

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZEPZELCA 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
ZEPZELCA 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

ZEPZELCA 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 2 mg Lurbinectedin.

ZEPZELCA 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 4 mg Lurbinectedin.

Ein ml der rekonstituierten Lösung enthält 0,5 mg Lurbinectedin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Weißes bis weißliches Pulver

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

ZEPZELCA wird in Kombination mit Atezolizumab zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium angewendet, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die ZEPZELCA-Therapie sollte von medizinischem Fachpersonal, das in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden.

#### Dosierung

Bei Verabreichung in Kombination mit Atezolizumab beträgt die empfohlene Lurbinectedin-Dosis 3,2 mg/m<sup>2</sup> alle 21 Tage bis zur Krankheitsprogression oder bis zu inakzeptabler Toxizität.

Bei der Verabreichung von Lurbinectedin und Atezolizumab am selben Tag sollte Atezolizumab zuerst verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die empfohlene intravenöse oder subkutane Dosis von Atezolizumab sowie Empfehlungen bezüglich einer Dosisanpassung aufgrund von Toxizität entnehmen Sie bitte der entsprechenden Fachinformation.

Die Behandlung mit ZEPZELCA darf nur eingeleitet werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl (ANC) mindestens  $1,5 \times 10^9/l$  und die Thrombozytenzahl mindestens  $100 \times 10^9/l$  beträgt.

#### Behandlungsfortsetzung und Behandlungsverzögerungen

Weitere Behandlungszyklen (d. h. Zyklus 2 oder nachfolgende) werden alle 21 Tage verabreicht, wenn der Patient alle oben aufgeführten Kriterien für die Fortsetzung der Behandlung erfüllt (siehe auch Tabelle 2 hinsichtlich Kriterien für Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen von ZEPZELCA).

Wenn ein Patient die Anforderungen für die Fortsetzung der Behandlung an Tag 1 eines Zyklus nach Zyklus 1 nicht erfüllt, wird die Behandlung bis zu einer angemessenen Erholung für maximal 21 Tage nach dem geplanten Datum der Behandlung ausgesetzt. Wenn nach einer Verzögerung von 21 Tagen keine Erholung eingetreten ist, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Falls Atezolizumab aufgrund einer schweren immunologischen Nebenwirkung abgesetzt wird, kann die Behandlung mit Lurbinectedin in der aktuellen Dosis als Monotherapie fortgesetzt werden. Wenn die Immuntoxizität trotz Absetzen von Atezolizumab erneut auftritt, sollte die Behandlung mit Lurbinectedin ebenfalls abgebrochen werden.

#### Arzneimittel vor der Infusion

Folgende Arzneimittel sollten vor der Infusion zur antiemetischen Prophylaxe verabreicht werden:

- Corticosteroide (intravenöses Dexamethason 8 mg oder Äquivalent)
- Serotonin-Antagonisten (intravenöses Ondansetron 8 mg oder Äquivalent)

#### Arzneimittel nach der Infusion

Eine Primärprophylaxe mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (*Ggranulocyte Colony-Stimulating Factor*, G-CSF) wird empfohlen, um das Risiko einer schweren Neutropenie/febrilen Neutropenie zu reduzieren.

Bei Bedarf kann die Medikation nach der Infusion die Verabreichung einer verlängerten antiemetischen Behandlung über 2 Tage umfassen:

- Corticosteroide (orales Dexamethason 4 mg oder Äquivalent) oder
- Serotonin-Antagonisten (orales Ondansetron 8 mg oder Äquivalent) oder
- Metoclopramid (intravenös oder oral 10 mg oder Äquivalent alle 8 Stunden)

#### Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Die empfohlenen Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1: Dosisreduktion für ZEPZELCA bei Nebenwirkungen**

Empfohlene Anfangsdosis	1. Dosisreduktion	2. Dosisreduktion	3. Dosisreduktion
3,2 mg/m <sup>2</sup>	2,6 mg/m <sup>2</sup>	2,0 mg/m <sup>2</sup>	Absetzen
1,6 mg/m <sup>2</sup> *	1,3 mg/m <sup>2</sup>	1,0 mg/m <sup>2</sup>	Absetzen

\*Dosisreduktionsschema, das auf die um 50 % reduzierte Dosis (d. h. 1,6 mg/m<sup>2</sup>) anwendbar ist, die in Fällen von mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder gleichzeitiger Anwendung mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren verwendet wird.

Die empfohlenen Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2: Kriterien für Dosisanpassungen für ZEPZELCA bei Nebenwirkungen**

Nebenwirkung	Schweregrad <sup>a</sup>	Dosisanpassung
Neutropenie <sup>b</sup> (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 4 ODER febrile Neutropenie jeglichen Grades ODER assoziiert mit einer Infektion/Sepsis jeglichen Grades	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEPZELCA aussetzen, bis Grad <math>\leq 1</math> und assoziiertes Fieber/Infektion/Sepsis abgeklungen ist, UND</li> <li>• ZEPZELCA mit einer reduzierten Dosis wieder aufnehmen<sup>b</sup></li> </ul>
Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 3 mit Blutung ODER Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEPZELCA aussetzen bis Thrombozytenzahl <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> UND</li> <li>• ZEPZELCA mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen</li> </ul>
Hepatotoxizität (siehe Abschnitt 4.4) und andere Nebenwirkungen	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEPZELCA aussetzen bis Grad <math>\leq 1</math> (für AST und ALT bis <math>\leq 3</math> ULN) UND</li> <li>• ZEPZELCA mit derselben Dosis wieder aufnehmen</li> </ul>
	Grad $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEPZELCA aussetzen bis Grad <math>\leq 1</math> (für AST und ALT bis <math>\leq 3</math> ULN) UND</li> <li>• ZEPZELCA mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen</li> </ul>
Rhabdomyolyse	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEPZELCA aussetzen bis Grad <math>\leq 1</math> UND</li> <li>• ZEPZELCA mit derselben Dosis wieder aufnehmen</li> </ul>
	Grad $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEPZELCA dauerhaft absetzen</li> </ul>
Nicht-hämatologische Toxizität	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEPZELCA aussetzen bis Grad <math>\leq 1</math> UND</li> <li>• ZEPZELCA mit derselben Dosis wieder aufnehmen</li> </ul>
	Grad $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEPZELCA aussetzen bis Grad <math>\leq 1</math> UND</li> <li>• ZEPZELCA mit einer reduzierten Dosis wieder aufnehmen</li> </ul>
Tumorlysesyndrom	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEPZELCA aussetzen bis Grad <math>\leq 1</math> UND</li> <li>• ZEPZELCA mit derselben Dosis wieder aufnehmen</li> </ul>
	Grad $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEPZELCA dauerhaft absetzen</li> </ul>
Jede Nebenwirkung, die häufige oder längere (> 2 Wochen) Dosisverzögerungen erfordert	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis von ZEPZELCA reduzieren oder absetzen</li> </ul>

<sup>a</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute (NCI CTCAE) Version 5.0.

<sup>b</sup> Patienten mit isolierter Neutropenie Grad 4 (Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm<sup>3</sup>) und ohne G-CSF als Primärprophylaxe können eine G-CSF-Prophylaxe erhalten, anstatt sich einer Lurbinectedin-Dosisreduktion zu unterziehen.

#### Dosisanpassung für die gleichzeitige Anwendung mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Lurbinectedin mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Lurbinectedin-Dosis auf 50 % der zugelassenen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5). Im Falle von Nebenwirkungen unter der reduzierten Anfangsdosis sind bis zu zwei nachfolgende Dosisreduktionen um jeweils 20 % zulässig (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter ab  $\geq 65$  Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (CrCL 60–89 ml/min) oder mittelschwerer (CrCL 30–59 ml/min) Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Lurbinectedin wurde bei keiner ausreichenden Anzahl von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCL  $< 30$  ml/min) oder terminaler Nierenerkrankung untersucht, um das Risiko abzuschätzen; daher sollte es bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

##### Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit erhöhten AST- oder ALT-Werten (AST oder ALT  $> 3 \times$  ULN) wird die Behandlung mit Lurbinectedin nicht empfohlen, da nur begrenzte klinische Erfahrungen vorliegen.

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin  $\leq$  ULN und AST  $>$  ULN oder Gesamtbilirubin 1 bis  $\leq 1,5 \times$  ULN und beliebige AST) wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin  $> 1,5$  bis  $\leq 3 \times$  ULN und beliebige AST) beträgt die empfohlene Dosis von ZEPZELCA 1,6 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 60 Minuten alle 21 Tage bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung sollten auf verstärkte Nebenwirkungen überwacht werden. Im Falle von Nebenwirkungen unter der reduzierten Anfangsdosis sind bis zu zwei nachfolgende Dosisreduktionen um jeweils 20 % zulässig (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von ZEPZELCA bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin  $> 3 \times$  ULN) sollte vermieden werden. Wenn die Anwendung von ZEPZELCA nicht vermieden werden kann, beträgt die empfohlene Dosis 1,6 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 60 Minuten alle 21 Tage bis zur Krankheitsprogression oder bis zu inakzeptabler Toxizität (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollten auf verstärkte Nebenwirkungen überwacht werden. Im Falle von Nebenwirkungen unter der reduzierten Anfangsdosis sind bis zu zwei nachfolgende Dosisreduktionen um jeweils 20 % zulässig (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

##### Kinder und Jugendliche

Es gibt bei der Behandlung des SCLC (*small cell lung cancer*, kleinzelliges Lungenkarzinom) keinen relevanten Nutzen von ZEPZELCA bei Kindern und Jugendlichen.

