

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZEPZELCA 2 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ZEPZELCA 4 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

ZEPZELCA 2 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 2 mg λουρμπινεκτεδίνης.

ZEPZELCA 4 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 4 mg λουρμπινεκτεδίνης.

Ένα ml ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 0,5 mg λουρμπινεκτεδίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).

Λευκή έως υπόλευκη κόνις

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ZEPZELCA, σε συνδυασμό με ατεζολιζουμάμπη, ενδείκνυται για τη θεραπεία συντήρησης ενηλίκων ασθενών με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΕΣ-ΜΚΠ), των οποίων η νόσος δεν έχει εξελιχθεί μετά από θεραπεία επαγωγής πρώτης γραμμής με ατεζολιζουμάμπη, καρβοπλατίνη και ετοποσίδη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με ZEPZELCA θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών προϊόντων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση λουρμπινεκτεδίνης είναι 3,2 mg/m² κάθε 21 ημέρες έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ατεζολιζουμάμπη.

Όταν χορηγείται λουρμπινεκτεδίνη την ίδια ημέρα, η ατεζολιζουμάμπη πρέπει να χορηγείται πρώτη (βλ. παράγραφο 5.1).

Για τη συνιστώμενη ενδοφλέβια ή υποδόρια δόση της ατεζολιζουμάμπης, καθώς και για συστάσεις σχετικά με την τροποποίηση της δόσης λόγω τοξικότητας, ανατρέξτε στις σχετικές πληροφορίες συνταγογράφησης.

Η θεραπεία με ZEPZELCA θα πρέπει να ξεκινήσει μόνο εάν ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι τουλάχιστον $1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι τουλάχιστον $100 \times 10^9/l$.

Συνέχιση της θεραπείας και καθυστερήσεις στη θεραπεία

Περαιτέρω κύκλοι θεραπείας (δηλ. κύκλος 2 ή επακόλουθοι) θα χορηγούνται κάθε 21 ημέρες εάν ο ασθενής πληροί όλα τα κριτήρια για τη συνέχιση της θεραπείας που αναφέρονται παραπάνω (βλ. επίσης Πίνακα 2 για τα κριτήρια τροποποίησης της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών του ZEPZELCA).

Εάν έναν ασθενή δεν πληροί τις απαιτήσεις για τη συνέχιση της θεραπείας την Ημέρα 1 οποιουδήποτε κύκλου μετά τον Κύκλο 1, η θεραπεία θα ανασταλεί έως την απαιτούμενη αποκατάσταση, για μέγιστο διάστημα 21 ημερών μετά την αναμενόμενη ημερομηνία θεραπείας. Εάν δεν επιτευχθεί αποκατάσταση μετά από καθυστέρηση 21 ημερών, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

Σε περίπτωση διακοπής της ατεζολιζουμάμπης λόγω ανοσοσχετιζόμενης βαριάς ανεπιθύμητης ενέργειας, η θεραπεία με λουρμινεκτεδίνη μπορεί να συνεχιστεί στην τρέχουσα δόση της ως μονοθεραπεία. Εάν επανεμφανιστεί ανοσοτοξικότητα παρά τη διακοπή της ατεζολιζουμάμπης, η θεραπεία με λουρμινεκτεδίνη θα πρέπει επίσης να διακοπεί.

Φαρμακευτικά προϊόντα πριν από την έγχυση

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα πριν από την έγχυση πρέπει να χορηγούνται ως αντιεμετική προφύλαξη:

- Κορτικοστεροειδή (ενδοφλέβια δεξαμεθαζόνη 8 mg ή ισοδύναμο)
- Ανταγωνιστές σεροτονίνης (ενδοφλέβια ονδανσετρόνη 8 mg ή ισοδύναμο)

Φαρμακευτικά προϊόντα μετά την έγχυση

Συνιστάται πρωτογενής προφύλαξη με παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος βαριάς ουδετεροπενίας/εμπύρετης ουδετεροπενίας.

