

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZEPZELCA 2 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
ZEPZELCA 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

ZEPZELCA 2 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder 2 mg lurbinectedin.

ZEPZELCA 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder 4 mg lurbinectedin.

Én ml rekonstitueret opløsning indeholder 0,5 mg lurbinectedin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Hvidt til råhvidt pulver

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ZEPZELCA, i kombination med atezolizumab, er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter i en fase med omfattende, småcellet lungekræft (ES-SCLC), hvis sygdom ikke har udviklet sig efter førstelinje induktionsbehandling med atezolizumab, carboplatin og etoposid.

4.2 Dosering og administration

ZEPZELCA-behandling bør indledes og overvåges af sundhedspersoner med erfaring i brug af kræftlægemidler.

Dosering

Den anbefalede dosis lurbinectedin er 3,2 mg/m² hver 21. dag, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, når det administreres i kombination med atezolizumab.

Ved administration af lurbinectedin samme dag skal atezolizumab administreres først (se pkt. 5.1).

For den anbefalede intravenøse eller subkutane dosis af atezolizumab samt for anbefalinger vedrørende dosisjustering på grund af toksicitet, henvises til deres ordinationsoplysninger.

Behandling med ZEPZELCA bør kun påbegyndes, hvis det absolutte neutrofilantal (ANC) er mindst $1,5 \times 10^9/l$, og trombocytallet er mindst $100 \times 10^9/l$.

Behandlingsfortsættelse og behandlingsforsinkelser

Yderligere behandlingscykluser (dvs. cyklus 2 eller efterfølgende) vil blive administreret hver 21. dag, hvis patienten opfylder alle de ovenfor anførte kriterier for behandlingsfortsættelse (se også tabel 2 for kriterier for dosismodifikation for ZEPZELCA bivirkninger).

Hvis en patient ikke opfylder kravene for behandlingsfortsættelse på dag 1 i en cyklus efter cyklus 1, vil behandlingen blive tilbageholdt, indtil han/hun er kommet sig på passende vis, i højst 21 dage efter behandlingens afslutningsdato. Hvis der ikke er nogen bedring efter en forsinkelse på 21 dage, skal behandlingen stoppes.

Hvis atezolizumab afbrydes på grund af en immunrelateret, alvorlig bivirkning, kan behandling med lurbinectedin fortsættes ved sin nuværende dosis som et enkelt lægemiddel. Hvis immuntoksiciteten opstår igen på trods af ophør af atezolizumab, skal behandling med lurbinectedin også seponeres.

Præinfusionslægemidler

Følgende præinfusionslægemidler skal indgives som antiemetisk profylakse:

- Kortikosteroider (intravenøs dexamethason 8 mg eller tilsvarende)
- Serotoninantagonister (intravenøs ondansetron 8 mg eller tilsvarende)

Lægemidler efter infusion

Primær profylakse med granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) anbefales for at reducere risikoen for alvorlig neutropeni/febril neutropeni.

Hvis det er nødvendigt, kan post-medicin omfatte administration af forlænget, antiemetisk behandling i 2 dage:

- Kortikosteroider (oral dexamethason 4 mg eller tilsvarende), eller
- Serotoninantagonister (oral ondansetron 8 mg eller tilsvarende) eller
- Metoclopramid (intravenøst eller oralt 10 mg eller tilsvarende hver 8. time)

Dosisjustering ved bivirkninger

De anbefalede dosisreduktioner for bivirkninger er anført i tabel 1.

Tabel 1: Dosisreduktion for ZEPZELCA ved bivirkninger

Anbefalet startdosis	1. dosisreduktion	2. dosisreduktion	3. dosisreduktion
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Stop
1,6 mg/m ² *	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Stop

*Dosisreduktionsplan gældende for den 50 % reducerede dosis (dvs. 1,6 mg/m²), der anvendes i tilfælde af moderat nedsat leverfunktion eller samtidig administration med stærke eller moderate CYP3A-hæmmere.

De anbefalede dosisjusteringer for bivirkninger er vist i tabel 2.

Tabel 2: Dosismodifikationskriterier for ZEPZELCA ved bivirkninger

Bivirkning	Sværhedsgrad ^a	Dosisændring
Neutropeni ^b (Se pkt. 4.4)	Grad 4 ELLER febril neutropeni af enhver grad ELLER forbundet med infektion/sepsis uanset grad	• Seponer ZEPZELCA indtil grad ≤ 1 og opklaring af eventuel associeret feber/infektion/sepsis, OG • Genoptag ZEPZELCA ved en reduceret dosis^b
Trombocytopeni (Se pkt. 4.4)	Grad 3 med blødning ELLER Grad 4	• Seponer ZEPZELCA, indtil trombocyt $\geq 100 \times 10^9/l$, OG • Genoptag ZEPZELCA ved reduceret dosis
Levertoksicitet (Se pkt. 4.4) og andre bivirkninger	Grad 2	• Seponer ZEPZELCA, indtil grad ≤ 1 (for AST og ALT indtil ≤ 3 ULN), OG • Genoptag ZEPZELCA ved samme dosis
	Sværhedsgrad ≥ 3	• Seponer ZEPZELCA indtil grad ≤ 1 (for AST og ALT indtil ≤ 3 ULN). OG • Genoptag ZEPZELCA ved reduceret dosis
Rabdomyolyse	Grad 2	• Seponer ZEPZELCA indtil grad ≤ 1, OG • Genoptag ZEPZELCA ved samme dosis
	Sværhedsgrad ≥ 3	• Seponer ZEPZELCA permanent
Ikke-hæmatologisk toksicitet	Grad 2	• Seponer ZEPZELCA indtil grad ≤ 1, OG • Genoptag ZEPZELCA ved samme dosis
	Sværhedsgrad ≥ 3	• Seponer ZEPZELCA indtil grad ≤ 1, OG • Genoptag ZEPZELCA ved reduceret dosis
Tumorlysesyndrom	Grad 2	• Seponer ZEPZELCA indtil grad ≤ 1, OG • Genoptag ZEPZELCA ved samme dosis
	Sværhedsgrad ≥ 3	• Seponer ZEPZELCA permanent
Enhver bivirkning, der kræver hyppige eller forlængede (> 2 uger) dosisforsinkelser	-	• Reducer dosis af ZEPZELCA, eller afbryd

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 5.0.

^b Patienter med isoleret grad 4 neutropeni (neutrofil tal mindre end 500 celler/mm^3), og som ikke havde modtaget G-CSF som primær profylakse, kan modtage G-CSF-profylakse i stedet for at gennemgå lurbinedetin dosisreduktion.

Dosisjustering ved samtidig administration med stærke eller moderate CYP3A-hæmmere

Samtidig administration af lurbinectedin med stærke eller moderate CYP3A-hæmmere bør undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal lurbinectedindosis reduceres med 50 % af den godkendte dosis (se pkt. 4.5). I tilfælde af bivirkninger med den reducerede startdosis er op til to efterfølgende dosisreduktioner med 20 % hver tilladt (se tabel 1 i pkt. 4.2).

Særlig population

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter i alderen ≥ 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Der anbefales ingen dosisjustering hos patienter med let (CrCL 60-89 ml/min) eller moderat (CrCL på 30-59 ml/min) nedsat nyrefunktion.

Lurbinectedin er ikke blevet evalueret hos et tilstrækkeligt antal patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL < 30 ml/min) eller nyresygdom i slutstadiet til at estimere risikoen. Det bør derfor ikke administreres til disse patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Behandling med lurbinectedin er ikke anbefalet hos patienter med forhøjet AST eller ALT (AST eller ALT $> 3 \times$ ULN) på grund af begrænset klinisk erfaring.

Der anbefales ingen dosisjustering for patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin $\leq$ ULN og AST $>$ ULN eller total bilirubin 1 til $\leq 1,5 \times$ ULN og enhver AST).

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin $> 1,5$ til $\leq 3 \times$ ULN og enhver AST) er den anbefalede dosis ZEPZELCA 1,6 mg/m² ved intravenøs infusion over 60 minutter hver 21. dag indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (se pkt. 5.2). Patienter med moderat nedsat leverfunktion skal overvåges for øgede bivirkninger. I tilfælde af bivirkninger med den reducerede startdosis er op til to efterfølgende dosisreduktioner med 20 % hver tilladt (se tabel 1 i pkt. 4.2).