## Art der Anwendung

ZEPZELCA ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht werden.

## Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

ZEPZELCA muss vor der Anwendung rekonstituiert und dann weiter verdünnt werden.

Die Verwendung eines zentralen Venenkatheters sollte in Betracht gezogen werden, um das Risiko eines Extravasats (siehe Abschnitt 4.4) und einer Thrombophlebitis zu reduzieren, insbesondere bei Patienten mit schlechtem Venenzugang.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Myelosuppression

ZEPZELCA kann eine schwere und lebensbedrohliche Myelosuppression einschließlich febriler Neutropenie und Sepsis verursachen.

ZEPZELCA sollte nicht bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl von weniger als  $1,5 \times 10^9/l$  und einer Thrombozytenzahl von weniger als  $100 \times 10^9/l$  bei Therapiebeginn angewendet werden.

Ein großes Blutbild, einschließlich Differentialblutbild und Thrombozytenzahl, sollte bei Therapiebeginn und vor jedem Zyklus überwacht werden. Dosisanpassungen können erforderlich sein (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2).

Bei Neutrophilenzahlen von weniger als  $500/mm^3$  oder einem Wert unter der unteren Normgrenze, der mit einer Infektion/Sepsis assoziiert ist, wird die Anwendung von G-CSF empfohlen.

#### Hepatotoxizität

ALT- und AST-Anstiege wurden unter ZEPZELCA berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Leberwerte, einschließlich ALT, AST und Bilirubin, sollten vor Beginn der Behandlung mit ZEPZELCA und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung, wie klinisch indiziert, überwacht werden. Dosisanpassungen können erforderlich sein (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

#### Extravasat, das zu Gewebsnekrose führt

Es kann ein Extravasat von ZEPZELCA auftreten, das zu Haut- und Weichteilverletzungen führt, einschließlich Nekrosen, die ein Débridement erfordern (siehe Abschnitt 4.8).

Die Verwendung eines zentralen Venenkatheters sollte in Betracht gezogen werden, um das Risiko eines Extravasats zu reduzieren, insbesondere bei Patienten mit schlechtem Venenzugang. Die Patienten müssen während der ZEPZELCA-Infusion auf Anzeichen und Symptome eines Extravasats überwacht werden.

Wenn eine Extravasat auftritt, muss die Infusion sofort abgebrochen, der Infusionskatheter entfernt und der Patient auf Anzeichen und Symptome einer Gewebsnekrose überwacht werden. Die Zeit bis zum Auftreten einer Nekrose nach einem Extravasat kann variieren. Es sollten unterstützende Maßnahmen durchgeführt und bei Bedarf ein geeigneter Facharzt für die Behandlung von Anzeichen und Symptomen eines Extravasats konsultiert werden. Nachfolgende Infusionen sollten an einer Stelle verabreicht werden, die nicht von einem Extravasat betroffen war.

### Rhabdomyolyse

Bei Patienten, die mit ZEPZELCA behandelt wurden, wurde über Rhabdomyolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Kreatinphosphokinase (*Creatine phosphokinase*, CPK) sollte vor Beginn der Behandlung mit ZEPZELCA und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung, wie klinisch indiziert, überwacht werden.

Wenn eine Rhabdomyolyse auftritt, sollten umgehend unterstützende Maßnahmen wie parenterale Hydratation, Harnalkalisierung und Dialyse wie indiziert eingeleitet werden. Die Behandlung mit ZEPZELCA sollte je nach Schweregrad ausgesetzt oder die Dosis reduziert werden [siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2].

Wenn Arzneimittel, die bekanntermaßen mit Rhabdomyolyse assoziiert sind (z. B. Statine), gleichzeitig mit Lurbinectedin angewendet werden, ist Vorsicht geboten, da das Risiko einer Rhabdomyolyse erhöht sein kann.

### Tumorlysesyndrom (TLS)

Tumorlysesyndrom (TLS), das einen tödlichen Verlauf nehmen kann, wurde für die Behandlung mit ZEPZELCA berichtet. Medizinisches Fachpersonal ist angewiesen, Patienten engmaschig auf TLS zu überwachen, insbesondere solche mit einer hohen Tumormasse. Zu den wichtigsten Vorsichtsmaßnahmen gehören die Vermeidung von Dehydratation und die Behandlung eines Elektrolytungleichgewichts. Ein auftretendes TLS ist umgehend zu behandeln und die potenzielle Notwendigkeit einer Unterbrechung oder eines Abbruchs der Behandlung ist zu erwägen (siehe Abschnitt 4.2).

### Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Embryofetale Toxizität

Lurbinectedin kann den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest empfohlen.

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 7 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 4 Monate nach der letzten Dosis ein Kondom verwenden. Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen für denselben Zeitraum eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 und 5.3).

## Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen – SCLC

Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von  $\geq 2$ , Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS), einer Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder einer Verabreichung systemischer Immunsuppressiva innerhalb von 1 Woche vor der Aufnahme in die Studie wurden von der pivotalen SCLC-Studie ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Da keine Daten vorliegen, sollte Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab bei diesen Populationen nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzens/Risikos auf Einzelfallbasis angewendet werden.

## Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wirkung starker oder moderater CYP3A-Inhibitoren auf Lurbinectedin

In einer speziellen Studie zu Arzneimittelwechselwirkung ( $n = 8$ ) mit Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, war die systemische Exposition von Lurbinectedin insgesamt um etwa das 2,7-Fache ( $AUC_{0-\infty}$ ) erhöht und die Gesamt-Plasma-Clearance um 63 % reduziert, wenn Lurbinectedin gleichzeitig mit Itraconazol (tägliche Gesamtdosis von 200 mg für 12 Tage, 4 Tage vor und bis zu 8 Tage nach der Verabreichung von Lurbinectedin) verabreicht wurde.

Die gleichzeitige Anwendung von ZEPZELCA und starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir, Atazanavir, Indinavir, Boceprevir, Telaprevir) oder moderaten CYP3A-Inhibitoren (z. B. Aprepitant, Ciprofloxacin, Erythromycin, Cyclosporin, Fluconazol, Diltiazem, Verapamil) nicht vermieden werden kann, sollte die ZEPZELCA-Dosis auf 50 % der zugelassenen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Im Falle von Nebenwirkungen unter der reduzierten Anfangsdosis sind bis zu zwei nachfolgende Dosisreduktionen um jeweils 20 % zulässig (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

### Wirkung starker CYP3A-Induktoren auf Lurbinectedin

In einer speziellen Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen ( $n = 8$ ) mit Bosentan, einem moderaten CYP3A4-Induktor, war die systemische Exposition von Lurbinectedin insgesamt um etwa 20 % ( $AUC_{0-\infty}$ ) verringert und die Gesamt-Plasma-Clearance um 25 % erhöht, wenn Lurbinectedin gleichzeitig mit Bosentan (125 mg zweimal täglich über 5 Tage) verabreicht wurde. Die Größenordnung dieser Veränderungen schließt daher eine klinisch relevante Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von moderaten CYP3A4-Induktoren (z. B. Bosentan, Cenobamat, Dabrafenib, Efavirenz, Etravirin, Lorlatinib, Pexidartinib, Phenobarbital, Primidon, Sotorasib) auf die Lurbinectedin-Exposition aus und es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) und ZEPZELCA sollte vermieden werden. Alternative Wirkstoffe mit geringerer CYP3A-Induktion sollten in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Behandlung mit Lurbinectedin ein Schwangerschaftstest empfohlen.

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 7 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 4 Monate nach der letzten Dosis ein Kondom verwenden. Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen für denselben Zeitraum eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.3).

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lurbinectedin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine schwere embryofetale Entwicklungstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Lurbinectedin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Lurbinectedin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Schwangere oder Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht schwanger sind, müssen über das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind informiert werden. Wenn ZEPZELCA während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin während der Behandlung mit ZEPZELCA schwanger wird, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind unterrichtet werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lurbinectedin/Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Lurbinectedin ist während der Stillzeit kontraindiziert.

### Fertilität

Obwohl keine spezifischen Studien zur Beurteilung der Fertilität mit Lurbinectedin durchgeführt wurden und in Toxizitätsstudien keine eindeutigen Anzeichen einer Toxizität für die Fortpflanzungsorgane beobachtet wurden, ist es aufgrund der Art der Verbindung (zytotoxisch und mutagen) wahrscheinlich, dass die Fortpflanzungsfähigkeit beeinflusst wird.

