomoc. Může vést k poškození a odumírání tkáňových buněk v okolí místa vpichu (nekróza tkáně, viz také bod 4), což může vyžadovat chirurgický výkon.

Syndrom nádorového rozpadu

Přípravek ZEPZELCA může způsobit příliš rychlý rozpad nádorových buněk. Když se mnoho buněk rozkládá najednou, uvolňují do krve látky, které mohou narušit normální rovnováhu těla. To může poškodit ledviny a způsobit život ohrožující problém, jako jsou abnormální srdeční rytmus a záchvaty křečí.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím ve věku od 0 do 18 let, protože u této populace není použití přípravku ZEPZELCA k léčbě SCLC relevantní.

Další léčivé přípravky a přípravek ZEPZELCA

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a rostlinných lécích.

Následující léky mohou snížit účinnost přípravku ZEPZELCA, protože snižují hladinu přípravku ZEPZELCA v těle:

- fenytoin, fenobarbital nebo karbamazepin (k léčbě záchvatů křečí),
- rifampicin, rifapentin a rifabutin (k léčbě tuberkulózy),
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*, rostlinný přípravek k léčbě deprese a špatné nálady).

Následující léky mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků přípravku ZEPZELCA, protože zvyšují hladinu přípravku ZEPZELCA v těle:

- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, flukonazol nebo vorikonazol (k léčbě plísňových infekcí),
- klarithromycin, erythromycin, telithromycin, ciprofloxacin (k léčbě bakteriálních infekcí),
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, atazanavir, boceprevir, telaprevir (k léčbě infekce HIV),
- aprepitant (lék používaný k prevenci pocitu na zvracení a zvracení),
- cyklosporin (lék používaný k potlačení imunitního systému těla),
- verapamil, diltiazem (k léčbě hypertenze),
- fluvoxamin (lék používaný k léčbě deprese).

Je-li to možné, je třeba se vyhnout souběžnému používání kteréhokoli z těchto léků s přípravkem ZEPZELCA.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek ZEPZELCA se nemá podávat během těhotenství.

Je to z toho důvodu, že studie na zvířatech prokázaly, že přípravek ZEPZELCA může poškodit nenarozené dítě. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Před zahájením léčby přípravkem ZEPZELCA musíte přestat kojit a nesmíte s kojením znovu začít, dokud lékař nepotvrdí, že je to bezpečné. Je to proto, že není známo, zda přípravek ZEPZELCA přechází do mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, je třeba před zahájením léčby přípravkem ZEPZELCA provést těhotenský test.

Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, musíte během léčby přípravkem ZEPZELCA a po dobu sedmi měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Pokud jste muž a Vaše partnerka by mohla otěhotnět, používejte během léčby přípravkem ZEPZELCA a po dobu čtyř měsíců po poslední dávce účinnou antikoncepci.

O vhodných metodách antikoncepce pro Vás a Vaši partnerku si promluvte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek ZEPZELCA může ovlivnit schopnost mít dítě, protože může poškodit buňky (má cytotoxický účinek) a může způsobovat genetické změny (má mutagenní účinek). Před zahájením léčby přípravkem ZEPZELCA se poraďte se svým lékařem o možnosti uchování vajíček nebo spermií.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby přípravkem ZEPZELCA můžete cítit únavu, závrať, vertigo (točení hlavy) a pocit na zvracení. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto nežádoucích účinků, neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné nástroje nebo stroje.

Přípravek ZEPZELCA obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek ZEPZELCA používá

Léčba přípravkem ZEPZELCA má být zahájena a sledována zdravotnickým pracovníkem v nemocnici nebo na klinice za asistence zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s používáním léků proti rakovině.

Dávka přípravku ZEPZELCA je založena na tělesném povrchu, který se vypočítá podle výšky a tělesné hmotnosti. Doporučená dávka je 3,2 mg/m² tělesného povrchu.

Přípravek ZEPZELCA se podává infuzí („kapačkou“) do žíly po dobu jedné hodiny. Aby se snížilo riziko úniku infuze z žíly (extravazace) a zánětu žil způsobujícího krevní sraženinu (tromboflebitida), má být tento přípravek podáván centrálním žilním katetrem (tenká ohebná hadička umístěná do velké žíly, obvykle na hrudi nebo krku, která umožňuje podávání léků přímo do krevního řečiště).

Podává se jednou za 21 dní. Před každou dávkou Vám lékař pečlivě zkontroluje krevní obraz, funkci jater a ledvin a hladinu železa. Na základě výsledků těchto vyšetření rozhodne o dalším postupu. Lékař může občas doporučit odložení dávky, aby zajistil, že dostanete nejvhodnější dávku tohoto léku. Léčba může pokračovat, dokud nedojde k progresi nádorového onemocnění pacienta nebo dokud se u něj nevyskytnou závažné nežádoucí účinky.

Přípravek ZEPZELCA má být podáván po atezolizumabu, pokud jsou oba léky podávány ve stejný den.

Pokud se u Vás objeví závažné nežádoucí účinky, může být léčba vysazena nebo trvale ukončena.