Administration af ZEPZELCA hos patienter med svært nedsat leverfunktion (total bilirubin $> 3 \times$ ULN) bør undgås. Hvis administration af ZEPZELCA ikke kan undgås, er den anbefalede dosis 1,6 mg/m² ved intravenøs infusion over 60 minutter hver 21. dag, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (se pkt. 5.2). Patienter med svært nedsat leverfunktion skal overvåges for øgede bivirkninger. I tilfælde af bivirkninger med den reducerede startdosis er op til to efterfølgende dosisreduktioner med 20 % hver tilladt (se tabel 1 i pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende ZEPZELCA hos den pædiatriske population til behandling af SCLC.

Administration

ZEPZELCA er kun til intravenøs anvendelse. Det skal indgives ved intravenøs infusion over en periode på en time.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages, før håndtering og administration af lægemidlet

ZEPZELCA skal rekonstitueres og derefter fortyndes yderligere før administration.

Det bør overvejes at anvende et centralt venekateter for at reducere risikoen for ekstravasation (se pkt. 4.4) og tromboflebitis, især hos patienter med begrænset, venøs adgang.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Myelosuppression

ZEPZELCA kan forårsage alvorlig og livstruende myelosuppression, herunder febril neutropeni og sepsis.

ZEPZELCA bør ikke administreres til patienter med neutrofil tal ved baseline på mindre end $1,5 \times 10^9/l$ og trombocyt tal på mindre end $100 \times 10^9/l$.

Fuldt blodtal inklusive differentiale hvide blodlegemer og trombocyt tal skal monitoreres ved baseline og før hver cyklus. Dosisjusteringer kan være nødvendige (se tabel 2 i pkt. 4.2).

I tilfælde af neutrofil tal på mindre end $500/mm^3$ eller en værdi mindre end den nedre normalgrænse, der er forbundet med infektion/sepsis, anbefales brugen af G-CSF.

Levertoksicitet

Der er rapporteret om stigninger i ALT og AST med ZEPZELCA (se pkt. 4.8).

Leverprøver, herunder ALT, AST og bilirubin, skal monitoreres inden påbegyndelse af ZEPZELCA og periodisk under behandling som klinisk indiceret. Dosisjusteringer kan være nødvendige (se tabel 1 i pkt. 4.2).

Ekstravasation, der resulterer i vævsnekrose

Ekstravasation af ZEPZELCA, som resulterer i hud- og bløddelsskade, herunder nekrose, der kræver debridering, kan forekomme (se pkt. 4.8).

Det bør overvejes at anvende et centralt venekateter for at reducere risikoen for ekstravasation, især hos patienter med begrænset, venøs adgang. Patienter skal overvåges for tegn og symptomer på ekstravasation under infusionen med ZEPZELCA.

Hvis der forekommer ekstravasation, skal infusionen straks afbrydes, infusionskateteret skal fjernes, og patienten skal overvåges for tegn og symptomer på vævsnekrose. Tiden til debut af nekrose efter ekstravasation kan variere. Understøttende behandling skal administreres, og en passende medicinsk specialist bør konsulteres efter behov for at håndtere tegn og symptomer på ekstravasation. Efterfølgende infusioner skal administreres på et sted, der ikke var påvirket af ekstravasation.

Rabdomyolyse

Rabdomyolyse er blevet rapporteret hos patienter behandlet med ZEPZELCA (se pkt. 4.8).

Kreatinfosfokinase (CPK) skal monitoreres inden påbegyndelse af ZEPZELCA og periodisk under behandling som klinisk indiceret.

Hvis der forekommer rabdomyolyse, skal der straks etableres understøttende foranstaltninger såsom parenteral hydrering, alkalisering af urinen og dialyse, som indiceret. Baseret på sværhedsgraden skal ZEPZELCA-behandling tilbageholdes, eller dosen skal reduceres [se tabel 2 i pkt. 4.2].

Der skal udvises forsigtighed, hvis lægemidler med kendt tilknytning til rabdomyolyse (f.eks. statiner) administreres samtidig med lurbinectedin, da risikoen for rabdomyolyse kan øges.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Tumorlysesyndrom (TLS), som kan være dødelig, er blevet rapporteret med behandling med ZEPZELCA. Sundhedspersoner rådes til nøje at overvåge patienter for TLS, især patienter med en høj tumorbyrde. Vigtige forholdsregler omfatter forebyggelse af dehydrering og håndtering af elektrolytforstyrrelser. Hvis der opstår TLS, skal det behandles øjeblikkeligt, og det potentielle behov for afbrydelse eller ophør af behandling bør overvejes (se pkt. 4.2).

Samtidig administration med stærke CYP3A-inducere

Samtidig administration af stærke CYP3A-inducere bør undgås (se pkt. 4.5).

Embryo-føtal toksicitet

Lurbinectedin kan forårsage fosterskader, når det gives til en gravid kvinde. Graviditetstestning anbefales hos kvinder i den fertile alder, inden behandlingen påbegyndes.

Kvindelige patienter i den fertile alder skal bruge højeffektiv prævention under behandling og i 7 måneder efter den sidste dosis.

Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal bruge kondom under behandlingen og i 4 måneder efter den sidste dosis. Kvindelige partnere i den fertile alder skal bruge højeffektiv prævention i samme periode (se pkt. 4.6 og 5.3).

Sygdomsspecifikke forholdsregler – SCLC

Patienter med ECOG performancestatus ≥ 2 , metastaser i centralnervesystemet (CNS), en anamnese med autoimmun sygdom eller administration af systemiske immunsuppressive lægemidler inden for 1 uge før tilmelding blev ekskluderet i det pivotale forsøg vedrørende SCLC (se pkt. 5.1). I mangel af data bør lurbinectedin i kombination med atezolizumab anvendes med forsigtighed i disse populationer efter nøje overvejelse af den potentielle fordel/risiko på individuel basis.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Effekt af stærke eller moderate CYP3A-hæmmere på lurbinectedin

I en dedikeret undersøgelse af lægemiddelinteraktion (n=8) med itraconazol, en stærk CYP3A4-hæmmer, blev systemisk eksponering af total lurbinectedin øget med ca. 2,7 gange ($AUC_{0-\infty}$) og total plasmaclearance blev reduceret med 63 %, når lurbinectedin blev administreret samtidig med itraconazol (samlet daglig dosis på 200 mg i løbet af 12 dage, 4 dage før op til 8 dage efter administration af lurbinectedin).

Samtidig administration af ZEPZELCA med stærke eller moderate CYP3A-hæmmere bør undgås. Hvis samadministration med stærke CYP3A-hæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, lopinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, boceprevir, telaprevir) eller moderate CYP3A-hæmmere (f.eks., aprepitant, ciprofloxacin, erythromycin, cyclosporin, fluconazol, diltiazem, verapamil) kan ikke undgås, dosen af ZEPZELCA

bør reduceres med 50 % af den godkendte dosis (se pkt. 4.2). I tilfælde af bivirkninger med den reducerede startdosis er op til to efterfølgende dosisreduktioner med 20 % hver tilladt (se tabel 1 i pkt. 4.2).

Effekt af stærke CYP3A-inducere på lurbinectedin

I et dedikeret lægemiddelinteraktionsstudie (n=8) med bosentan, en moderat CYP3A4-inducer, blev systemisk eksponering af total lurbinectedin reduceret med ca. 20 % ($AUC_{0-\infty}$), og total plasmaclearance blev øget med 25 %, når lurbinectedin blev givet samtidig med bosentan (125 mg to gange dagligt i løbet af 5 dage). Derfor udelukker omfanget af disse ændringer en klinisk relevant effekt af samtidig administration af moderate CYP3A4-inducere (f.eks. bosentan, cenobamat, dabrafenib, efavirenz, etravirin, lorlatinib, pexidartinib, phenobarbital, primidon, sotorasib) på lurbinectedin-eksponering, og der er ikke behov for dosisjustering.

Samtidig administration af stærke CYP3A-inducere (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, perikon (*hypericum perforatum*)) med ZEPZELCA bør undgås. Overvej alternative midler med mindre CYP3A-induktion (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Prævention hos mænd og kvinder

Graviditetstestning anbefales hos kvinder i den fertile alder, inden behandling med lurbinectedin påbegyndes.