Vor der Behandlung sollte aufgrund der Möglichkeit irreversibler Unfruchtbarkeit aufgrund der Therapie mit Lurbinectedin eine Beratung zur Konservierung von Eizellen oder Spermien eingeholt werden. Bei Patienten, die nach der Behandlung Kinder haben möchten, wird auch eine genetische Beratung empfohlen.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ZEPZELCA hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen Ermüdung/Fatigue, Schwindelgefühl, Vertigo und Übelkeit auftreten, sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind (siehe Abschnitt 4.8)

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (37,6 %), Ermüdung/Fatigue\* (34,3 %), Anämie (33,9 %), Thrombozytopenie (27,7 %) und Neutropenie (25,2 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3/4 waren Neutropenie (12,4 %), Thrombozytopenie (11,2 %), Anämie (9,5 %) und Ermüdung/Fatigue\* (5,0 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 34,3 % der Patienten auf, die ZEPZELCA mit Atezolizumab erhielten. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie (2,9 %), Pneumonie (3,7 %), Atemwegsinfektion (2,5 %) und Dyspnoe (2,1 %). Bei 5 % der Patienten, die ZEPZELCA und Atezolizumab erhielten, traten tödliche Nebenwirkungen auf, in den meisten Fällen aufgrund von Pneumonie und anderen Lungeninfektionen.

Die Behandlung mit ZEPZELCA wurde bei 5,8 % der Patienten, die ZEPZELCA in Kombination mit Atezolizumab erhielten, aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abgebrochen. Die häufigste Nebenwirkung, die ein dauerhaftes Absetzen von ZEPZELCA erforderte, war Neutropenie (1,7 %).

Bei 28,9 % der Patienten, die ZEPZELCA und Atezolizumab erhielten, traten Nebenwirkungen auf, die zu einer Unterbrechung der ZEPZELCA-Behandlung führten. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Unterbrechung führten, waren Neutropenie (5,4 %), Anämie (5,0 %), Ermüdung/Fatigue\* (4,6 %) und Thrombozytopenie (3,3 %).

Bei 16,1 % der Patienten, die ZEPZELCA und Atezolizumab erhielten, erfolgten Dosisreduktionen von ZEPZELCA aufgrund einer Nebenwirkung. Die häufigsten Nebenwirkungen, die eine Dosisreduktion bei Patienten, die ZEPZELCA und Atezolizumab erhielten, erforderlich machten, umfassten Thrombozytopenie (4,1 %), Ermüdung/Fatigue\* (3,3 %), Übelkeit (2,1 %) und Erbrechen (2,1 %).

\* Für zusammengefasste bevorzugte Bezeichnungen siehe Fußnote in Tabelle 3.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der klinischen Studie IMforte berichteten Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit in Tabelle 3 aufgeführt.

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen basieren auf der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse jeglicher Ursache, die bei 242 Patienten identifiziert wurden, die in der klinischen Studie IMforte Lurbinededin in Kombination mit Atezolizumab während einer medianen Behandlungsdauer von 4,4 Monaten erhielten (siehe Abschnitt 5.1 für Informationen zu den Hauptmerkmalen der Teilnehmer an dieser klinischen Studie). Nach der Markteinführung wurden weitere Nebenwirkungen berichtet.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ); „nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)“. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeführt.

**Tabelle 3. Nebenwirkungen bei Patienten, die mit ZEPZELCA in Kombination mit Atezolizumab behandelt wurden**

Häufigkeitskategorie (beliebiger Grad)	Nebenwirkungen nach Systemorganklasse	Beliebiger Grad (%)	Grad $\geq 3$ (%)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			
Häufig	Pneumonie	5,4	3,3
	Harnwegsinfektion <sup>a</sup>	5,4	0,4
	Infektion	3,3	1,2
	Hautinfektion <sup>b</sup>	2,1	0,4
Gelegentlich	Sepsis	0,4	0,4
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			
Sehr häufig	Anämie	33,9	9,5
	Thrombozytopenie	27,7	11,2
	Neutropenie	25,2	12,4
	Leukopenie	12,4	2,9

Häufigkeitskategorie (beliebiger Grad)	Nebenwirkungen nach Systemorganklasse	Beliebiger Grad (%)	Grad ≥ 3 (%)
Häufig	Lymphopenie	5,4	2,1
	Febrile Neutropenie	1,7	1,7
Gelegentlich	Panzytopenie	0,4	0,4
<b>Endokrine Erkrankungen</b>			
Häufig	Hypothyreose	7,9	0
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			
Sehr häufig	Appetit vermindert	18,2	0,8
Häufig	Hypomagnesiämie	5,4	0,4
	Hypokalzämie	4,5	0,8
Sehr selten	Tumorlysesyndrom <sup>c</sup>	Häufigkeit nicht bekannt	-
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
Häufig	Periphere Neuropathie <sup>d</sup>	8,3	0,8
	Kopfschmerzen	6,6	0
	Dysgeusie	2,9	0
<b>Gefäßerkrankungen</b>			
Häufig	Phlebitis	7,0	0
	Thrombophlebitis	4,5	0,4
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			
Sehr häufig	Dyspnoe	10,7	2,5
Häufig	Husten	9,9	0
	Pneumonitis	4,5	0,8
	Husten mit Auswurf	4,1	0
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Sehr häufig	Übelkeit	37,6	2,9
	Diarrhö	15,7	0,4
	Erbrechen	14,9	0,8
	Obstipation	12,8	0
Häufig	Abdominalschmerz <sup>e</sup>	9,9	0,4
	Dyspepsie	4,5	0
	Stomatitis	2,5	0
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>			
Häufig	Pruritus	7,9	0,4
	Ausschlag	5,8	0
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			
Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems <sup>f</sup>	15,7	0,8
Häufig	Arthralgie	8,3	1,2
Selten	Rhabdomyolose <sup>c</sup>	Häufigkeit nicht bekannt	-
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Sehr häufig	Ermüdung/Fatigue <sup>g</sup>	34,3	5,0
Häufig	Ödem <sup>h</sup>	6,2	0,4
	Fieber	5,4	0
	Periphere Schwellung	4,5	0,4
	Extravasat <sup>i</sup>	3,3	0
	Schleimhautentzündung	2,5	0
<b>Untersuchungen</b>			
Häufig	Transaminasen erhöht <sup>j</sup>	9,1	2,9
	Kreatinin im Blut erhöht	5,4	0
	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	3,3	0,8

Häufigkeitskategorie (beliebiger Grad)	Nebenwirkungen nach Systemorganklasse	Beliebiger Grad (%)	Grad $\geq 3$ (%)
	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	2,1	0,4
	Gewicht erniedrigt	3,3	0
<sup>a</sup> Einschließlich Harnwegsinfektion, Zystitis <sup>b</sup> Einschließlich Hautinfektion, Zellulitis <sup>c</sup> Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar), nach der Markteinführung berichtet (zum Grad liegen keine Angaben vor) <sup>d</sup> Einschließlich Hypästhesie, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie <sup>e</sup> Einschließlich abdominale Beschwerden, Bauch aufgetrieben, Abdominalschmerz, Oberbauchschmerz <sup>f</sup> Einschließlich Rückenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerz in einer Extremität <sup>g</sup> Einschließlich Asthenie, Ermüdung/Fatigue <sup>h</sup> Einschließlich Ödem, Ödem peripher <sup>i</sup> In wenigen Fällen wurde eine Gewebsnekrose berichtet <sup>j</sup> Einschließlich Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Transaminasen erhöht			

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkung

#### Neutropenie

In der IMforte-Studie traten bei 25,2 % der Patienten Neutropenie (alle Grade), bei 12,4 % Neutropenie Grad 3/4, bei 1,7 % febrile Neutropenie und bei 0,4 % Sepsis auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Neutropenie\* (alle Grade) betrug 10 Tage (Bereich: 7–29). Die mediane Dauer war 11 Tage (Bereich: 1–196). Neutropenie\* führte bei 1,7 % bzw. 5,4 % der Patienten zu einer Dosisreduktion oder -unterbrechung. Bei 1,7 % der Patienten wurde die Behandlung dauerhaft abgebrochen.

#### Hepatotoxizität

In der IMforte-Studie wurde bei 6,6 % der Patienten eine ALT-Erhöhung (2,5 %  $\geq$  Grad 3) berichtet, während bei 7,0 % der Patienten eine AST-Erhöhung (1,2 %  $\geq$  Grad 3) berichtet wurde. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer ALT-Erhöhung (alle Grade) betrug 7 Tage (Bereich: 3–22). Die mediane Dauer war 17 Tage (Bereich: 7-21). Eine ALT-Erhöhung führte bei jeweils 0,4 % der Patienten zu einer Dosisreduktion bzw. -unterbrechung. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer AST-Erhöhung (alle Grade) betrug 4 Tage (Bereich: 3–8). Die mediane Dauer war 9 Tage (Bereich: 6–21). Eine AST-Erhöhung führte bei 0,8 % der Patienten zu einer Dosisreduktion.