Před zahájením léčby přípravkem ZEPZELCA Vám bude podán další lék, například kortikosteroidy a antagonisté serotoninu, které sníží pocit na zvracení a zvracení. V případě potřeby lze v podávání těchto léků pokračovat i po léčbě přípravkem ZEPZELCA.

Po léčbě přípravkem ZEPZELCA Vám bude podán další lék, jako například faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) jako prevenci horečky související s nižším počtem bílých krvinek (neutropenie), než je obvyklé.

Pokud přestanete používat přípravek ZEPZELCA

Léčbu tímto přípravkem neukončujte, aniž byste to probral(a) se svým lékařem. Je to proto, že ukončení léčby může zastavit účinek léku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud si nejste jistý (á), co znamenají níže uvedené nežádoucí účinky, požádejte svého lékaře o vysvětlení.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, ihned informujte svého lékaře.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- potíže s dýcháním (dyspnoe).

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- nízké počty bílých krvinek doprovázené horečkou v důsledku infekce (febrilní neutropenie).
- únik infuze z žíly (extravazace) během podávání léku, způsobující zarudnutí, otok, svědění a nepříjemné pocity v místě podání infuze.

Může vést k poškození tkáně v okolí místa vpichu (nekróza tkáně), což může vyžadovat chirurgický výkon. Některé známky nebo příznaky extravazace nemusí být viditelné až několik hodin poté, co nastanou. Může dojít k tvorbě puchýřů či olupování a ztmavnutí kůže v místě vpichu. Je možné, že bude trvat několik dnů, než bude celý rozsah poškození tkáně viditelný.

- infekce plic (pneumonie) a kašel.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- otrava krve (sepsis).

Frekvence není známo (z dostupných údajů nelze určit):

- rozpad svalů často vedoucí k poškození ledvin (rhabdomyolýza).
- rychlá a masivní destrukce nádorových buněk, které uvolňují do krve látky, které mohou narušit normální rovnováhu těla. To může poškodit ledviny a způsobit život ohrožující problémy, jako jsou abnormální srdeční rytmy a záchvaty křečí (syndrom nádorového rozpadu).

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, poraďte se se svým lékařem

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- únava (vyčerpanost)
- nízké počty červených krvinek, což může způsobit únavu a bledou kůži (anémie)
- nízké počty krevních destiček, což může způsobit krvácení a modřiny (trombocytopenie)
- nízké počty neutrofilů, typu bílých krvinek, které bojují proti infekcím (neutropenie)
- nízké počty bílých krvinek (leukocytů),
- pocit na zvracení (nauzea),
- zvracení,
- průjem,
- zácpa,
- snížená chuť k jídlu,
- bolest svalů a kostí (muskuloskeletální bolest).

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- vysoké hladiny kreatininu v krvi, známka problémů s ledvinami,
- zvýšené hladiny jaterních enzymů (aminotransferáz a gamaglutamyltransferázy) v krvi, což naznačuje problémy s funkcí jater,
- zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi,
- infekce částí těla, které shromažďují a vylučují moč (infekce močových cest),
- nízké hladiny hormonu štítné žlázy (hypotyreóza), což může způsobit únavu, nárůst tělesné hmotnosti a změny kůže a vlasů,
- bolest kloubů (artralgie),
- poškození nervů v ruce a nohou, což může vést k bolesti nebo necitlivosti, pálení a mravenčení (periferní neuropatie),
- nízké počty bílých krvinek nazývaných lymfocyty (lymfopenie),

- nízké hladiny hořčíku v krvi (hypomagnesemie),
- nízké hladiny vápníku v krvi (hypokalcemie),
- bolest břicha,
- bolest hlavy,
- zánět žíly (flebitida),
- zánět žil, který způsobuje vznik krevní sraženiny a ucpaní jedné z žil způsobující zarudnutí, otok a bolest v místě (tromboflebitida),
- horečka (pyrexie),
- otok způsobená zadržováním tekutin (edém),
- periferní otok,
- vyrážka,
- svědění (pruritus),
- infekce,
- kožní infekce,
- poruchy chuti (dysgeuzie),
- bolest nebo pálení v oblasti žaludku, nadýmání, nadměrné říhání nebo pocit na zvracení (dyspepsie),
- zánět sliznice dutiny ústní (stomatitida),
- kašel nebo produktivní kašel (kašel s vykašláváním hlenu),
- zánět plic způsobující dušnost a kašel (pneumonitida),
- zánět sliznic a
- snížená tělesná hmotnost.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- nízké počty všech typů krvinek (pancytopenie).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ZEPZELCA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Informace o uchovávání rekonstituovaných a naředěných roztoků jsou uvedeny v části pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si po jeho rekonstituci nebo naředění všimnete viditelných částic.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky, kterým cytotoxické léčivé přípravky podléhají.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ZEPZELCA obsahuje

ZEPZELCA 2 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

- Léčivou látkou je lurbinektedin. Jedna injekční lahvička obsahuje 2 mg lurbinektedinu.
- Dalšími pomocnými látkami jsou sacharóza, kyselina mléčná a hydroxid sodný (viz bod 2).