Kvindelige patienter i den fertile alder skal anvende højeffektiv prævention under behandlingen og i 7 måneder efter den sidste dosis.

Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal bruge kondom under behandlingen og i 4 måneder efter den sidste dosis. Kvindelige partnere i den fertile alder skal bruge højeffektiv prævention i samme periode (se pkt. 4.4 og 5.3).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af lurbinectedin til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist alvorlig embryo-føtal reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Lurbinectedin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med lurbinectedin.

Gravide eller ikke-gravide kvinder i den fertile alder skal informeres om den potentielle risiko for et foster. Hvis ZEPZELCA anvendes under graviditet, eller hvis en patient bliver gravid, mens denne får ZEPZELCA, skal patienten evalueres for den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om lurbinectedin/metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for børn, der ammes, kan ikke udelukkes.

Lurbinectedin er kontraindiceret under amning.

Fertilitet

Selvom der ikke blev udført specifikke undersøgelser for at vurdere fertilitet med lurbinectedin, og der ikke blev observeret tydelige tegn på toksicitet af reproduktive organer i toksicitetsundersøgelser på

grund af forbindelsens natur (cytotoksisk og mutagenisk), vil det sandsynligvis påvirke reproduktionskapaciteten.

Der bør søges råd om bevarelse af æg eller sæd inden behandling på grund af muligheden for irreversibel infertilitet på grund af behandling med lurbinectedin. Genetisk rådgivning anbefales også for patienter, der ønsker at få børn efter behandling.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

ZEPZELCA påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, der oplever træthed, svimmelhed, vertigo og kvalme, bør rådes til ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, før symptomerne aftager (se pkt. 4.8)

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger var kvalme (37,6 %), træthed* (34,3 %), anæmi (33,9 %), trombocytopeni (27,7 %) og neutropeni (25,2 %).

De hyppigste grad 3/4 bivirkninger var neutropeni (12,4 %), trombocytopeni (11,2 %), anæmi (9,5 %) og træthed* (5,0 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 34,3 % af patienter, som fik ZEPZELCA med atezolizumab. De hyppigste, alvorlige bivirkninger var trombocytopeni (2,9 %), lungebetændelse (3,7 %), luftvejsinfektion (2,5 %) og dyspnø (2,1 %). Dødelige bivirkninger forekom hos 5 % af patienter, som fik ZEPZELCA med atezolizumab, i de fleste tilfælde på grund af lungebetændelse og andre lungeinfektioner.

Behandling med ZEPZELCA blev permanent afbrudt på grund af bivirkninger hos 5,8 % hos de patienter, som fik ZEPZELCA i kombination med atezolizumab. Den hyppigste bivirkning, der krævede permanent seponering af ZEPZELCA, var neutropeni (1,7 %).

Bivirkninger, der førte til afbrydelse af ZEPZELCA hos patienter, der fik ZEPZELCA med atezolizumab, forekom hos 28,9 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til afbrydelse, var neutropeni (5,4 %), anæmi (5,0 %), træthed* (4,6 %) og trombocytopeni (3,3 %).

Dosisreduktioner af ZEPZELCA på grund af en bivirkning hos patienter, som fik ZEPZELCA med atezolizumab, forekom hos 16,1 % af patienterne. De hyppigste bivirkninger, der krævede dosisreduktioner hos patienter, som fik ZEPZELCA med atezolizumab, omfattede trombocytopeni (4,1 %), træthed* (3,3 %), kvalme (2,1 %) og opkastning (2,1 %).

* Se fodnote i tabel 3 for sammenlagte, foretrukne termer.

Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret i IMforte kliniske forsøg er anført efter MedDRA systemorganklasse og efter hyppighed i tabel 3.

Hyppigheden af bivirkninger er baseret på hyppigheder af uønskede hændelser af alle årsager, som blev identificeret hos 242 patienter, som blev eksponeret for lurbinectedin i kombination med atezolizumab i løbet af en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 4,4 måneder i det kliniske forsøg IMforte (se pkt. 5.1 for oplysninger om hovedkarakteristika for deltagere i dette kliniske forsøg). Yderligere bivirkninger blev rapporteret efter markedsføring.

Hyppigheder defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$);

“ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)”. Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkninger i rækkefølgen faldende sværhedsgrad.

Tabel 3. Bivirkninger oplevet af patienter behandlet med ZEPZELCA i kombination med atezolizumab

Frekvenskategori (alle grader)	Bivirkning efter systemorganklasse	Enhver grad (%)	Sværhedsgrad ≥ 3 (%)
Infektioner og parasitære sygdomme			
Almindelig	Lungebetændelse	5,4	3,3
	Urinvejsinfektion ^a	5,4	0,4
	Infektion	3,3	1,2
	Hudinfektion ^b	2,1	0,4
Ikke almindelig	Sepsis	0,4	0,4
Blod- og lymfesystem			
Meget almindelig	Anæmi	33,9	9,5
	Trombocytopeni	27,7	11,2
	Neutropeni	25,2	12,4
	Leukopeni	12,4	2,9
Almindelig	Lymfopeni	5,4	2,1
	Febril neutropeni	1,7	1,7
Ikke almindelig	Pancytopeni	0,4	0,4
Det endokrine system			
Almindelig	Hypothyroidisme	7,9	0
Metabolisme og ernæring			
Meget almindelig	Nedsat appetit	18,2	0,8
Almindelig	Hypomagnesiæmi	5,4	0,4
	Hypokalcæmi	4,5	0,8
Meget sjælden	Tumorlysesyndrom ^c	hyppighed ikke kendt	-
Nervesystemet			
Almindelig	Neuropati perifer ^d	8,3	0,8
	Hovedpine	6,6	0
	Dysgeusi	2,9	0
Vaskulære sygdomme			
Almindelig	Flebitis	7,0	0
	Tromboflebitis	4,5	0,4
Luftveje, thorax og mediastinum			
Meget almindelig	Dyspnø	10,7	2,5
Almindelig	Hoste	9,9	0
	Pneumonitis	4,5	0,8
	Produktiv hoste	4,1	0
Mave-tarm-kanalen			
Meget almindelig	Kvalme	37,6	2,9
	Diarré	15,7	0,4
	Opkastning	14,9	0,8
	Forstoppelse	12,8	0
Almindelig	Mavesmerter ^e	9,9	0,4
	Dyspepsi	4,5	0
	Stomatitis	2,5	0
Hud og subkutane væv			
Almindelig	Pruritus	7,9	0,4
	Udslæt	5,8	0
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter ^f	15,7	0,8

Frekvenskategori (alle grader)	Bivirkning efter systemorganklasse	Enhver grad (%)	Sværhedsgrad ≥ 3 (%)
Almindelig	Artralgi	8,3	1,2
Sjælden	Rabdomyolyse ^c	hyppighed ikke kendt	-
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Meget almindelig	Træthed ^g	34,3	5,0
Almindelig	Ødem ^h	6,2	0,4
	Pyreksi	5,4	0
	Perifer hævelse	4,5	0,4
	Ekstravasation ⁱ	3,3	0
	Slimhindebetændelse	2,5	0
Undersøgelser			
Almindelig	Forhøjede transaminaser ^j	9,1	2,9
	Forhøjet blodkreatinin	5,4	0
	Forhøjet gamma-glutamyltransferase	3,3	0,8
	Forhøjet kreatinkinase i blodet	2,1	0,4
	Vægttab	3,3	0

^a herunder urinvejsinfektion, cystitis

^b herunder hudinfektion, cellulitis

^c hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data), rapporteret efter markedsføring (information vedrørende grad ikke tilgængelig)

^d herunder hypoæstesi, perifer neuropati, paræstesi, perifer sensorisk neuropati

^e herunder maveubehag, udspilet mave, mavesmerter, mavesmerter i den øverste del af maven

^f inklusive rygsmerter, smerter i brystet, smerter i bevægeapparatet, myalgi, nakkesmerter, smerter i ekstremiteterne

^g herunder asteni, træthed

^h herunder ødem, perifert ødem

ⁱ i få tilfælde, hvor der blev rapporteret vævsnekrose

^j inklusive forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjede transaminaser

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Neutropeni

I IMforte oplevede 25,2 % af patienterne neutropeni (alle grader), 12,4 % oplevede grad 3/4 neutropeni og 1,7 % oplevede febril neutropeni og 0,4 % sepsis. Mediantiden til første start af neutropeni* (alle grader) var 10 (interval: 7-29) dage. Medianvarigheden var 11 (interval: 1-196) dage. Neutropeni* førte til dosisreduktion eller afbrydelse hos henholdsvis 1,7 % eller 5,4 % af patienterne. Behandlingen blev permanent afbrudt hos 1,7 % af patienterne.