#### Rhabdomyolyse

Nach der Markteinführung von ZEPZELCA wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet. Es wurden keine tödlichen Fälle berichtet.

#### Extravasat

Bei der Anwendung von ZEPZELCA nach der Markteinführung wurden gelegentlich Fälle eines Extravasats mit lokaler Reizung berichtet. In wenigen Fällen wurde über Gewebsnekrosen berichtet, die ein Débridement erforderten.

#### Tumorlysesyndrom

Nach der Markteinführung von ZEPZELCA wurden Fälle von Tumorlysesyndrom berichtet.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Bei Verdacht auf eine Überdosierung den Patienten engmaschig auf Myelosuppression und Leberenzyme überwachen und gegebenenfalls unterstützende Maßnahmen ergreifen.

Es ist kein Antidot für eine Überdosis Lurbinectedin bekannt.

Es wird nicht erwartet, dass eine Hämodialyse die Elimination von Lurbinectedin verstärkt, da Lurbinectedin stark an Plasmaproteine gebunden ist (99 %) und die renale Ausscheidung vernachlässigbar ist.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel,  
ATC-Code: L01XX69

##### Wirkmechanismus

Lurbinectedin hemmt den onkogenen Transkriptionsprozess durch (i) Bindung an CG-reiche DNA-Sequenzen innerhalb von Promotoren proteinkodierender Gene; (ii) die Entfernung von onkogenen Transkriptionsfaktoren von ihren Bindungsstellen und (iii) das Anhalten der Elongation durch die RNA-Polymerase II sowie den spezifischen Abbau durch das Ubiquitin-/Proteasom-System. Alle diese Prozesse bringen den Zellzyklus zum Stillstand und führen zur Apoptose von Tumorzellen.

Lurbinectedin unterdrückt die Expression von inflammatorischen und motilitätsbezogenen Genen bei nicht toxischen nanomolaren Konzentrationen *in vitro* und hemmt gleichzeitig die Zellmigration und -adhäsion. Bei höheren Konzentrationen induziert es die Apoptose in Monozyten und Makrophagen durch die Aktivierung von Caspase-8. *In vivo* (Mausmodelle) schränkt die Antitumor-Dosierung (0,18–0,20 mg/kg) das Tumorwachstum ein, reduziert spezifische Immunzellpopulationen und verringert die Tumolvaskularität.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

###### *Kardiale Elektrophysiologie*

Das Potenzial von Lurbinectedin für eine QTc-Verlängerung wurde bei 39 Patienten mit fortgeschrittenem Krebs untersucht. Bei einer Lurbinectedin-Dosis von 3,2 mg/m<sup>2</sup> alle 21 Tage wurden keine großen Auswirkungen auf das QTc-Intervall (> 10 ms) festgestellt.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### Kleinzelliges Lungenkarzinom im extensiven Stadium

Die Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie mit ZEPZELCA in Kombination mit Atezolizumab wurde in IMforte, einer randomisierten, multizentrischen, offenen Studie bei 483 Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium im Rahmen der Erstlinienbehandlung untersucht. Die Teilnehmer waren für die Randomisierung geeignet, wenn sie basierend auf der radiologischen Beurteilung innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung nach Abschluss von 4 Zyklen der Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid CR, PR oder SD gemäß RECIST v1.1 erreichten und einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 aufwiesen. Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Erhaltungstherapie mit Lurbinectedin und Atezolizumab oder nur Atezolizumab. Patienten im Arm mit Lurbinectedin und Atezolizumab erhielten eine Primärprophylaxe mit G-CSF, es sei denn, diese war kontraindiziert. Patienten mit ZNS-Metastasen, einer Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder einer Verabreichung systemischer Immunsuppressiva innerhalb von 1 Woche vor der Aufnahme wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Randomisierung wurde nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), Laktatdehydrogenase (LDH) ( $\leq$  ULN vs.  $>$  ULN), Vorhandensein von Lebermetastasen bei der Aufnahme (ja vs. nein) und vorherigem Erhalt einer prophylaktischen Schädelbestrahlung (ja vs. nein) stratifiziert.

Die Patienten wurden in einen der beiden folgenden Behandlungsarme randomisiert:

- ZEPZELCA 3,2 mg/m<sup>2</sup> intravenös mit Atezolizumab 1 200 mg intravenös einmal alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität oder
- Atezolizumab 1 200 mg intravenös einmal alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und das durch die unabhängige Prüfeinrichtung (*Independent Review Facility*, IRF) beurteilte progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) gemäß den Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens bei soliden Tumoren (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) v1.1 in der randomisierten Population (siehe Tabelle 5).

Insgesamt wurden 483 Patienten randomisiert: 242 in den Arm mit ZEPZELCA und Atezolizumab und 241 in den Arm mit Atezolizumab. Das mediane Alter betrug 66 Jahre (Bereich 35 bis 85 Jahre, 13 %  $\geq$  75 Jahre). Die Mehrzahl der Patienten waren Weiße (81,6 %), 12,8 % Asiaten, 6,6 % Hispanoamerikaner und  $<$  1 % Schwarze oder Afroamerikaner. Die meisten Patienten waren männlich (62,5 %) und 97,5 % waren aktuelle oder frühere Raucher. Der ECOG-Leistungsstatus bei Baseline betrug 0 (42,9 %) oder 1 (57,1 %).

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 5 und in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

**Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse aus IMforte**

	<b>Lurbinectedin mit Atezolizumab N = 242</b>	<b>Atezolizumab N = 241</b>
<b>Gesamtüberleben<sup>1</sup></b>		
Todesfälle (%)	113 (46,7 %)	136 (56,4 %)
Median, Monate (95%-KI)	13,2 (11,9; 16,4)	10,6 (9,5; 12,2)
Hazard Ratio <sup>2</sup> (95%-KI) p-Wert <sup>3, 6</sup>		0,73 (0,57; 0,95) 0,0174
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>1, 4, 5</sup></b>		
Anzahl der Ereignisse (%)	174 (71,9 %)	202 (83,8 %)
Median, Monate (95%-KI)	5,4 (4,2; 5,8)	2,1 (1,6; 2,7)
Hazard Ratio <sup>2</sup> (95%-KI) p-Wert <sup>3, 7</sup>		0,54 (0,43; 0,67) $<$ 0,0001

Stichtag: 29. Juli 2024

<sup>1</sup>Gemessen ab dem Zeitpunkt der Randomisierung

<sup>2</sup>Stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, LDH-Spiegel, Vorhandensein von Lebermetastasen und vorheriger prophylaktischer Schädelbestrahlung

<sup>3</sup>Basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test

<sup>4</sup>Gemäß IRF-Bestimmung

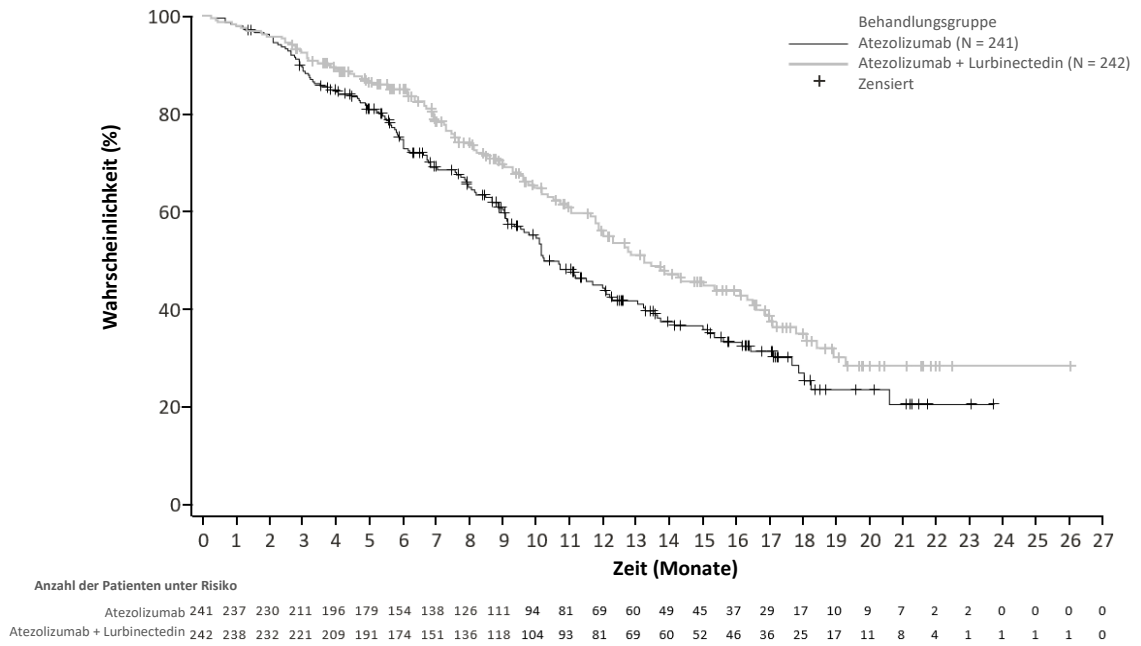
<sup>5</sup>Gemäß RECIST v1.1

<sup>6</sup>Verglichen mit dem zugewiesenen Alpha von 0,0313 (zweiseitig) für diese OS-Zwischenanalyse.