Εάν χρειαστεί, η εκ των υστέρων φαρμακευτική αγωγή μπορεί να συμπεριλάβει τη χορήγηση εκτεταμένης αντιεμετικής θεραπείας για 2 ημέρες:

- Κορτικοστεροειδή (από στόματος δεξαμεθαζόνη 4 mg ή ισοδύναμο) ή
- Ανταγωνιστές σεροτονίνης (από στόματος ονδανσετρόνη 8 mg ή ισοδύναμο) ή
- Μετοκλοπραμίδη (ενδοφλέβια ή από στόματος 10 mg ή ισοδύναμο κάθε 8 ώρες)

Προσαρμογή δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συνιστώμενες μειώσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Μείωση της δόσης του ZEPZELCA λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Συνιστώμενη δόση έναρξης	1 ^η μείωση της δόσης	2 ^η μείωση της δόσης	3 ^η μείωση της δόσης
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Διακοπή
1,6 mg/m ² *	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Διακοπή

*Χρονοδιάγραμμα μείωσης της δόσης που ισχύει για την κατά 50% μειωμένη δόση (δηλ. 1,6 mg/m²) το οποίο χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις μέτριας έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας ή συγχωρήγησης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A.

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Κριτήρια τροποποίησης της δόσης του ZEPZELCA λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα ^α	Τροποποίηση της δόσης
Ουδετεροπενία ^β (βλ. παράγραφο 4.4)	Βαθμού 4 Ή εμπύρετη ουδετεροπενία οποιοδήποτε βαθμού Ή σχετιζόμενη με λοίμωξη/σηψαιμία οποιοδήποτε βαθμού	- Αναστείλετε το ZEPZELCA έως την επάνοδο σε Βαθμό ≤ 1 και υποχώρηση τυχόν σχετιζόμενου πυρετού/λοίμωξης/σηψαιμίας ΚΑΙ - Συνεχίστε το ZEPZELCA σε μειωμένη δόση^β
Θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.4)	Βαθμού 3 με αιμορραγία Ή Βαθμού 4	- Αναστείλετε το ZEPZELCA έως ότου τα αιμοπετάλια είναι $\geq 100 \times 10^9/l$, ΚΑΙ - Συνεχίστε το ZEPZELCA σε μειωμένη δόση
Ηπατοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4) και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 2	- Αναστείλετε το ZEPZELCA έως την επάνοδο σε Βαθμό ≤ 1 (για AST και ALT έως ≤ 3 ULN), ΚΑΙ - Συνεχίστε το ZEPZELCA στην ίδια δόση
	Βαθμού ≥ 3	- Αναστείλετε το ZEPZELCA έως την επάνοδο σε Βαθμό ≤ 1 (για AST και ALT έως ≤ 3 ULN). ΚΑΙ - Συνεχίστε το ZEPZELCA σε μειωμένη δόση
Ραβδομύωση	Βαθμού 2	- Αναστείλετε το ZEPZELCA έως την επάνοδο σε Βαθμό ≤ 1, ΚΑΙ - Συνεχίστε το ZEPZELCA στην ίδια δόση
	Βαθμού ≥ 3	Διακόψτε οριστικά το ZEPZELCA
Μη αιματολογική τοξικότητα	Βαθμού 2	- Αναστείλετε το ZEPZELCA έως την επάνοδο σε Βαθμό ≤ 1 ΚΑΙ - Συνεχίστε το ZEPZELCA στην ίδια δόση
	Βαθμού ≥ 3	- Αναστείλετε το ZEPZELCA έως την επάνοδο σε Βαθμό ≤ 1, ΚΑΙ - Συνεχίστε το ZEPZELCA σε μειωμένη δόση
Σύνδρομο λύσης όγκου	Βαθμού 2	- Αναστείλετε το ZEPZELCA έως την επάνοδο σε Βαθμό ≤ 1, ΚΑΙ - Συνεχίστε το ZEPZELCA στην ίδια δόση
	Βαθμού ≥ 3	Διακόψτε οριστικά το ZEPZELCA
Οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια που απαιτεί συχνές ή παρατεταμένες (> 2 εβδομάδες) καθυστερήσεις της δόσης	-	Μειώστε τη δόση του ZEPZELCA ή διακόψτε

^a Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), έκδοση 5.0.

^b Οι ασθενείς με μεμονωμένη ουδετεροπενία Βαθμού 4 (αριθμός ουδετερόφιλων μικρότερος από 500 κύτταρα/mm³), οι οποίοι δεν είχαν λάβει G-CSF ως πρωτογενή προφύλαξη, μπορούν να λάβουν προφύλαξη με G-CSF αντί να υποστούν μείωση της δόσης της λουρμπινεκτεδίνης.

Προσαρμογή της δόσης για συγχρόνηση με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχρόνηση της λουρμπινεκτεδίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχρόνηση, η δόση της λουρμπινεκτεδίνης πρέπει να μειωθεί κατά 50% της εγκεκριμένης δόσης (βλ. παράγραφο 4.5). Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με τη μειωμένη αρχική δόση, επιτρέπονται έως και δύο επακόλουθες μειώσεις της δόσης κατά 20% έκαστη (βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2).