Levertoksicitet

I IMforte blev ALT-stigning rapporteret hos 6,6 % af patienterne (2,5 % ≥ grad 3), mens AST-stigning blev rapporteret hos 7,0 % af patienterne (1,2 % ≥ grad 3). Mediantiden til første forekomst af ALT-stigning (alle grader) var 7 (interval: 3-22) dage. Medianvarigheden var 17 (interval: 7-21) dage. ALT-stigning førte til dosisreduktion eller afbrydelse hos henholdsvis 0,4 % af patienterne. Mediantiden til første start af AST steg (alle grader) var 4 (interval: 3-8) dage. Medianvarigheden var 9 (interval: 6-21) dage. Forhøjet AST førte til dosisreduktion hos 0,8 % af patienterne.

Rabdomyolyse

Der er rapporteret tilfælde af rabdomyolyse efter markedsføring af ZEPZELCA. Der er ikke rapporteret tilfælde med dødelig udgang.

Ekstravasation

Tilfælde af ekstravasation med lokal irritation er ikke almindeligt rapporteret ved brug af ZEPZELCA efter markedsføring. I nogle få tilfælde blev der rapporteret vævsnekrose, der krævede debridering.

Tumorlysesyndrom

Der er rapporteret tilfælde af tumorlysesyndrom efter markedsføring af ZEPZELCA.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Hvis der er formodning om overdosering, skal patienten overvåges nøje for myelosuppression og leverenzymmer, og understøttende behandling iværksættes efter behov.

Der er ingen kendt modgift mod overdosering med lurbinectedin.

Hæmodialyse forventes ikke at øge elimineringen af lurbinectedin, fordi lurbinectedin i høj grad er bundet til plasmaproteiner (99 %), og renal udskillelse er ubetydelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX69

Virkningsmekanisme

Lurbinectedin hæmmer den onkogene transskriptionsproces gennem (i) dens binding til CG-rige sekvenser af dna, der er placeret inden for promotorer af proteinkodende gener; (ii) udelukkelse af onkogene transskriptionsfaktorer fra deres bindingssteder; og (iii) afventning af forlængende RNA-polymerase II og dens specifikke nedbrydning af ubiquitin/proteasom-maskiner med alle disse processer, der fører til celle-apoptose og stop af cellecyklus.

Lurbinectedin undertrykker ekspressionen af inflammatoriske og motilitetsrelaterede gener ved ikke-toksiske nanomolære koncentrationer *in-vitro*, mens det samtidig hæmmer cellemigration og adhæsion. Ved højere koncentrationer inducerer det apoptose i monocytter og makrofager gennem caspase-8-aktivering. In-vivo (murine modeller), antitumordosering (0,18 - 0,20 mg/kg) begrænser tumorvækst, reducerer specifikke immuncellepopulationer og reducerer tumorvaskularitet.

Farmakodynamiske virkning

Hjerteelektrofysiologi

Potentialet for QTc-forlængelse med lurbinectedin blev evalueret hos 39 patienter med fremskreden kræft. Store virkninger (> 10 ms) på QTc-intervallet blev ikke detekteret med lurbinectedin doseret ved 3,2 mg/m² hver 21. dag.

Klinisk virkning og sikkerhed

Omfattende, småcellet lungekræft

Effekten af vedligeholdelsesbehandling med ZEPZELCA i kombination med atezolizumab blev undersøgt hos 483 patienter med førstelinje ES-SCLC i IMforte, et randomiseret, multicenter, ikke-blindet forsøg. Deltagere var egnede til randomisering, hvis de har opnået CR, PR eller SD af RECIST v1.1 baseret på radiografisk vurdering inden for 28 dage før randomisering efter fuldførelse af 4 cyklusser med induktionsbehandling med atezolizumab, carboplatin og etoposid, og hvis de havde en ECOG performance status på 0 eller 1. Egnede patienter blev randomiseret 1:1 til at modtage vedligeholdelsesbehandling med enten lurbinectedin med atezolizumab eller atezolizumab alene. Medmindre det er kontraindiceret, blev primær profylakse med G-CSF givet for patienter tildelt til lurbinectedin med atezolizumab-armen. Forsøget ekskluderede patienter med CNS-metastaser, en anamnese med autoimmun sygdom eller administration af systemiske immunsuppressive lægemidler inden for 1 uge før tilmelding. Randomisering blev stratificeret efter ECOG-performancestatus (0 vs. 1), laktatdehydrogenase (LDH) ($\leq$ ULN vs. $>$ ULN), forekomst af levermetastaser ved tilmelding (ja vs. nej) og tidligere modtagelse af profylaktisk kranial bestråling (ja vs. nej).

Patienterne blev randomiseret til en af følgende to behandlingsgrupper:

- ZEPZELCA 3,2 mg/m² intravenøst med atezolizumab 1.200 mg intravenøst en gang hver 3. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, eller
- Atezolizumab 1.200 mg intravenøst en gang hver 3. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Primære effektivitetsendepunkter var samlet overlevelse (OS) og uafhængig gennemgangsfacilitet (IRF)-vurderet progressionsfri overlevelse (PFS) ifølge kriterierne for responsevaluering i solide tumorer (RECIST) v1.1 i den randomiserede population. (se tabel 5).

I alt 483 patienter blev randomiseret: 242 til ZEPZELCA med atezolizumab-gruppen og 241 til atezolizumab-gruppen. Medianalderen var 66 år (interval 35-85 år, dvs. 13 % $\geq$ 75 år). Størstedelen af patienterne var hvide (81,6 %), 12,8 % var asiater, 6,6 % var latinamerikanere og $<$ 1 % var sorte eller afroamerikanere. De fleste patienter var mænd (62,5 %), og 97,5 % var nuværende eller tidligere rygere. Baseline ECOG-performancestatus var 0 (42,9 %) eller 1 (57,1 %).

Effektresultater vises i tabel 5 og figur 1 og 2.

Tabel 4: Effektresultater fra IMforte

	lurbinectedin med atezolizumab N=242	atezolizumab N=241
Overordnet overlevelse¹		
Dødsfald (%)	113 (46,7 %)	136 (56,4 %)
Median, måneder (95 % CI)	13,2 (11,9, 16,4)	10,6 (9,5, 12,2)
Risikoforhold ² (95 % CI)		0,73 (0,57; 0,95)
p-værdi ^{3, 6}		0,0174
Progressionsfri overlevelse^{1, 4, 5}		
Antal hændelser (%)	174 (71,9 %)	202 (83,8 %)
Median, måneder (95 % CI)	5,4 (4,2, 5,8)	2,1 (1,6, 2,7)
Risikoforhold ² (95 % CI)		0,54 (0,43, 0,67)
p-værdi ^{3, 7}		$<$ 0,0001
Afskæring: 29. juli 2024		
¹ Målt fra randomiseringstidspunktet		
² Lagdelt med ECOG-performancestatus, LDH-niveau, tilstedeværelse af levermetastaser og tidligere modtagelse af profylaktisk kranial bestråling		
³ Baseret på den lagdelte log-rank test		
⁴ Som bestemt af IRF		