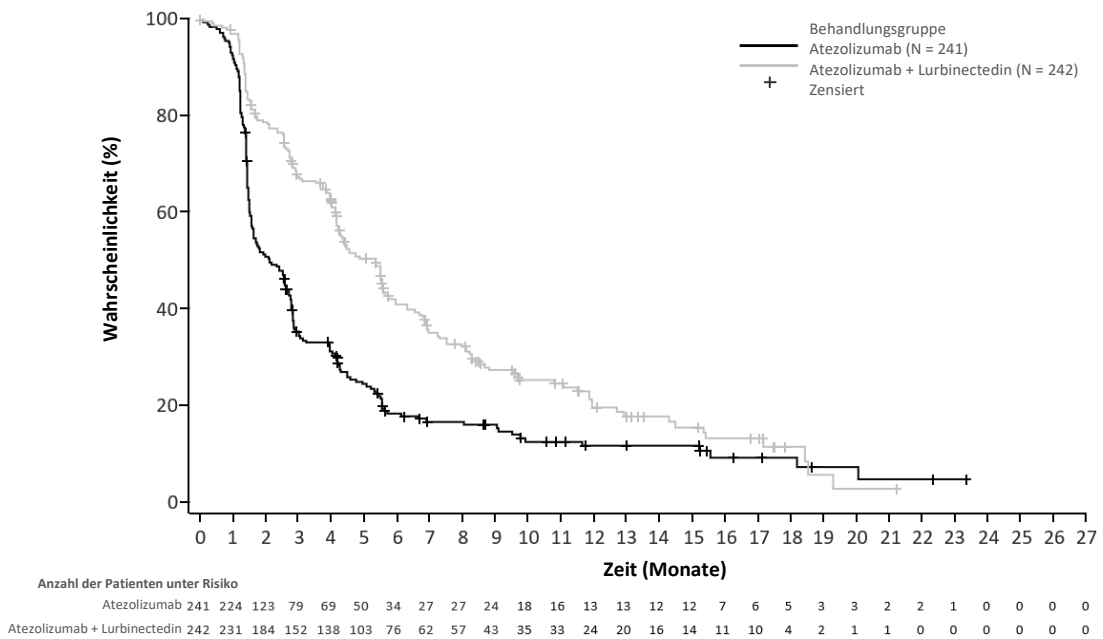
<sup>7</sup>Verglichen mit dem zugewiesenen Alpha von 0,001 (zweiseitig) für diese abschließende PFS-Analyse.

KI = Konfidenzintervall

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in IMforte**



**Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des IRF-beurteilten progressionsfreien Überlebens in IMforte**



## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ZEPZELCA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von SCLC gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach einer Lurbinectedin-Dosis von  $3,2 \text{ mg/m}^2$ , verabreicht als einstündige intravenöse Infusion, betragen die geometrischen Mittelwerte von  $C_{\text{max}}$  und der  $AUC_{\infty}$  im Plasma insgesamt  $107 \text{ } \mu\text{g/l}$  bzw.  $551 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$ . Bei wiederholter Gabe alle 21 Tage wird keine Akkumulation von Lurbinectedin im Plasma beobachtet.

### Verteilung

Das typische Verteilungsvolumen von Lurbinectedin im *Steady State* beträgt 504 l. Die Bindung an Plasmaproteine beträgt ungefähr 99 %, sowohl an Albumin als auch an das saure Alpha-1-Glykoprotein, mit einem berechneten Blut-Plasma-Quotienten von 0,68.

### Biotransformation

#### *In-vitro-Studien*

*In-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen und Supersomen deuten darauf hin, dass hauptsächlich CYP3A4 das für den hepatischen Metabolismus von Lurbinectedin verantwortliche CYP-Enzym ist.

*Cytochrom P450(CYP)-Enzyme*: Lurbinectedin ist kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4. Lurbinectedin ist kein Induktor von CYP1A2 oder CYP3A4. Das Potenzial von Lurbinectedin zur Induktion von CYP2B6 ist nicht bekannt.

*Transportsysteme*: Lurbinectedin ist ein Substrat von MDR1 (P-gp), aber kein Substrat von OATB1P1, OATP1B3, OCT1 oder MATE1. *In vitro* zeigte Lurbinectedin ein Potenzial zur Hemmung von MDR1, OATP1B1, OATP1B3 und OCT1, diese Erkenntnisse sind jedoch nicht als klinisch relevant anzusehen. Lurbinectedin ist kein Hemmer von BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 oder OCT2.

### Elimination

Die terminale Halbwertszeit von Lurbinectedin beträgt 51 Stunden. Die Plasma-Clearance von Lurbinectedin beträgt insgesamt 11 l/h.

Der Hauptausscheidungsweg der Lurbinectedin-bezogenen Radioaktivität war über die Fäzes (89 % der Dosis), wobei nur Spuren von unverändertem Lurbinectedin in den Fäzes nachgewiesen wurden (< 0,2 % der Dosis). Die Ausscheidung über den Urin, hauptsächlich in unveränderter Form (1 % der Dosis) und in Form eines Metaboliten (bis zu 1 % der Dosis), spielte eine untergeordnete Rolle (6 % der Dosis).

### Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Lurbinectedin ist im Dosisbereich von  $0,02\text{--}6,9 \text{ mg/m}^2$  linear.

## Besondere Patientengruppen

Pharmakokinetische Populationsanalysen zeigten, dass Gewicht (Bereich: 39–154 kg), Alter (Bereich: 18–85 Jahre) und Geschlecht keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die systemische Lurbinectedin-Exposition haben.

### Leberfunktionsstörung

Es wurde eine spezielle Studie durchgeführt, um den Einfluss unterschiedlich schwerer Leberfunktionsstörungen (HI) auf Lurbinectedin bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zu beurteilen. Die Patienten wurden gemäß der Klassifizierung der *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* (NCI-ODWG) als Patienten mit normaler Leberfunktion oder leichter (Gesamtbilirubin  $\leq$  ULN und AST  $>$  ULN oder Gesamtbilirubin  $>$  1 bis  $\leq$  1,5 x ULN und AST = beliebig), mittelschwerer (Gesamtbilirubin  $>$  1,5 bis  $\leq$  3 x ULN und AST = beliebig) oder schwerer (Gesamtbilirubin  $>$  3 x ULN) Leberfunktionsstörung klassifiziert. Patienten mit normaler Leberfunktion und leichter Leberfunktionsstörung erhielten 3,2 mg/m<sup>2</sup> Lurbinectedin und Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung erhielten 1,6 mg/m<sup>2</sup> Lurbinectedin. Hinsichtlich der Gesamt-Pharmakokinetik von Lurbinectedin wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten beobachtet. Eine statistisch signifikant höhere dosisnormalisierte M1-AUC-Metabolit/Parent-Ratio (MPR) wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Ratio: 5,95; 90%-KI: 2,54–13,98) und mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Ratio: 8,65; 90%-KI: 3,94–19,01) im Vergleich zu Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung beobachtet. Für die M4-MPR wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede entsprechend den Leberfunktionsstörungsgruppen beobachtet.

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurde bei 125 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung, die 3,2 mg/m<sup>2</sup> Lurbinectedin alle 21 Tage erhielten, im Vergleich zu 625 Patienten mit normaler Leberfunktion kein augenscheinlicher pharmakokinetischer Unterschied beobachtet.

### Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien zu Lurbinectedin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Auf Grundlage von pharmakokinetischen Populationsanalysen wurden bei 165 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (CrCL von 60–89 ml/min), 73 Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CrCL von 30–59 ml/min) und einem Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCL von 26 ml/min), die Lurbinectedin 3,2 mg/m<sup>2</sup> alle 21 Tage erhielten, im Vergleich zu 166 Patienten mit normaler Nierenfunktion keine erkennbaren pharmakokinetischen Unterschiede beobachtet. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lurbinectedin bei Patienten mit CrCL  $<$  30 ml/min oder bei Dialysepatienten sind nicht bekannt.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Toxikologie

Das primäre Toxizitätsziel, das bei präklinischen Spezies (Ratten, Hunde und NHP) identifiziert wurde, war durch eine schwere, reversible und nicht-kumulative Atrophie des Knochenmarks gekennzeichnet, die mit dosisabhängiger Leukopenie sowie Thrombozytopenie und Anämie assoziiert war. Darüber hinaus traten bei Tieren, die mit Lurbinectedin behandelt wurden, Leberanomalien auf (mehrere dunkle Bereiche oder geschwollene Leber, erhöhte Leberfunktionsmarker, Gallengangsschäden mit Nekrose und/oder Ödem sowie hepatozelluläre Degeneration/Apoptose und periportale hepatozytäre Hypertrophie). Weitere Befunde fanden sich im Magen-Darm-Trakt (Schleimhautatrophie), in den Nieren (kortikale tubuläre Degeneration und Vakuolisierung), im Herz (fokal, leichte bis mittelschwere Myokarddegeneration und/oder -nekrose) und an der Injektionsstelle (perivaskuläre/vaskuläre Entzündungsreaktionen). Bei der Mehrzahl dieser Veränderungen wurde nach Beendigung der Dosisverabreichung eine vollständige Erholung festgestellt.