Ειδικός πληθυσμός

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (CrCL 60-89 ml/min) ή μέτρια (CrCL 30-59 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία.

Η λουρμπινεκτεδίνη δεν έχει αξιολογηθεί σε επαρκή αριθμό ασθενών με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (CrCL < 30 ml/min) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος. Συνεπώς, δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η θεραπεία με λουρμπινεκτεδίνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένη AST ή ALT (AST ή ALT $> 3 \times$ ULN), εξαιτίας της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας.

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (ολική χολερυθρίνη $\leq$ ULN και AST $>$ ULN ή ολική χολερυθρίνη 1 έως $\leq 1,5 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST).

Σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (ολική χολερυθρίνη $> 1,5$ έως $\leq 3 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST), η συνιστώμενη δόση του ZEPZELCA είναι 1,6 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 60 λεπτών κάθε 21 ημέρες έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να παρακολουθούνται για αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με τη μειωμένη αρχική δόση, επιτρέπονται έως και δύο επακόλουθες μειώσεις της δόσης κατά 20% έκαστη (βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2).

Θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση του ZEPZELCA σε ασθενείς με βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (ολική χολερυθρίνη $> 3 \times$ ULN). Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η χορήγηση του ZEPZELCA, η συνιστώμενη δόση είναι 1,6 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 60 λεπτών κάθε 21 ημέρες έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να παρακολουθούνται για αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με τη μειωμένη αρχική δόση, επιτρέπονται έως και δύο επακόλουθες μειώσεις της δόσης κατά 20% έκαστη (βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του ZEPZELCA στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία του ΜΚΠ.

Τρόπος χορήγησης

Το ZEPZELCA προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση μόνο. Πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα μίας ώρας.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το ZEPZELCA πρέπει να ανασυσταθεί και κατόπιν να αραιωθεί περαιτέρω πριν από τη χορήγηση.

Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης κεντρικού φλεβικού καθετήρα, για να μειωθεί ο κίνδυνος εξαγγείωσης (βλ. παράγραφο 4.4) και θρομβοφλεβίτιδας, ιδίως σε ασθενείς με περιορισμένη φλεβική πρόσβαση.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυελοκαταστολή

Το ZEPZELCA μπορεί να προκαλέσει βαριά και απειλητική για τη ζωή μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένων της εμπύρετης ουδετεροπενίας και της σηψαιμίας.

Το ZEPZELCA δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων μικρότερο από $1,5 \times 10^9/l$ και αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από $100 \times 10^9/l$ κατά την έναρξη.

Οι γενικές εξετάσεις αίματος που περιλαμβάνουν διαφορικά λευκά αιμοσφαίρια και αριθμό αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την έναρξη και πριν από κάθε κύκλο. Μπορεί να απαιτηθούν τροποποιήσεις της δόσης (βλ. Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση αριθμού ουδετερόφιλων μικρότερου από $500/mm^3$ ή οποιασδήποτε τιμής μικρότερης από το κατώτατο φυσιολογικό όριο που σχετίζεται με λοίμωξη/σηψαιμία, συνιστάται η χρήση G-CSF.

Ηπατοτοξικότητα

Έχουν αναφερθεί αυξήσεις των ALT και AST με το ZEPZELCA (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι εξετάσεις ήπατος, συμπεριλαμβανομένων της ALT, της AST και της χολερυθρίνης, θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη του ZEPZELCA και κατά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται κλινικά. Μπορεί να απαιτηθούν τροποποιήσεις της δόσης (βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2).

Εξαγγείωση που προκαλεί νέκρωση των ιστών

Μπορεί να παρουσιαστεί εξαγγείωση με το ZEPZELCA που προκαλεί τραυματισμό του δέρματος και των μαλακών μορίων, συμπεριλαμβανομένης της νέκρωσης που χρήζει χειρουργικού καθαρισμού (βλ. παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης κεντρικού φλεβικού καθετήρα, για να μειωθεί ο κίνδυνος εξαγγείωσης, ιδίως σε ασθενείς με περιορισμένη φλεβική πρόσβαση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα εξαγγείωσης κατά τη διάρκεια της έγχυσης του ZEPZELCA.