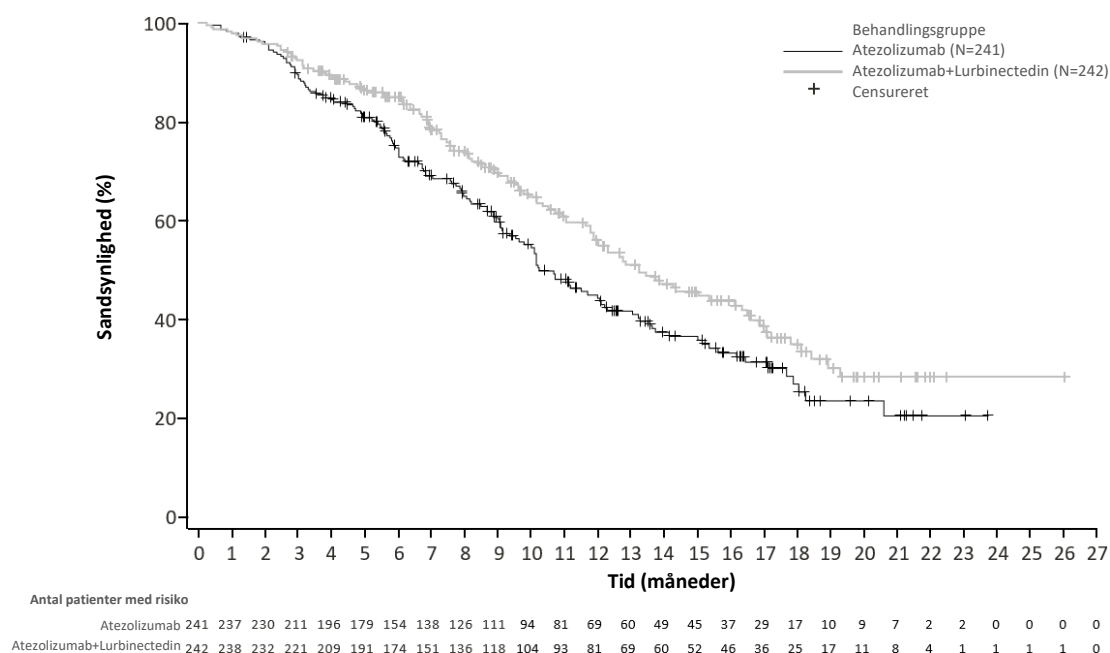
⁵ pr. RECIST v1.1

⁶Sammenlignet med den tildelte alfa på 0,0313 (tosidet) for denne foreløbige OS-analyse.

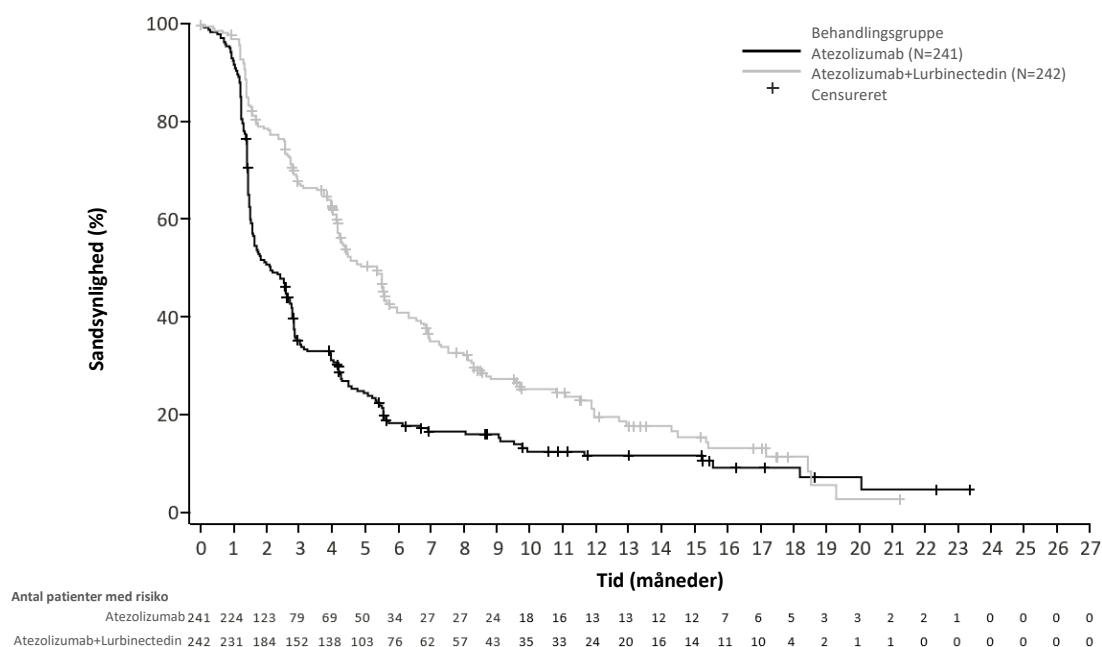
⁷Sammenlignet med den tildelte alfa på 0,001 (tosidet) for denne endelige PFS-analyse.

CI=konfidensinterval

Figur 1: Kaplan-Meier-plot af samlet overlevelse i IMforte



Figur 2: Kaplan-Meier-plot af IRF-vurderet progressionsfri overlevelse i IMforte



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ZEPZELCA i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af SCLC (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter en $3,2 \text{ mg/m}^2$ lurbinectedin dosis administreret som en 1-times intravenøs infusion, var geometriske middelværdier af total plasma $C_{\max}$ og AUC_{∞} hhv. $107 \text{ } \mu\text{g/l}$ og $551 \text{ } \mu\text{g}^*\text{t/l}$. Ingen akkumulering af lurbinectedin i plasma observeres ved gentagen administration hver 21. dag.

Fordeling

Typisk fordelingsvolumen af lurbinectedin ved steady state er 504 l . Binding til plasmaproteiner er ca. 99 %, til både albumin og α -1-syreglykoprotein, med et beregnet blod-til-plasma-partitionsforhold på 0,68.

Biotransformation

In vitro-forsøg

In vitro-forsøg med humane levermikrosomer og supersomer indikerer, at CYP3A4 er det vigtigste CYP-enzym, der er ansvarlig for lurbinectedins hepatiske metabolisme.

Cytokrom P450 (CYP) enzymer: Lurbinectedin er ikke en hæmmer af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Lurbinectedin er ikke en inducer af CYP1A2 eller CYP3A4. Lurbinectedins potentiale til at inducere CYP2B6 er ukendt.

Transportsystemer: Lurbinectedin er et substrat af MDR1 (P-gp), men er ikke et substrat af OATB1P1, OATP1B3, OCT1 eller MATE1. *In vitro* viste lurbinectedin potentiale for at hæmme MDR1, OATP1B1, OATP1B3 og OCT1, men disse fund anses ikke for at være kliniske relevante. Lurbinectedin er ikke en hæmmer af BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 eller OCT2.

Elimination

Den terminale halveringstid for lurbinectedin er 51 timer. Samlet plasmaclearance af lurbinectedin er 11 l/t .

Den største udskillelelsesmetode for lurbinectedin-relateret radioaktivitet var via fæces (89 % af dosis), hvor kun spor af uændret lurbinectedin blev detekteret i fæces ($<0,2 \%$ af dosis). Udskillelse i urinen var den mindre måde (6 % af dosis), hovedsageligt som uændret substans (1 % af dosis) og en metabolit (op til 1 % af dosis).

Linearitet/non-linearitet

Lurbinectedin-farmakokinetik er lineær ved et dosisområde på $0,02\text{-}6,9 \text{ mg/m}^2$.

Særlige populationer

Populationsfarmakokinetiske analyser viste, at vægt (interval: 39-154 kg), alder (interval: 18-85 år) og køn ikke har en klinisk, betydningsfuld indflydelse på den systemiske eksponering for lurbinectedin.

Nedsat leverfunktion

Et dedikeret forsøg blev udført for at evaluere indflydelsen af varierende grader af nedsat leverfunktion (HI) på lurbinectedin hos patienter med fremskredne solide tumorer. Patienterne blev klassificeret i henhold til klassificering af National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) som havende normal leverfunktion eller mild (total bilirubin $\leq \text{ULN}$ og AST $> \text{ULN}$, eller total bilirubin $> 1 \text{ til } \leq 1,5 \times \text{ULN}$ og AST = nogen), moderat (total bilirubin $> 1,5 \text{ til } \leq 3 \times \text{ULN}$ og AST = nogen), eller svær (total bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$) HI. Patienter med normal leverfunktion og mild HI modtog lurbinectedin i en dosis på $3,2 \text{ mg/m}^2$, og patienter med moderat til

svær HI modtog lurbinectedin ved 1,6 mg/m². Der blev ikke observeret statistisk signifikante forskelle i den samlede lurbinectedin farmakokinetik blandt kohorter. Et statistisk signifikant højere dosis-normaliseret M1 AUC metabolit/ modersubstans ratio (MPR) blev observeret hos patienter med svær HI (forhold: 5,95, 90 % CI: 2,54–13,98) og moderat HI (forhold: 8,65, 90 % CI: 3,94–19,01) sammenlignet med patienter med mild HI. Ingen statistisk signifikante forskelle blev observeret i M4 MPR i henhold til HI-grupper.