ZEPZELCA 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

- Léčivou látkou je lurbinektedin. Jedna injekční lahvička obsahuje 4 mg lurbinektedinu.
- Dalšími pomocnými látkami jsou sacharóza, kyselina mléčná a hydroxid sodný (viz bod 2).

Jak přípravek ZEPZELCA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek ZEPZELCA je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

ZEPZELCA 2 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Prášek má bílou až téměř bílou barvu a dodává se ve skleněné injekční lahvičce o objemu 20 ml, s bílým hliníkovým uzávěrem.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

ZEPZELCA 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Prášek má bílou až téměř bílou barvu a dodává se ve skleněné injekční lahvičce o objemu 30 ml, s modrým hliníkovým uzávěrem.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Pharma Mar, S.A.

Avda. de los Reyes 1

Polígono Industrial La Mina

28770 Colmenar Viejo (Madrid)

Španělsko

Tel.: +34 91 846 60 00

Fax: +34 91 846 60 01

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v <{MM/RRRR}>.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokyny k použití a přípravě přípravku, zacházení s ním a jeho likvidaci

Je nutné dodržovat příslušné postupy pro správnou manipulaci s cytotoxickými léčivými přípravky a jejich likvidaci.

Je třeba abyste byl(a) proškolen(a) ohledně správných technik rekonstituce a ředění přípravku ZEPZELCA a během rekonstituce a ředění je třeba nosit ochranný oděv, včetně masky, brýlí a rukavic. Při náhodném kontaktu s kůží, očima nebo sliznicemi je třeba postižené místo ihned opláchnout velkým množstvím vody. Pokud jste těhotná, s tímto přípravkem pracovat nesmíte.

Příprava na intravenózní infuzi

Přípravek ZEPZELCA se před infuzí musí rekonstituovat a dále naředit (viz také bod 3) za použití odpovídajících aseptických podmínek.

Přípravek ZEPZELCA nesmí podávat ve stejné infuzi ve směsi s jinými léčivými přípravky s výjimkou ředícího roztoku. Nebyly pozorovány žádné inkompatibility mezi přípravkem ZEPZELCA a polyolefinovými obaly (polyethylen, polypropylen a směsi), infuzními soupravami z PVC (bez DEHP), polyuretanu a polyolefinu (polyethylen, polypropylen a polybutadien), polyethersulfonovými in-line filtry s velikostí pórů 0,22 mikronu a implantovatelnými systémy žilního přístupu s porty z titanu a syntetické pryskyřice a s polyuretanovými nebo silikonovými intravenózními katetry.

Pokud je rekonstituovaný roztok přípravku ZEPZELCA naředěn infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), nelze používat infuzní hadičky obsahující nylonové membránové filtry.

Pokyny k rekonstituci

Do injekční lahvičky vstříknete 8 ml (k dosažení dávky 4 mg) nebo 4 ml (k dosažení dávky 2 mg) vody pro injekci.

K vstříknutí správného množství vody pro injekci do injekční lahvičky se používá injekční stříkačka. Lahvičku protřepávejte, dokud se přípravek zcela nerozpustí. Výsledný rekonstituovaný roztok je čirý, bezbarvý nebo mírně nažloutlý, v podstatě bez viditelných částic.

Tento rekonstituovaný roztok obsahuje 0,5 mg/ml lurbinektedinu, což vyžaduje další ředění. Je určen pouze k jednorázovému použití.

Pokyny k ředění

Požadované množství roztoku vypočítejte následovně:

$$\text{objem (ml)} = \frac{\text{plocha povrchu těla (m}^2\text{)} \times \text{individuální dávka (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Z injekční lahvičky natáhněte příslušné množství rekonstituovaného roztoku.

Při intravenózním podávání centrálním žilním katetrem přidejte rekonstituovaný roztok do infuzního vaku obsahujícího nejméně 100 ml ředícího roztoku (infuzního roztoku chloridu sodného v koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo infuzního roztoku glukózy v koncentraci 50 mg/ml (5%)).

Pokud centrální žilní přístup není možný a je nutné použít periferní žilní katetr, přidejte rekonstituovaný roztok do infuzního vaku obsahujícího nejméně 250 ml ředícího roztoku (infuzní roztok chloridu sodného v koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo infuzní roztok glukózy v koncentraci 50 mg/ml (5%)).

Před intravenózním podáním vizuálně zkontrolujte, zda parenterální roztok neobsahuje částice. Jakmile je infuze připravena, je třeba ji ihned podat.

Stabilita roztoků po otevření

Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C nebo 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou odpovědností uživatele a za běžných okolností nemá být doba uchovávání při teplotě 2 °C – 8 °C delší než 24 hodin, pokud

rekonstituce/ředění neproběhlo v kontrolovaných a validovaných sterilních podmínkách. Pokud rekonstituce/ředění proběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek, lze přípravek určený k podání uchovávat při teplotě 2 °C – 8 °C nebo 25 °C uchovávat až 24 hodin.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky, kterým cytotoxické léčivé přípravky podléhají.