Εάν παρουσιαστεί εξαγγείωση, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως, ο καθετήρας της έγχυσης πρέπει να αφαιρεθεί και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για σημεία και συμπτώματα νέκρωσης των ιστών. Μπορεί να ποικίλλει ο χρόνος έως την εμφάνιση της νέκρωσης μετά την εξαγγείωση. Θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική φροντίδα και να ζητείται η γνώμη κατάλληλου εξειδικευμένου ιατρού, όπως απαιτείται, για τη διαχείριση των σημείων και συμπτωμάτων της εξαγγείωσης. Οι επακόλουθες εγχύσεις θα πρέπει να χορηγούνται σε θέση που δεν έχει προσβληθεί από εξαγγείωση.

Ραβδομυόλυση

Έχει αναφερθεί ραβδομυόλυση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZEPZELCA (βλ. παράγραφο 4.8).

Η κρεατινοφωσφοκινάση (CPK) πρέπει να παρακολουθείται πριν από την έναρξη του ZEPZELCA και κατά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Εάν παρουσιαστεί ραβδομυόλυση, θα πρέπει να εφαρμοστούν εγκαίρως υποστηρικτικά μέτρα όπως παρεντερική ενυδάτωση, αλκαλοποίηση ούρων και αιμοκάθαρση, όπως ενδείκνυται. Με βάση τη βαρύτητα, η θεραπεία με ZEPZELCA θα πρέπει να αναστέλλεται ή να μειώνεται η δόση (βλ. Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2).

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή εάν χορηγούνται ταυτόχρονα με λουρμινεκτεδίνη φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι σχετίζονται με ραβδομυόλυση (π.χ. στατίνες), επειδή μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος ραβδομυόλυσης.

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)

Το σύνδρομο λύσης όγκου (TLS), το οποίο μπορεί να είναι θανατηφόρο, έχει αναφερθεί με τη θεραπεία με ZEPZELCA. Συνιστάται στους επαγγελματίες υγείας να παρακολουθούν στενά τους ασθενείς για TLS, ειδικά εκείνους με υψηλό φορτίο όγκου. Οι βασικές προφυλάξεις περιλαμβάνουν την πρόληψη της αφυδάτωσης και τη διαχείριση των διαταραχών της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών. Εάν εμφανιστεί TLS, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί αμέσως, και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο ανάγκης για προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Εμβρυοτοξικότητα

Η λουρμινεκτεδίνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Συνιστάται να πραγματοποιείται τεστ κύησης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την τελευταία δόση. Οι γυναίκες σύντροφοι σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας για το ίδιο χρονικό διάστημα (βλ. παράγραφο 4.6 και 5.3).

Προφυλάξεις για συγκεκριμένες ασθένειες - ΜΚΠ

Οι ασθενείς με κατάσταση απόδοσης ECOG ≥ 2 , μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), ιστορικό αυτοάνοσης νόσου ή χορήγησης συστηματικών ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων εντός 1 εβδομάδας πριν από την ένταξη αποκλείστηκαν στη βασική μελέτη για τον ΜΚΠ (βλ. παράγραφο 5.1). Ελλείψει δεδομένων, η λουρμινεκτεδίνη σε συνδυασμό με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς μετά από προσεκτική αξιολόγηση του δυνητικού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Έκδοχα

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση των ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A στη λουρμινεκτεδίνη

Σε μια ειδική μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης (n=8) με ιτρακοναζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, η συστηματική έκθεση στη συνολική λουρμινεκτεδίνη αυξήθηκε κατά περίπου 2,7 φορές ($AUC_{0-\infty}$) και η συνολική κάθαρση στο πλάσμα μειώθηκε κατά 63%, όταν η λουρμινεκτεδίνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ιτρακοναζόλη (συνολική ημερήσια δόση 200 mg κατά τη διάρκεια 12 ημερών, 4 ημέρες πριν έως και 8 ημέρες μετά τη χορήγηση της λουρμινεκτεδίνης).

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση του ZEPZELCA με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (π.χ. κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, νελφίναβίρη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, μοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη) ή μέτριους αναστολείς του CYP3A (π.χ. απρεπιτάντη, σιπροφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη, κυκλοσπορίνη, φλουκοναζόλη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη), η δόση του ZEPZELCA θα πρέπει να μειωθεί κατά 50% της εγκεκριμένης δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με τη μειωμένη αρχική δόση, επιτρέπονται έως και δύο επακόλουθες μειώσεις της δόσης κατά 20% έκαστη (βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2).