Baseret på populationsfarmakokinetik analyser blev der ikke observeret nogen tilsyneladende farmakokinetisk forskel hos 125 patienter med let nedsat leverfunktion, som modtog lurbinectedin 3,2 mg/m² hver 21. dag sammenlignet med 625 patienter med normal leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført dedikerede undersøgelser af lurbinectedin hos patienter med nedsat nyrefunktion. Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser blev der ikke observeret nogen tilsyneladende farmakokinetisk forskel hos 165 patienter med let nedsat nyrefunktion (CrCL på 60-89 ml/min), 73 patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL på 30-59 ml/min) og en patient med svær nedsat nyrefunktion (CrCL på 26 ml/min), som fik lurbinectedin 3,2 mg/m² hver 21. dag sammenlignet med 166 patienter med normal nyrefunktion. De farmakokinetiske karakteristika af lurbinectedin hos patienter med CrCL < 30 ml/min eller patienter i dialyse er ukendte.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksikologi

Det primære mål for toksicitet identificeret i ikke-kliniske arter (rotte, hund og NHP) var karakteriseret ved svær, reversibel og ikke-kumulativ atrofi af knoglemarv, som var forbundet med dosisrelateret leukopeni, såvel som trombocytopeni og anæmi. Endvidere oplevede lurbinectedin-behandlede dyr leverabnormaliteter (flere mørke områder eller hævet lever, øgede leverfunktionsmarkører, galdegangsskade med nekrose og/eller ødem og hepatocellulær degeneration/apoptose og periportal hepatocytisk hypertrofi). Yderligere fund fandtes i mave-tarmkanalen (slimhindeatrofi), nyrerne (kortikal tubulær degeneration og vakuolation), hjertet (fokal, let til moderat myokardial degeneration og/eller nekrose) og injektionsstedet (perivaskulære/vaskulære inflammatoriske reaktioner). En fuld bedring efter ophør af dosering konstateredes for størstedelen af disse ændringer.

Genotoksicitet

Positive genotoksicitetsresultater blev opnået *in vitro* i cellerlinjer i pattedyr, der viste dosisrelateret toksicitet ved alle testede koncentrationer (fra 48 til 0,188 ng/ml). Positive genotoksicitetsfund forventes for lurbinectedin som et DNA-interaktionsantineoplastisk middel (se pkt. 4.6).

Karcinogent potentiale

Karcinogenicitetstestning af lurbinectedin er ikke blevet udført.

Reproduktion og udvikling

Lurbinectedin induceret maternel toksicitet ved enkeltdosis MTD-niveauet på 0,6 mg/m² administreret på dag 10 post-coitum og svær embryotoksicitet, hvilket fører til 100 % embryoletalitet (se pkt. 4.4 og 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Saccharose
Mælkesyre
Natriumhydroxid (til pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

ZEPZELCA 2 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

18 måneder

ZEPZELCA 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

5 år

Rekonstitueret og fortyndet opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 24 timer ved enten 2 °C til 8 °C eller 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstider og -forhold før brug og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre rekonstituering/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Hvis rekonstituering/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold, kan det klargjorte produkt opbevares i op til 24 timer ved enten +2 °C til +8 °C eller +25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

ZEPZELCA 2 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

20 ml hætteglas (klart type 1 glas) med en prop (butylgummi) og en hvidfarvet overforsegling (aluminium), der indeholder 2 mg lurbinectedin.

Pakningsstørrelse på 1 hætteglas.

ZEPZELCA 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

30 ml hætteglas (klart type 1 glas) med en prop (butylgummi) og en blåfarvet overforsegling (aluminium), der indeholder 4 mg lurbinectedin.

Pakningsstørrelse på 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Passende procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af cytotoxiske lægemidler skal følges. Du bør have modtaget træning i de korrekte teknikker til rekonstituering og fortynding af ZEPZELCA, og du skal bære beskyttelsestøj, herunder maske, beskyttelsesbriller og handsker under rekonstitution og fortynding. Utsigtet kontakt med hud, øjne eller slimhinder skal straks behandles med rigelige mængder vand. Du må ikke arbejde med denne medicin, hvis du er gravid.

Klargør infusionsvæske, opløsning, ved hjælp af aseptisk teknik som følger:

- Injicér 8 ml (for 4 mg styrke) eller 4 ml (for 2 mg styrke) vand til injektioner i hætteglasset, hvilket giver en opløsning, der indeholder 0,5 mg/ml lurbinectedin. Ryst hætteglasset, indtil det er helt opløst. Den rekonstituerede opløsning er en klar, farveløs eller let gullig opløsning, som stort set er fri for synlige partikler. Inspicér opløsningen visuelt for partikler og misfarvning.
- Beregn den nødvendige mængde rekonstitueret opløsning som følger:
$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Kropsoverfladeareal (m}^2\text{)} \times \text{Individuel dosis (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$
- Til administration gennem en central veneslange trækkes den passende mængde rekonstitueret opløsning ud af hætteglasset og tilsættes til en infusionsbeholder, der indeholder mindst 100 ml fortyndingsnatriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning.
- Til administration gennem en perifer veneslange trækkes den passende mængde rekonstitueret opløsning ud af hætteglasset og tilsættes til en infusionsbeholder, der indeholder mindst 250 ml fortyndingsnatriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning.

Følgende materialer er kompatible med ZEPZELCA-fortyndet opløsning:

- Polyolefin-beholdere (polyethylen, polypropylen og blandinger).
- PVC (ikke-DEHP-indeholdende), polyurethan- og polyolefin-infusionssæt (polyethylen, polypropylen og polybutadien).
- In-line polyether-sulfonfiltre med porestørrelser på 0,22 mikron.
- Implanterbare venøse adgangssystemer med titanium- og plastharpiksporter og med intravenøse katetre af polyurethan eller silikone.

ZEPZELCA kan administreres med eller uden et in-line-filter.

Infusionsslanger, der indeholder nylonmembranfiltre, må ikke anvendes, når den rekonstituerede ZEPZELCA-opløsning er fortyndet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning.

Lurbinectedin er et cytotoxisk lægemiddel. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTONÆSKE ZEPZELCA 2 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZEPZELCA 2 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
lurbinectedin

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med pulver indeholder 2 mg lurbinectedin.
Én ml rekonstitueret opløsning indeholder 0,5 mg lurbinectedin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: saccharose, mælkesyre og natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og yderligere fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk: håndteres med forsigtighed.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

For opbevaringsforhold for de rekonstituerede og fortyndede opløsninger, se indlægssedlen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaf eventuelt ubrugt produkt eller affaldsmateriale i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/26/2032/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS ZEPZELCA 2 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ZEPZELCA 2 mg pulver til koncentrat
lurbinectedin
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

Cytotoksisk
PharmaMar, S.A. (logo)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTONÆSKE ZEPZELCA 4 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZEPZELCA 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
lurbinectedin

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med pulver indeholder 4 mg lurbinectedin.
Én ml rekonstitueret opløsning indeholder 0,5 mg lurbinectedin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: saccharose, mælkesyre og natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og yderligere fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk: håndteres med forsigtighed.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
For opbevaringsforhold for de rekonstituerede og fortyndede opløsninger, se indlægssedlen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaf eventuelt ubrugt produkt eller affaldsmateriale i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)
--

EU/1/26/2032/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Receptpligtigt lægemiddel.](#)

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS ZEPZELCA 4 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ZEPZELCA 4 mg pulver til koncentrat
lurbinectedin
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

Cytotoksisk
PharmaMar, S.A. (logo)

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

ZEPZELCA 2 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning **ZEPZELCA 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning** lurbinectedin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ZEPZELCA
3. Sådan skal du bruge ZEPZELCA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ZEPZELCA er et lægemiddel mod kræft, der indeholder det aktive stof lurbinectedin.

ZEPZELCA anvendes til voksne til behandling af en type småcellet lungekræft (SCLC), som har spredt sig i lungen eller til andre dele af kroppen (udvidet stadie SCLC). Det bruges sammen med atezolizumab som vedligeholdelsesbehandling hos voksne, hvis kræftsygdom ikke er progredieret efter behandling med atezolizumab, carboplatin og etoposid (andre kræftlægemidler).