## Genotoxizität

Positive Genotoxizitätsergebnisse wurden *in vitro* in Säugetierzelllinien erhalten, die bei allen getesteten Konzentrationen eine dosisabhängige Toxizität zeigten (Bereich von 48 bis 0,188 ng/ml). Positive Genotoxizitätsbefunde sind für Lurbinectedin als einem DNA-interagierenden antineoplastischen Wirkstoff zu erwarten (siehe Abschnitt 4.6).

## Kanzerogenes Potential

Eine Karzinogenitätsprüfung von Lurbinectedin wurde nicht durchgeführt.

## Reproduktion und Entwicklung

Lurbinectedin induzierte maternale Toxizität bei einer am postkoitalen Tag 10 erfolgten einzelnen Gabe der MTD von 0,6 mg/m<sup>2</sup> und schwere Embryotoxizität, was zu 100%iger Embryo-Letalität führte (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Saccharose  
Milchsäure  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

*ZEPZELCA 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*

18 Monate

*ZEPZELCA 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*

5 Jahre

#### Rekonstituierte und verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2 bis 8 °C oder 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden. Wenn die Rekonstitution/Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat, kann das zubereitete gebrauchsfertige Produkt bis zu 24 Stunden bei +2 °C bis +8 °C oder +25 °C gelagert werden.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

##### ZEPZELCA 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

20-ml-Durchstechflasche (Klarglas Typ I) mit einem Stopfen (Butylkautschuk) und weißer Versiegelung (Aluminium), die 2 mg Lurbinectedin enthält.

Packungsgröße mit 1 Durchstechflasche.

##### ZEPZELCA 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

30-ml-Durchstechflasche (Klarglas Typ I) mit einem Stopfen (Butylkautschuk) und blauer Versiegelung (Aluminium), die 4 mg Lurbinectedin enthält.

Packungsgröße mit 1 Durchstechflasche.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Geeignete Verfahren für die ordnungsgemäße Handhabung und Entsorgung von zytotoxischen Arzneimitteln müssen befolgt werden. Sie sollten in den korrekten Techniken zur Rekonstitution und Verdünnung von ZEPZELCA geschult worden sein und sollten während der Rekonstitution und Verdünnung Schutzkleidung einschließlich Maske, Schutzbrille und Handschuhe tragen. Bei unbeabsichtigtem Kontakt mit Haut, Augen oder Schleimhäuten muss sofort mit reichlich Wasser gespült werden. Wenn Sie schwanger sind, sollten Sie nicht mit diesem Arzneimittel arbeiten.

Bereiten Sie die Infusionslösung unter Verwendung aseptischer Technik wie folgt vor:

- Injizieren Sie 8 ml (für 4-mg-Stärke) oder 4 ml (für 2-mg-Stärke) Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche, was eine Lösung mit 0,5 mg/ml Lurbinectedin ergibt. Schütteln Sie die Durchstechflasche, bis sich das Lurbinectedin vollständig aufgelöst hat. Die rekonstituierte Lösung ist eine klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung, die im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln ist. Überprüfen Sie die Lösung visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen.
- Berechnen Sie das benötigte Volumen der rekonstituierten Lösung wie folgt:  
$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)} \times \text{Einzeldosis (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$
- Bei Verabreichung über einen zentralen Venenkatheter entnehmen Sie die entsprechende Menge der rekonstituierten Lösung aus der Durchstechflasche und geben Sie sie in ein Infusionsbehältnis, das als Verdünnungsmittel mindestens 100 ml Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml (5 %) enthält.

- Bei Verabreichung über einen peripheren Venenkatheter entnehmen Sie die entsprechende Menge der rekonstituierten Lösung aus der Durchstechflasche und geben Sie sie in ein Infusionsbehältnis, das als Verdünnungsmittel mindestens 250 ml Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml (5 %) enthält.

Die folgenden Materialien sind mit der verdünnten ZEPZELCA-Lösung kompatibel:

- Polyolefin-Behältnisse (Polyethylen, Polypropylen und Gemische).
- Infusionssets aus PVC (nicht DEHP-haltig), Polyurethan und Polyolefin (Polyethylen, Polypropylen und Polybutadien).
- Inlinefilter aus Polyethersulfon mit Porengrößen von 0,22 µm.
- Implantierbare venöse Zugangssysteme mit Titan- und Kunststoffports und Venenkathetern aus Polyurethan oder Silikon.

ZEPZELCA kann mit oder ohne Inlinefilter verabreicht werden.

Infusionsschläuche mit Nylonmembranfiltern sollten nicht verwendet werden, wenn die rekonstituierte ZEPZELCA-Lösung mit Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt wurde.

Lurbinectedin ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [(*Periodic Safety Update Reports*, PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL ZEPZELCA 2 mg**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZEPZELCA 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Lurbinectedin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 2 mg Lurbinectedin.  
Ein ml der rekonstituierten Lösung enthält 0,5 mg Lurbinectedin.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch: Saccharose, Milchsäure und Natriumhydroxid

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und weiterer Verdünnung.  
Packungsbeilage beachten.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch: vorsichtig handhaben.

### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Die Aufbewahrungsbedingungen für die rekonstituierten und verdünnten Lösungen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/26/2032/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE ZEPZELCA 2 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ZEPZELCA 2 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats  
Lurbinectedin  
intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

Cytotoxic  
PharmaMar, S.A. (Logo)

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL ZEPZELCA 4 mg**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZEPZELCA 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Lurbinectedin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 4 mg Lurbinectedin.  
Ein ml der rekonstituierten Lösung enthält 0,5 mg Lurbinectedin.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch: Saccharose, Milchsäure und Natriumhydroxid

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und weiterer Verdünnung.  
Packungsbeilage beachten.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch: vorsichtig handhaben.

### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Die Aufbewahrungsbedingungen für die rekonstituierten und verdünnten Lösungen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/26/2032/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE ZEPZELCA 4 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ZEPZELCA 4 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats  
Lurbinectedin  
intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

Cytotoxic  
PharmaMar, S.A. (Logo)

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### ZEPZELCA 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ZEPZELCA 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Lurbinectedin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ZEPZELCA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ZEPZELCA beachten?
3. Wie ist ZEPZELCA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ZEPZELCA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist ZEPZELCA und wofür wird es angewendet?

ZEPZELCA ist ein Krebsmedikament, das den Wirkstoff Lurbinectedin enthält.

ZEPZELCA wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Art von kleinzelligem Lungenkarzinom, das sich innerhalb der Lunge oder auf andere Teile des Körpers ausgebreitet hat (kleinzelliges Lungenkarzinom im extensiven Stadium). Es wird zusammen mit Atezolizumab als Erhaltungstherapie bei Erwachsenen angewendet, deren Krebserkrankung nach einer Behandlung mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid (andere Krebsmedikamente) keine Krankheitsprogression aufweist ist.

Der Wirkstoff in ZEPZELCA, Lurbinectedin, bindet an das genetische Material (DNA) in Krebszellen. Dies schädigt die DNA und beeinträchtigt das Wachstum und die Vermehrung der Zellen, was zum Tod der Krebszellen führt. Es reduziert auch die Aktivität bestimmter Immunzellen, die das Tumorwachstum unterstützen.

Zepzelca kann in Kombination mit einem anderen Krebsmedikament verabreicht werden. Es ist wichtig, dass Sie auch die Packungsbeilagen des anderen Krebsmedikaments lesen, die Sie möglicherweise erhalten. Wenn Sie Fragen zu diesen Arzneimitteln haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ZEPZELCA beachten?

**ZEPZELCA darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Lurbinectedin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie stillen

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ZEPZELCA anwenden, wenn Sie Leberprobleme haben.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ZEPZELCA erhalten.