Επίδραση των ισχυρών επαγωγέων του CYP3A στη λουρμινεκτεδίνη

Σε μια ειδική μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης (n=8) με βοσεντάνη, έναν μέτριο επαγωγέα του CYP3A4, η συστηματική έκθεση στη συνολική λουρμινεκτεδίνη μειώθηκε κατά περίπου 20% ($AUC_{0-\infty}$) και η συνολική κάθαρση στο πλάσμα αυξήθηκε κατά 25% όταν η λουρμινεκτεδίνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με βοσεντάνη (125 mg δύο φορές ημερησίως κατά τη διάρκεια 5 ημερών). Συνεπώς, το μέγεθος αυτών των αλλαγών αποκλείει μια κλινικά σχετική επίδραση της συγχορήγησης μέτριων επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. βοσεντάνη, κenoμπαμάτη, δαμπραφενίμπη, εφαβιρένζη, ετραβιρίνη, λορλατινίμπη, πεξινταρτινίμπη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, σοτορασίμπη) στην έκθεση στη λουρμινεκτεδίνη και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A [π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαιντοΐνη, ριφαμικίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη, υπέρικο το διάτρητο (*Hypericum perforatum*)] με το ZEPZELCA. Εξετάστε το ενδεχόμενο εναλλακτικών παραγόντων με μικρότερη επαγωγή του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Συνιστάται να πραγματοποιείται τεστ κύησης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από την έναρξη της θεραπείας με λουρμινεκτεδίνη.

Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την τελευταία δόση. Οι γυναίκες σύντροφοι σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας για το ίδιο χρονικό διάστημα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3).

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της λουρμινεκτεδίνης σε εγκύους.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν βαριά τοξικότητα στην εμβρυϊκή ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Η λουρμινεκτεδίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με λουρμινεκτεδίνη.

Οι έγκυες ή μη γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo. Εάν το ZEPZELCA χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει ZEPZELCA, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λουρμινεκτεδίνη/ οι μεταβολίτες απεκκρίνεται/απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος στο θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η λουρμινεκτεδίνη αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Παρότι δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για την αξιολόγηση της γονιμότητας με τη λουρμινεκτεδίνη και δεν παρατηρήθηκαν σαφείς ενδείξεις τοξικότητας των αναπαραγωγικών οργάνων σε μελέτες τοξικότητας, είναι πιθανό να επηρεαστεί η αναπαραγωγική ικανότητα λόγω της φύσης της ένωσης (κυτταροτοξική και μεταλλαξιογόνος).

Θα πρέπει να αναζητηθούν συμβουλές για τη διατήρηση των ωαρίων ή του σπέρματος πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας εξαιτίας της θεραπείας με λουρμινεκτεδίνη. Συνιστάται επίσης γενετική συμβουλευτική για ασθενείς που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδιά μετά τη θεραπεία.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το ZEPZELCA έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή στους ασθενείς που παρουσιάζουν κόπωση, ζάλη, ίλιγγο και ναυτία να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.8)

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία (37,6%), κόπωση* (34,3%), αναιμία (33,9%), θρομβοπενία (27,7%) και ουδετεροπενία (25,2%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3/4 ήταν ουδετεροπενία (12,4%), θρομβοπενία (11,2%), αναιμία (9,5%) και κόπωση* (5,0%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 34,3% των ασθενών που έλαβαν ZEPZELCA με ατεζολιζουμάμπη. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν θρομβοπενία (2,9%), πνευμονία (3,7%), λοίμωξη της αναπνευστικής οδού (2,5%) και δύσπνοια (2,1%). Θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 5% των ασθενών που έλαβαν ZEPZELCA με ατεζολιζουμάμπη, στις περισσότερες περιπτώσεις λόγω πνευμονίας και άλλων λοιμώξεων του πνεύμονα.

Η θεραπεία με ZEPZELCA διακόπηκε οριστικά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 5,8% των ασθενών που έλαβαν ZEPZELCA σε συνδυασμό με ατεζολιζουμάμπη. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια για την οποία απαιτήθηκε οριστική διακοπή του ZEPZELCA ήταν η ουδετεροπενία (1,7%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή του ZEPZELCA σε ασθενείς που έλαβαν ZEPZELCA με ατεζολιζουμάμπη εμφανίστηκαν στο 28,9% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή ήταν ουδετεροπενία (5,4%), αναιμία (5,0%), κόπωση* (4,6%) και θρομβοπενία (3,3%).

Μειώσεις της δόσης του ZEPZELCA λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας σε ασθενείς που έλαβαν ZEPZELCA με ατεζολιζουμάμπη παρατηρήθηκαν στο 16,1% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες απαιτήθηκε μείωση της δόσης σε ασθενείς που έλαβαν ZEPZELCA με ατεζολιζουμάμπη περιλάμβαναν θρομβοπενία (4,1%), κόπωση* (3,3%), ναυτία (2,1%) και έμετο (2,1%).