Det aktive stof i ZEPZELCA, lurbinectedin, virker ved at binde sig til det genetiske materiale (DNA) inden i kræftcellerne. Dette beskadiger DNA'et og forstyrrer cellevæksten og multiplikationen, hvilket dræber cancercellerne. Det reducerer også aktiviteten af visse immunceller, der hjælper tumorer med at vokse.

Zepzelca kan gives i kombination med andre kræftlægemidler. Det er vigtigt, at du også læser indlægssedlerne for den anden kræftmedicin, som du modtager. Hvis du har spørgsmål om disse lægemidler, skal du spørge din læge.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ZEPZELCA

Brug ikke ZEPZELCA

- hvis du er allergisk over for lurbinectedin eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6).
- hvis du ammer

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger ZEPZELCA, hvis du har problemer med leveren.

Hvis du er i tvivl, skal du tale med din læge, før du får ZEPZELCA.

Nedsat antal blodlegemer

ZEPZELCA kan forårsage alvorlig og livstruende myelosuppression (en tilstand, hvor knoglemarven ikke kan danne nok blodlegemer). Dette kan forårsage febril neutropeni (et fald i antallet af neutrofiler, hvide blodlegemer, som bekæmper infektioner, med feber) og et fald i blodplader, som er komponenter, der hjælper blodet med at koagulere. Din læge vil tage blodprøver for at kontrollere dine blodtællinger før du starter behandling med ZEPZELCA, og før hver behandlingscyklus.

Fortæl din læge, hvis du udvikler tegn på infektion, såsom:

- feber
- kulderystelser
- træthed
- smerter i kroppen
- hoste

eller tegn på lavt antal blodplader, såsom:

- blå mærker
- blødning fra tandkød eller næse
- blod i urin eller afføring
- snit, der bløder i lang tid.

Leverproblemer

ZEPZELCA kan forårsage en stigning i leverenzymmer, som kan være et tegn på leverproblemer. Din læge vil tage blodprøver for at kontrollere din leverfunktion før og under behandling med ZEPZELCA.

Alvorlige muskelproblemer (rabdomyolyse)

ZEPZELCA kan forårsage muskelskade, som øger niveauet af et enzym i blodet kaldet kreatinfosfokinase (CPK). Du skal straks søge lægehjælp, hvis du oplever alvorlige muskelsmerter eller -svaghed.

Din læge vil tage en blodprøve for at kontrollere niveauet af dette enzym, før du starter og regelmæssigt under behandling med ZEPZELCA.

Infusionen siver ud af venen (ekstravasation)

Du skal straks søge lægehjælp, hvis du bemærker, at ZEPZELCA-infusionen siver ud af venen, mens du får den, eller hvis du på noget tidspunkt bemærker rødme, hævelse, kløe eller ubehag på injektionsstedet. Det kan føre til beskadigelse og død af dine vævsceller omkring injektionsstedet (vævsnekrose, se også punkt 4), som kan kræve operation.

Tumorlysesyndrom

ZEPZELCA kan forårsage, at kræftceller nedbrydes for hurtigt. Når mange celler nedbrydes på én gang, frigiver de stoffer i blodet, som kan forstyrre kroppens normale balance. Dette kan skade nyrerne og kan forårsage et livstruende problem, såsom unormal hjerterytme og anfald.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge i alderen 0-18 år, da der ikke er nogen relevant brug af ZEPZELCA til behandling af SCLC i denne population.

Brug af anden medicin sammen med ZEPZELCA

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, samt urtemedicin.

Følgende lægemidler kan reducere effekten af ZEPZELCA ved at sænke niveauet af ZEPZELCA i din krop:

- phenytoin, phenobarbital eller carbamazepin (til krampeanfald);
- rifampicin, rifapentin og rifabutin (til tuberkulose);

- perikon (*Hypericum perforatum*, et urtemiddel mod depression og dårligt humør).

Følgende lægemidler kan øge risikoen for bivirkninger med ZEPZELCA, da de øger niveauet af ZEPZELCA i din krop:

- ketoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol eller voriconazol (til svampeinfektioner);
- clarithromycin, erythromycin, telithromycin, ciprofloxacin (til bakterieinfektioner);
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir, boceprevir, telaprevir (til hiv-infektion);
- aprepitant (et lægemiddel, der anvendes til at forebygge kvalme og opkastning);
- ciclosporin (et lægemiddel, der anvendes til at hæmme kroppens defensive system);
- verapamil, diltiazem (til hypertension);
- fluvoxamin (et lægemiddel, der anvendes til at behandle depression).

Brugen af ethvert af disse lægemidler sammen med ZEPZELCA bør om muligt undgås.

Graviditet, amning og frugtbarhed

ZEPZELCA bør ikke anvendes under graviditet.

Dette skyldes, at forsøg med dyr har vist, at ZEPZELCA kan forårsage skade på det ufødte barn. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du skal holde op med at amme, før du starter din behandling med ZEPZELCA, og du må ikke begynde at amme igen, før din læge har bekræftet, at det er sikkert at gøre det. Dette skyldes, at det ikke vides, om ZEPZELCA udskilles i brystmælken. En risiko for nyfødte/spædbørn kan derfor ikke udelukkes.

Hvis du er en kvinde, som er i stand til at blive gravid, skal du have taget en graviditetstest, før du starter behandling med ZEPZELCA.

Hvis du er en kvinde, som er i stand til at blive gravid, skal du anvende effektiv prævention (svangerskabsforebyggelse) under behandling med ZEPZELCA og i 7 måneder efter din sidste dosis.

Hvis du er en mand med en kvindelig partner, som er i stand til at blive gravid, skal du bruge effektiv prævention under behandling med ZEPZELCA og i 4 måneder efter din sidste dosis.

Tal med din læge eller sygeplejerske om de hensigtsmæssige præventionsmetoder for dig og din partner.

ZEPZELCA kan påvirke din evne til at få et barn, da det kan medføre skade på celler (cytotoksisk) og kan forårsage ændringer i det genetiske materiale (mutagen). Tal med din læge for rådgivning om muligheder for opbevaring af æg eller sæd, før du modtager ZEPZELCA.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Under din behandling med ZEPZELCA kan du opleve træthed, ørhed, svimmelhed og kvalme. Du må ikke køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du oplever nogen af disse bivirkninger.

ZEPZELCA indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge ZEPZELCA

Behandling med ZEPZELCA skal opstartes og overvåges på et hospital eller en klinik af en læge med erfaring i brug af kræftlægemidler.

Dosen af ZEPZELCA er baseret på din krops overfladeareal, som beregnes ud fra din højde og vægt. Den anbefalede dosis er 3,2 mg/m² af kroppens overflade.

ZEPZELCA gives som en infusion (drop) i en vene over en periode på en time. For at reducere risikoen for infusionslækage ud af venen (ekstravasation) og inflammation i vener, der forårsager en blodprop (tromboflebitis), skal dette lægemiddel indgives gennem en central veneslange (en tynd, fleksibel slange, der placeres i en stor vene, som regel i brystet eller halsen, som gør det muligt at indgive medicin direkte i blodbanen).

Det gives én gang hver 21. dag. Før hver dosis vil din læge omhyggeligt kontrollere dine blodtællinger, din lever- og nyrefunktion samt jernniveau, og baseret på disse tests kan din læge anbefale dosisforsinkelser for at sikre, at du får den mest passende dosis af dette lægemiddel. Behandlingen kan fortsætte, indtil patientens kræftsygdom udvikler sig, eller patienten oplever alvorlige bivirkninger.

ZEPZELCA skal gives efter atezolizumab, når begge lægemidler gives samme dag.

Hvis du udvikler alvorlige bivirkninger, kan behandlingen blive tilbageholdt eller permanent afbrudt.

Du vil få et andet lægemiddel såsom kortikosteroider og serotoninantagonist før behandlingen med ZEPZELCA for at forhindre utilpashed (kvalme) og opkastning. Hvis det er nødvendigt, kan behandlingen med disse lægemidler fortsættes efter behandlingen med ZEPZELCA.

Du vil modtage et andet lægemiddel med granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) efter behandlingen med ZEPZELCA for at forhindre feber forbundet med lavere antal hvide blodlegemer end normalt (neutropeni).