### *Verminderte Anzahl von Blutzellen*

ZEPZELCA kann eine schwere und lebensbedrohliche Myelosuppression verursachen (eine Erkrankung, bei der das Knochenmark nicht genügend Blutzellen bildet). Dies kann zu einer febrilen Neutropenie (Abnahme der Neutrophilen, weißer Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen, mit Fieber) und Abnahme der Blutplättchen, an der Blutgerinnung beteiligter Blutbestandteile, führen. Ihr Arzt wird vor Beginn der Behandlung mit ZEPZELCA und vor jedem Behandlungszyklus Blutuntersuchungen durchführen, um Ihr Blutbild zu überprüfen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen einer Infektion entwickeln, wie z. B.:

- Fieber,
- Schüttelfrost,
- Ermüdung/Fatigue,
- Körperschmerzen,
- Husten;

oder Anzeichen einer niedrigen Blutplättchenzahl, wie z. B.:

- blaue Flecken,
- Zahnfleisch- oder Nasenbluten,
- Blut im Urin oder Stuhl,
- Schnittwunden, die lange Zeit bluten.

### *Leberprobleme*

ZEPZELCA kann einen Anstieg der Leberenzyme verursachen, was ein Zeichen für Leberprobleme sein kann. Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit ZEPZELCA Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Leberfunktion zu überprüfen.

### *Schwere Muskelprobleme (Rhabdomyolyse).*

ZEPZELCA kann Ihre Muskeln schädigen, wodurch die Konzentration eines Enzyms in Ihrem Blut, der sogenannten Kreatinphosphokinase (CPK), erhöht wird. Sie sollten sofort einen Arzt aufsuchen, wenn bei Ihnen starke Muskelschmerzen oder -schwäche auftreten.

Ihr Arzt wird vor Beginn und während der Behandlung mit ZEPZELCA regelmäßig eine Blutuntersuchung zur Überprüfung der Enzymwerte durchführen.

### *Infusionsflüssigkeit tritt aus Ihrer Vene aus (Extravasation)*

Sie sollten sofort einen Arzt aufsuchen, wenn Sie bemerken, dass ZEPZELCA-Infusionsflüssigkeit aus Ihrer Vene austritt, während Sie sie erhalten, oder wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt Rötungen, Schwellungen, Juckreiz oder Beschwerden an der Injektionsstelle bemerken. Dies könnte zu einer Schädigung und zum Absterben von Gewebezellen um die Injektionsstelle (Gewebsnekrose, siehe auch Abschnitt 4) führen, was eine Operation erforderlich machen könnte.

### *Tumorlysesyndrom*

ZEPZELCA kann dazu führen, dass Krebszellen zu schnell zerfallen. Wenn viele Zellen auf einmal zerfallen, können die ins Blut abgegebenen Stoffe den Stoffwechsel entgleisen lassen. Dies kann die Nieren schädigen und lebensbedrohliche Probleme wie Herzrhythmusstörungen und Krampfanfälle verursachen.

## **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel darf nicht an Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 18 Jahren verabreicht werden, da es keinen relevanten Nutzen von ZEPZELCA bei der Behandlung von SCLC bei Kindern und Jugendlichen gibt.

### **Anwendung von ZEPZELCA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige und pflanzliche Arzneimittel handelt.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von ZEPZELCA verringern, indem sie den ZEPZELCA-Spiegel in Ihrem Körper verringern:

- Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin (bei Krampfanfällen);
- Rifampicin, Rifapentin und Rifabutin (bei Tuberkulose);
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*, ein pflanzliches Mittel gegen Depression und gedrückte Stimmungslage).

Die folgenden Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen mit ZEPZELCA ansteigen lassen, da sie den ZEPZELCA-Spiegel in Ihrem Körper erhöhen:

- Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol oder Voriconazol (bei Pilzinfektionen);
- Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin, Ciprofloxacin (bei bakteriellen Infektionen);
- Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Atazanavir, Boceprevir, Telaprevir (bei HIV-Infektion);
- Aprepitant (ein Arzneimittel zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen);
- Ciclosporin (ein Arzneimittel zur Hemmung des Abwehrsystems des Körpers);
- Verapamil, Diltiazem (bei Hypertonie);
- Fluvoxamin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Depression).

Die Anwendung eines dieser Arzneimittel zusammen mit ZEPZELCA sollte, wenn möglich, vermieden werden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

ZEPZELCA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Dies liegt daran, dass tierexperimentelle Studien gezeigt haben, dass ZEPZELCA dem ungeborenen Kind schaden kann. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Sie müssen abstillen, bevor Sie Ihre Behandlung mit ZEPZELCA beginnen, und Sie dürfen erst wieder mit dem Stillen beginnen, wenn Ihr Arzt bestätigt hat, dass dies sicher ist. Das liegt daran, dass nicht bekannt ist, ob ZEPZELCA in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, sollte Ihr Arzt vor Beginn der Behandlung mit ZEPZELCA einen Schwangerschaftstest durchführen.

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, müssen Sie während der Behandlung mit ZEPZELCA und für 7 Monate nach der letzten Dosis zuverlässige Verhütungsmethoden (Empfängnisverhütung) anwenden.

Wenn Sie ein Mann mit einer Partnerin sind, die schwanger werden kann, müssen Sie während der Behandlung mit ZEPZELCA und für 4 Monate nach Ihrer letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal über geeignete Verhütungsmethoden für Sie bzw. Ihre Partnerin.

ZEPZELCA kann Ihre Fähigkeit, ein Kind zu bekommen, beeinträchtigen, da es Zellen schädigen (zytotoxisch) und Veränderungen am Erbgut verursachen kann (mutagen). Sprechen Sie vor der Anwendung von ZEPZELCA mit Ihrem Arzt und informieren Sie sich über die Möglichkeiten zur Konservierung von Eizellen oder Spermien.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Während Ihrer Behandlung mit ZEPZELCA können Müdigkeit, Schwindelgefühl, Schwindel und Übelkeit auftreten. Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, wenn bei Ihnen eine dieser Nebenwirkungen auftritt.

### **ZEPZELCA enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist ZEPZELCA anzuwenden?**

Die Behandlung mit ZEPZELCA soll in einem Krankenhaus oder einer Klinik von einer in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen medizinischen Fachkraft eingeleitet und überwacht werden.

Die ZEPZELCA-Dosis richtet sich nach Ihrer Körperoberfläche, die aus Ihrer Größe und Ihrem Gewicht errechnet wird. Die empfohlene Dosis beträgt 3,2 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche.

ZEPZELCA wird als Infusion (Tropf) über einen Zeitraum von einer Stunde in eine Vene verabreicht. Um das Risiko zu verringern, dass Infusionsflüssigkeit aus Ihrer Vene austritt (Extravasation) und Entzündungen der Venen ein Blutgerinnsel verursachen (Thrombophlebitis), sollte dieses Medikament über einen zentralen Venenkatheter (einen dünnen, biegsamen Schlauch, der in eine große Vene eingeführt wird, normalerweise am Brustkorb oder Hals, durch den Medikamente direkt in die Blutbahn gelangen) verabreicht werden.

Es wird einmal alle 21 Tage verabreicht. Vor jeder Dosis wird Ihr Arzt sorgfältig Ihr Blutbild, Ihre Leber- und Nierenfunktion und Ihren Eisenspiegel untersuchen. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Tests kann Ihr Arzt Dosisverzögerungen empfehlen, um sicherzustellen, dass Sie die am besten geeignete Dosis dieses Arzneimittels erhalten. Die Behandlung kann fortgesetzt werden, bis der Krebs des Patienten fortschreitet oder schwere Nebenwirkungen auftreten.

ZEPZELCA sollte nach Atezolizumab verabreicht werden, wenn beide Medikamente am selben Tag verabreicht werden.

Wenn bei Ihnen schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, kann die Behandlung ausgesetzt oder dauerhaft abgebrochen werden.

Sie erhalten vor der Behandlung mit ZEPZELCA ein anderes Medikament wie Corticosteroide und Serotonin-Antagonisten, um Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen. Nach Bedarf kann die Behandlung mit diesen Medikamenten nach der ZEPZELCA-Behandlung fortgesetzt werden.

Nach der Behandlung mit ZEPZELCA erhalten Sie ein weiteres Medikament, etwa mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF), um Fieber in Verbindung mit einer geringeren Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie) vorzubeugen.

### **Wenn Sie die Anwendung von ZEPZELCA abbrechen**

Brechen Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht ab, es sei denn, Sie haben dies mit Ihrem Arzt besprochen. Der Grund dafür ist, dass das Absetzen der Behandlung die Wirkung des Arzneimittels beenden kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, was die unten aufgeführten Nebenwirkungen sind, sollten Sie Ihren Arzt bitten, Ihnen diese genauer zu erklären.

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt:

*Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):*

- Schwierigkeiten beim Atmen (Dyspnoe).

*Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):*

- Eine niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen mit Fieber aufgrund einer Infektion (febrile Neutropenie).
- Die Infusion tritt aus Ihrer Vene aus (Extravasat), während Sie sie erhalten, das Medikament ruft eine leichte Rötung, Schwellung, Juckreiz und Beschwerden an der Infusionsstelle hervor.