* Για τους Προτιμώμενους Όρους που έχουν συγχωνευθεί, βλ. την υποσημείωση στον Πίνακα 3.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην κλινική μελέτη IMforte παρατίθενται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA και κατά συχνότητα στον Πίνακα 3.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται στις συχνότητες των ανεπιθύμητων συμβάντων οποιασδήποτε αιτιολογίας που προσδιορίστηκαν σε 242 ασθενείς οι οποίοι εκτέθηκαν στη λουρμπινεκτεδίνη σε συνδυασμό με ατεζολιζουμάμπη για διάμεση διάρκεια θεραπείας 4,4 μηνών στην κλινική μελέτη IMforte (βλ. παράγραφο 5.1 για πληροφορίες σχετικά με τα κύρια χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων σε αυτήν την κλινική μελέτη). Αναφέρθηκαν πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), «μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)». Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ZEPZELCA σε συνδυασμό με ατεζολιζουμάμπη

Κατηγορία συχνότητας (οποιοδήποτε βαθμού)	Ανεπιθύμητη ενέργεια κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα	Οποιοδήποτε βαθμού (%)	Βαθμού ≥ 3 (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Συχνές	Πνευμονία	5,4	3,3
	Λοίμωξη συροποιητικού συστήματος ^a	5,4	0,4

Κατηγορία συχνότητας (οποιοδήποτε βαθμού)	Ανεπιθύμητη ενέργεια κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα	Οποιοδήποτε βαθμού (%)	Βαθμού ≥ 3 (%)
	Λοίμωξη	3,3	1,2
	Δερματική λοίμωξη ^β	2,1	0,4
Όχι συχνές	Σηψαιμία	0,4	0,4
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος			
Πολύ συχνές	Αναιμία	33,9	9,5
	Θρομβοπενία	27,7	11,2
	Ουδετεροπενία	25,2	12,4
	Λευκοπενία	12,4	2,9
Συχνές	Λεμφοπενία	5,4	2,1
	Εμπύρετη ουδετεροπενία	1,7	1,7
Όχι συχνές	Πανκυτταροπενία	0,4	0,4
Ενδοκρινικές διαταραχές			
Συχνές	Υποθυρεοειδισμός	7,9	0
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			
Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη	18,2	0,8
Συχνές	Υπομαγνησισαιμία	5,4	0,4
	Υπασβεστιαίμια	4,5	0,8
Πολύ σπάνιες	Σύνδρομο λύσης όγκου ^γ	μη γνωστής συχνότητας	-
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Συχνές	Περιφερική νευροπάθεια ^δ	8,3	0,8
	Κεφαλαλγία	6,6	0
	Δυσγευσία	2,9	0
Αγγειακές διαταραχές			
Συχνές	Φλεβίτιδα	7,0	0
	Θρομβοφλεβίτιδα	4,5	0,4
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου			
Πολύ συχνές	Δύσπνοια	10,7	2,5
Συχνές	Βήχας	9,9	0
	Πνευμονίτιδα	4,5	0,8
	Παραγωγικός βήχας	4,1	0
Γαστρεντερικές διαταραχές			
Πολύ συχνές	Ναυτία	37,6	2,9
	Διάρροια	15,7	0,4
	Έμετος	14,9	0,8
	Δυσκοιλιότητα	12,8	0
Συχνές	Κοιλιακό άλγος ^ε	9,9	0,4
	Δυσπεψία	4,5	0
	Στοματίτιδα	2,5	0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Συχνές	Κνησμός	7,9	0,4
	Εξάνθημα	5,8	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Πολύ συχνές	Μυοσκελετικό άλγος ^{στ}	15,7	0,8
Συχνές	Αρθραλγία	8,3	1,2
Σπάνιες	Ραβδομύλωση ^γ	μη γνωστής συχνότητας	-
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης			
Πολύ συχνές	Κόπωση ^ς	34,3	5,0
Συχνές	Οίδημα ^η	6,2	0,4
	Πυρεξία	5,4	0
	Περιφερική διόγκωση	4,5	0,4