Hvis du holder op med at få ZEPZELCA

Du må ikke stoppe behandlingen med denne medicin, medmindre du har drøftet dette med din læge. Dette skyldes, at ophør af behandling kan stoppe lægemidlets virkning.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du ikke er sikker på, hvad bivirkningerne nedenfor er, skal du bede din læge om at forklare dem nærmere for dig.

Fortæl det straks til din læge, hvis du udvikler nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

Meget almindelig (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer):

- vejrtrækningsbesvær (dyspnø).

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- lave niveauer af hvide blodlegemer med feber på grund af infektion (febril neutropeni).
- infusionen lækker ud af venen (ekstravasation), mens du får lægemidlet, hvilket forårsager rødme, hævelse, kløe og ubehag på infusionsstedet.

Det kan medføre beskadigelse og død af væv omkring infusionsstedet (vævsnekrose), som kan kræve operation. Nogle af symptomerne eller tegnene på ekstravasation er muligvis ikke synlige før flere timer efter, at de forekom. Der kan være blærer, afskalning og mørkfarvning af huden over stedet. Det er muligt, at det tager et par dage, før hele omfanget af vævsskade er synligt.

- lungeinfektion (lungebetændelse) og hoste.

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- blodforgiftning (sepsis).

Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data):

- nedbrydning af muskler, der ofte fører til nyreskade (rhabdomyolyse).
- hurtig og omfattende destruktion af kræftceller, der frigiver stoffer i blodet, som kan forstyrre kroppens normale balance. Dette kan skade nyrerne og kan forårsage et livstruende problem, såsom unormal hjerterytme og anfald (tumorlysesyndrom).

Tal med din læge, hvis du får nogen af følgende andre bivirkninger

Meget almindelig (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer):

- træthed (føle dig træt)
- lave niveauer af røde blodlegemer, som kan medføre træthed og bleg hud (anæmi)
- lave niveauer af blodplader, som kan medføre blødning og blå mærker (trombocytopeni)
- lave niveauer af neutrofiler, en type hvide blodlegemer, der bekæmper infektion (neutropeni)
- lave niveauer af hvide blodlegemer (leukocytter)
- kvalme
- opkastning
- diarré
- forstoppelse
- nedsat appetit
- smerter i muskler og knogler (muskuloskeletale smerter).

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- høje niveauer af kreatinin i blodet, et tegn på problemer med nyrerne
- forhøjede blodniveauer af leverenzymmer (transaminaser og gamma-glutamyltransferase), hvilket indikerer problemer med leverfunktionen
- forhøjet niveau af kreatinfosfokinase i blodet
- infektion i de dele af kroppen, der opsamlar og udleder urin (urinvejsinfektion)
- lave niveauer af thyroideahormon (hypothyroidisme), som kan medføre træthed, vægtforøgelse og forandringer i hud og hår
- ledsmerter (artralgi)
- nerveskade i arme og ben, der forårsager smerter eller følelsesløshed, brændende eller snurrende fornemmelse (perifer neuropati)
- lave niveauer af en type hvide blodlegemer kaldet lymfocytter (lymfopeni)
- lave niveauer af magnesium (hypomagnesæmi)
- lavt calciumniveau i blodet (hypokalcæmi)
- mavesmerter
- hovedpine
- inflammation i en vene (flebitis)
- inflammation i vener, der forårsager en blodprop og blokerer en af dine vener, som medfører rødme, hævelse og smerter i det berørte område (tromboflebitis)

- feber (pyreksi)
- hævelse på grund af væskeretention (ødem)
- perifer hævelse
- udslæt
- kløe (pruritus)
- infektion
- hudinfektion
- smagsforstyrrelse (dysgeusi)
- smerter eller brændende fornemmelse i maven, oppustethed, kraftig bøvsen eller kvalme (dyspepsi)
- inflammation i slimhinden i munden (stomatitis)
- hoste eller produktiv hoste
- inflammation i lungerne, der forårsager åndenød og hoste (pneumonitis)
- slimhindeinflammation
- vægttab

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- lave niveauer af alle typer blodlegemer (pancytopeni)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Information om opbevaring af de rekonstituerede og fortyndede opløsninger er inkluderet i afsnittet for sundhedspersonale.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker synlige partikler efter rekonstitution eller fortynding af lægemidlet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoxiske lægemidler.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ZEPZELCA indeholder:

ZEPZELCA 2 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

- Aktivt stof: lurbinectedin. Hvert hætteglas indeholder 2 mg lurbinectedin.
- Øvrige hjælpestoffer: saccharose, mælkesyre og natriumhydroxid (se pkt. 2).

ZEPZELCA 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

- Aktivt stof: lurbinectedin. Hvert hætteglas indeholder 4 mg lurbinectedin.
- Øvrige hjælpestoffer: saccharose, mælkesyre og natriumhydroxid (se pkt. 2).

Udseende og pakningsstørrelser

ZEPZELCA er et pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

ZEPZELCA 2 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Pulveret har en hvid til råhvid farve og leveres i et 20 ml hætteglas med hvidfarvet aluminiumsforsøgling.

Hver æske indeholder et hætteglas.

ZEPZELCA 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Pulveret har en hvid til råhvid farve og leveres i et 30 ml hætteglas med blåfarvet aluminiumsforsøgling.

Hver æske indeholder et hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

 Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Brugsanvisning, klargøring, håndtering og bortskaffelse

Passende procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af cytotoxiske lægemidler skal følges.

Du bør være blevet oplært i de korrekte teknikker til at rekonstituere og fortynde ZEPZELCA, og du skal være iført beskyttelsestøj, herunder maske, briller og handsker under rekonstitution og fortynding. Utilsigtet kontakt med hud, øjne eller slimhinder skal straks behandles med rigelige mængder vand. Du må ikke arbejde med denne medicin, hvis du er gravid.

Forberedelse til intravenøs infusion

ZEPZELCA skal rekonstitueres og fortyndes yderligere før infusion (se også pkt. 3). Der skal anvendes passende aseptiske teknikker.

ZEPZELCA må ikke administreres som en blanding med andre lægemidler i samme infusion, bortset fra fortynderen. Der er ikke observeret nogen uforligeligheder mellem ZEPZELCA og polyolefin-beholdere (polyethylen, polypropylen og blandinger), PVC (ikke-DEHP-indeholdende), polyolefin-

infusionssæt (polyethylen, polypropylen og polybutadien), polyethersulfon-filtre med porestørrelser på 0,22 mikron og implanterbare venøse adgangssystemer med titan- og plastporte, der er forsynet med katetre i polyurethan eller silikone.

Infusionsslanger, der indeholder nylonmembranfiltre, må ikke anvendes, når den rekonstituerede ZEPZELCA opløsning er fortyndet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning.

Vejledning i rekonstitution

Injicér 8 ml (for 4 mg styrke) eller 4 ml (for 2 mg styrke) vand til injektioner i hætteglasset.

En sprøjte bruges til at injicere den korrekte mængde vand til injektioner i hætteglasset. Ryst hætteglasset, indtil det er helt opløst. Den rekonstituerede opløsning resulterer i en klar, farveløs eller let gullig opløsning, som stort set er fri for synlige partikler.

Denne rekonstituerede opløsning indeholder 0,5 mg/ml lurbinectedin, som kræver yderligere fortynding. Den er kun til engangsbrug.

Fortyndingsinstruktioner

Beregn den påkrævede volumen som følger:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Kropsoverfladeareal (m}^2\text{)} \times \text{Individuel dosis (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Træk den passende mængde rekonstitueret opløsning ud af hætteglasset.

Hvis der skal administreres intravenøst via en central veneslange, skal den rekonstituerede opløsning tilføjes til en infusionspose indeholdende mindst 100 ml fortynder (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning

Hvis central veneadgang ikke er mulig, og der skal anvendes en perifer veneslange, skal den rekonstituerede opløsning tilføjes til en infusionspose indeholdende mindst 250 ml fortynder (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning).

Inspicér den parenterale opløsning visuelt for partikler før intravenøs administration. Når infusionen er klargjort, skal den administreres med det samme.

Opløsningernes holdbarhed under brug

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 24 timer ved enten 2 °C til 8 °C eller 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstider og -forhold før brug og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre rekonstituering/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Hvis rekonstituering/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold, kan det klargjorte produkt opbevares i op til 24 timer ved enten +2 °C til +8 °C eller +25 °C.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoxiske lægemidler.