Dies könnte eine Schädigung und das Absterben von Gewebe um die Injektionsstelle (Gewebsnekrose) verursachen, was eine Operation erforderlich machen könnte. Einige der Symptome oder Anzeichen eines Extravasats sind möglicherweise erst mehrere Stunden nach dessen Auftreten sichtbar. Es kann an der Stelle zu Blasenbildung, Abschälen und Dunkelfärbung der Haut kommen. Es ist möglich, dass es einige Tage dauert, bis das volle Ausmaß der Gewebeschädigung sichtbar ist.

- Lungeninfektion (Pneumonie) und Husten.

*Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):*

- Blutvergiftung (Sepsis).

*Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):*

- Muskelabbau, der häufig zu Nierenschäden führt (Rhabdomyolyse).
- schneller und massiver Zerfall von Krebszellen, die Stoffe in das Blut freisetzen, die den Stoffwechsel entgleisen lassen können. Dies kann die Nieren schädigen und lebensbedrohliche Probleme wie Herzrhythmusstörungen und Krampfanfälle verursachen (Tumorlysesyndrom).

Wenn Sie eine der folgenden anderen Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt

*Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):*

- Müdigkeit (Ermüdung/Fatigue),
- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen, was zu Müdigkeit und Blässe führen kann (Anämie),
- niedrige Anzahl von Blutplättchen, was zu Blutungen und blauen Flecken führen kann (Thrombozytopenie),
- niedrige Anzahl von Neutrophilen, einer Art der weißen Blutkörperchen, die Infektionen abwehren (Neutropenie),
- niedrige Anzahl von weißen Blutkörperchen (Leukozyten),
- Übelkeit (Nausea),

- Erbrechen,
- Durchfall,
- Verstopfung,
- Appetit vermindert,
- Schmerzen in Muskeln und Knochen (Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems).

*Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):*

- hoher Kreatininspiegel im Blut, ein Anzeichen von Nierenproblemen,
- erhöhte Leberenzymwerte im Blut (Transaminasen und Gamma-Glutamyltransferase), was auf Leberfunktionsstörungen hinweist,
- erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte im Blut,
- Infektion der Körperteile, die Harn sammeln und ausscheiden (Harnwegsinfektion),
- niedrige Schilddrüsenhormonwerte (Hypothyreose), was Müdigkeit, Gewichtszunahme und Haut- und Haarveränderungen hervorrufen kann,
- Gelenkschmerzen (Arthralgie),
- Nervenschäden in Armen und Beinen, die Gefühllosigkeit, Brennen und Kribbeln verursachen (periphere Neuropathie),
- niedrige Anzahl einer Art von weißen Blutkörperchen, sogenannter Lymphozyten (Lymphopenie),
- niedrige Magnesiumspiegel im Blut (Hypomagnesiämie),
- niedrige Kalziumspiegel im Blut (Hypokalzämie),
- Bauchschmerzen (Abdominalschmerz),
- Kopfschmerzen,
- Entzündung einer Vene (Phlebitis),
- Venenentzündung, die ein Blutgerinnsel verursacht, das eine Ihrer Venen blockiert. Dies kann eine Rötung, Schwellung und Schmerzen im betroffenen Bereich hervorrufen (Thrombophlebitis),
- Fieber (Pyrexie),
- Schwellung aufgrund von Flüssigkeitseinlagerung (Ödem),
- periphere Schwellung,
- Hautausschlag
- Juckreiz (Pruritus),
- Infektion,
- Hautinfektion,
- Geschmacksstörung (Dysgeusie),
- Schmerzen oder Brennen im Magen, Blähungen, übermäßiges Aufstoßen oder Übelkeit (Dyspepsie),
- Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis),
- Husten oder Husten mit Auswurf,
- Lungenentzündung, die Kurzatmigkeit und Husten verursacht (Pneumonitis),
- Schleimhautentzündung und
- Gewichtsverlust.

*Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)*

- niedrige Werte aller Arten von Blutzellen (Panzytopenie).

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist ZEPZELCA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ bzw. „Exp“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Informationen zur Aufbewahrung der rekonstituierten und verdünnten Lösungen sind im Abschnitt für medizinisches Fachpersonal enthalten.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie nach der Rekonstitution oder Verdünnung des Arzneimittels sichtbare Partikel bemerken.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Arzneimittel zu beseitigen.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was ZEPZELCA enthält

ZEPZELCA 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- Der Wirkstoff ist Lurbinectedin. Jede Durchstechflasche enthält 2 mg Lurbinectedin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Saccharose, Milchsäure und Natriumhydroxid (siehe Abschnitt 2).

ZEPZELCA 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- Der Wirkstoff ist Lurbinectedin. Jede Durchstechflasche enthält 4 mg Lurbinectedin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Saccharose, Milchsäure und Natriumhydroxid (siehe Abschnitt 2).

### Wie ZEPZELCA aussieht und Inhalt der Packung

ZEPZELCA ist ein Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

#### ZEPZELCA 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Das Pulver hat eine weiße bis cremefarbene Farbe und wird in einer 20-ml-Durchstechflasche aus Glas mit weißer Aluminiumversiegelung geliefert.

Jeder Karton enthält eine Durchstechflasche.

#### ZEPZELCA 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Das Pulver hat eine weiße bis cremefarbene Farbe und wird in einer 30-ml-Durchstechflasche aus Glas mit blauer Aluminiumversiegelung geliefert.

Jeder Karton enthält eine Durchstechflasche.

## Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}>.**

### Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

-----  
Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

### Hinweise zur Anwendung, Vorbereitung, Handhabung und Entsorgung

Geeignete Verfahren für die ordnungsgemäße Handhabung und Entsorgung von zytotoxischen Arzneimitteln müssen befolgt werden.

Sie sollten in den korrekten Techniken zur Rekonstitution und Verdünnung von ZEPZELCA geschult worden sein und sollten während der Rekonstitution und Verdünnung Schutzkleidung einschließlich Maske, Schutzbrille und Handschuhe tragen. Bei unbeabsichtigtem Kontakt mit Haut, Augen oder Schleimhäuten muss sofort mit reichlich Wasser gespült werden. Wenn Sie schwanger sind, sollten Sie nicht mit diesem Arzneimittel arbeiten.

#### Vorbereitung zur intravenösen Infusion

ZEPZELCA muss vor der Infusion rekonstituiert und weiter verdünnt werden (siehe auch Abschnitt 3). Es müssen geeignete aseptische Techniken angewendet werden.

ZEPZELCA darf außer mit dem Verdünnungsmittel nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln in derselben Infusion verabreicht werden. Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen ZEPZELCA und Polyolefin-Behältnissen (Polyethylen, Polypropylen und Gemischen), PVC (nicht DEHP-haltige), Polyurethan- und Polyolefin-Infusionssets (Polyethylen, Polypropylen und Polybutadien), Inlinefiltern aus Polyethersulfon mit Porengrößen von 0,22 µm sowie implantierbaren venösen Zugangssystemen mit Titan- und Kunststoffports und Venenkathetern aus Polyurethan oder Silikon beobachtet.

Infusionsschläuche mit Nylonmembranfiltern sollten nicht verwendet werden, wenn die rekonstituierte ZEPZELCA-Lösung mit Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt wurde.

#### *Hinweise zur Rekonstitution*

Injizieren Sie 8 ml (für 4-mg-Stärke) oder 4 ml (für 2-mg-Stärke) Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche.

Die korrekte Menge Wasser für Injektionszwecke wird mit einer Spritze in die Durchstechflasche injiziert. Schütteln Sie die Durchstechflasche, bis sich das Lurbinedin vollständig aufgelöst hat. Die rekonstituierte Lösung ist eine klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung, die im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln ist.

Diese rekonstituierte Lösung enthält 0,5 mg/ml Lurbinectedin, was eine weitere Verdünnung erfordert. Diese ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

#### *Anweisungen zur Verdünnung*

Berechnen Sie das benötigte Volumen wie folgt:

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

Entnehmen Sie die entsprechende Menge der rekonstituierten Lösung aus der Durchstechflasche.

Wenn die intravenöse Verabreichung über einen zentralen Venenkatheter erfolgen soll, geben Sie die rekonstituierte Lösung in einen Infusionsbeutel, der mindestens 100 ml Verdünnungsmittel (Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml [0,9 %] oder Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml [5 %]) enthält.

Wenn ein zentralvenöser Zugang nicht möglich ist und ein peripherer Venenkatheter verwendet werden muss, geben Sie die rekonstituierte Lösung in einen Infusionsbeutel, der mindestens 250 ml Verdünnungsmittel (Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml [0,9 %] oder Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml [5 %]) enthält.

Überprüfen Sie die parenterale Lösung vor der intravenösen Verabreichung visuell auf Partikel. Sobald die Infusion vorbereitet ist, sollte sie sofort verabreicht werden.

#### Stabilität der gebrauchsfertigen Lösungen

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden. Wenn die Rekonstitution/Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat, kann das zubereitete gebrauchsfertige Produkt bis zu 24 Stunden bei +2 °C bis +8 °C oder +25 °C gelagert werden.

#### Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Arzneimittel zu beseitigen.