Κατηγορία συχνότητας (οποιοδήποτε βαθμού)	Ανεπιθύμητη ενέργεια κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα	Οποιοδήποτε βαθμού (%)	Βαθμού ≥ 3 (%)
	Εξαγγείωση ^θ	3,3	0
	Φλεγμονή βλεννογόνου	2,5	0
Διερευνήσεις			
Συχνές	Αυξημένες τρανσαμινάσες ^ι	9,1	2,9
	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	5,4	0
	Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση	3,3	0,8
	Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος	2,1	0,4
	Σωματικό βάρος μειωμένο	3,3	0
^α συμπεριλαμβάνονται Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, Κυστίτιδα ^β συμπεριλαμβάνονται Δερματική λοίμωξη, Κυτταρίτιδα ^γ μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα), αναφέρθηκε μετά την κυκλοφορία (δεν είναι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τον βαθμό). ^δ συμπεριλαμβάνονται Υπαισθησία, Περιφερική νευροπάθεια, Παισθησία, Περιφερική αισθητική νευροπάθεια. ^ε συμπεριλαμβάνονται Κοιλιακή δυσφορία, Διάταση κοιλίας, Κοιλιακό άλγος, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας. ^{στ} συμπεριλαμβάνονται Πόνος σε ράχη, Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, Μυοσκελετικός πόνος, Μυαλγία, Αυχεναλγία, Άλγος σε άκρο ^ζ συμπεριλαμβάνονται Εξασθένιση, Κόπωση. ^η συμπεριλαμβάνονται Οίδημα, Οίδημα περιφερικό ^θ σε λίγες περιπτώσεις αναφέρθηκε νέκρωση ιστού ^ι συμπεριλαμβάνονται Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, Αυξημένες τρανσαμινάσες			

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ουδετεροπενία

Στην IMforte, το 25,2% των ασθενών εμφάνισαν ουδετεροπενία (όλων των βαθμών), το 12,4% εμφάνισαν ουδετεροπενία Βαθμού 3/4, το 1,7% εμφάνισαν εμπύρετη ουδετεροπενία και το 0,4% σηψαιμία. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ουδετεροπενίας* (όλων των βαθμών) ήταν 10 ημέρες (εύρος: 7-29). Η διάμεση διάρκεια ήταν 11 ημέρες (εύρος: 1-196). Η ουδετεροπενία* οδήγησε σε μείωση ή διακοπή της δόσης στο 1,7% ή στο 5,4% των ασθενών, αντίστοιχα. Η θεραπεία διακόπηκε οριστικά στο 1,7% των ασθενών.

Ηπατοτοξικότητα

Στην IMforte, αύξηση της ALT αναφέρθηκε στο 6,6% των ασθενών (2,5% Βαθμού ≥ 3), ενώ αύξηση της AST αναφέρθηκε στο 7,0% των ασθενών (1,2% Βαθμού ≥ 3). Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της αύξησης της ALT (όλων των βαθμών) ήταν 7 ημέρες (εύρος: 3-22). Η διάμεση διάρκεια ήταν 17 ημέρες (εύρος: 7-21). Η αύξηση της ALT οδήγησε σε μείωση ή διακοπή της δόσης στο 0,4% των ασθενών στην κάθε περίπτωση, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της αυξημένης AST (όλων των βαθμών) ήταν 4 ημέρες (εύρος: 3-8). Η διάμεση διάρκεια ήταν 9 ημέρες (εύρος: 6-21). Η αυξημένη AST οδήγησε σε μείωση της δόσης στο 0,8% των ασθενών.

Ραβδομύλωση

Περιστατικά ραβδομύλωσης έχουν αναφερθεί με τη χρήση του ZEPZELCA μετά την κυκλοφορία. Δεν έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά.

Εξαγγείωση

Περιστατικά εξαγγείωσης με τοπικό ερεθισμό έχουν αναφερθεί όχι συχνά με τη χρήση του ZEPZELCA μετά την κυκλοφορία. Σε κάποιες περιπτώσεις, αναφέρθηκε νέκρωση των ιστών για την οποία απαιτήθηκε χειρουργικός καθαρισμός.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Περιστατικά συνδρόμου λύσης όγκου έχουν αναφερθεί με τη χρήση του ZEPZELCA μετά την κυκλοφορία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Εάν πιθανολογείται υπερδοσολογία, παρακολουθήστε στενά τον ασθενή για μυελοκαταστολή και ηπατικά ένζυμα και εφαρμόστε μέτρα υποστηρικτικής φροντίδας, όπως απαιτείται.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με λουρμπινεκτεδίνη.

Η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να ενισχύσει την αποβολή της λουρμπινεκτεδίνης, επειδή η λουρμπινεκτεδίνη παρουσιάζει υψηλή δέσμευση σε πρωτεΐνες πλάσματος (99%) και η νεφρική απέκκριση είναι αμελητέα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX69

Μηχανισμός δράσης

Η λουρμπινεκτεδίνη αναστέλλει τη διαδικασία της ογκογόνου μεταγραφής μέσα από (i) τη δέσμευσή της σε αλληλουχίες DNA υψηλής περιεκτικότητας σε κυτοσίνη και γουανίνη (CG), οι οποίες βρίσκονται εντός των προαγωγέων των γονιδίων κωδικοποίησης πρωτεϊνών, (ii) την εξώθηση των παραγόντων της ογκογόνου μεταγραφής από τις θέσεις δέσμευσής τους και (iii) την καθυστέρηση της επιμήκυνσης της RNA πολυμεράσης II και της ειδικής αποδόμησης της από τον μηχανισμό ουβικιτίνης/πρωτεασώματος με όλες αυτές τις διαδικασίες που οδηγούν σε επακόλουθη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και απόπτωση των καρκινικών κυττάρων.

Η λουρμπινεκτεδίνη καταστέλλει την έκφραση φλεγμονωδών γονιδίων και γονιδίων που σχετίζονται με την κινητικότητα σε μη τοξικές νανομοριακές συγκεντρώσεις *in vitro*, ενώ παράλληλα αναστέλλει τη μετανάστευση και την προσκόλληση των κυττάρων. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, επάγει απόπτωση στα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα μέσω ενεργοποίησης της κασπάσης-8. *In vivo* (μοντέλα ποντικού), η αντικαρκινική δοσολογία (0,18–0,20 mg/kg) περιορίζει την ανάπτυξη του όγκου, μειώνει συγκεκριμένους πληθυσμούς ανοσοκυττάρων και μειώνει την αγγείωση του όγκου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η πιθανότητα παράτασης του διαστήματος QTc με τη λουρμπινεκτεδίνη αξιολογήθηκε σε 39 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο. Δεν ανιχνεύθηκαν μεγάλες επιδράσεις (> 10 ms) στο διάστημα QTc με χορήγηση δόσης 3,2 mg/m² λουρμπινεκτεδίνης κάθε 21 ημέρες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας συντήρησης με ZEPZELCA σε συνδυασμό με ατεζολιζουμάμπη διερευνήθηκε σε 483 ασθενείς με ΕΣ-ΜΚΠ πρώτης γραμμής στην IMforte, μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη ανοικτής επισημάνσης. Οι συμμετέχοντες ήταν επιλέξιμοι για τυχαιοποίηση, εάν είχαν πετύχει CR, PR ή SD σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (RECIST) έκδ.1.1 με βάση την ακτινογραφική αξιολόγηση εντός 28 ημερών πριν από την τυχαιοποίηση μετά την ολοκλήρωση 4 κύκλων θεραπείας επαγωγής με ατεζολιζουμάμπη, καρβοπλατίνη και ετοποσιδίη και εάν είχαν κατάσταση απόδοσης 0 ή 1 κατά ECOG. Οι επιλέξιμοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν θεραπεία συντήρησης είτε με λουρμπινεκτεδίνη συν ατεζολιζουμάμπη είτε με ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Εάν δεν υπήρχε αντένδειξη, πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF χορηγήθηκε σε ασθενείς που ανατέθηκαν στο σκέλος λουρμπινεκτεδίνης συν ατεζολιζουμάμπη. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με μεταστάσεις στο ΚΝΣ, ιστορικό αυτοάνοσης νόσου ή χορήγησης συστηματικών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων εντός 1 εβδομάδας πριν από την ένταξη. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την κατάσταση απόδοσης κατά ECOG (0 έναντι 1), τη γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) ($\leq$ ULN έναντι $>$ ULN), την παρουσία μεταστάσεων στο ήπαρ κατά την ένταξη (ναι έναντι όχι) και την προηγούμενη λήψη προφυλακτικής κρανιακής ακτινοβολίας (ναι έναντι όχι).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα δύο παρακάτω σκέλη θεραπείας:

- ZEPZELCA 3,2 mg/m² ενδοφλεβίως με ατεζολιζουμάμπη 1.200 mg ενδοφλεβίως μία φορά κάθε 3 εβδομάδες έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή
- Ατεζολιζουμάμπη 1.200 mg ενδοφλεβίως μία φορά κάθε 3 εβδομάδες έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) κατόπιν αξιολόγησης από την ανεξάρτητη αρχή ελέγχου (IRF) σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) έκδ. 1.1 στον τυχαιοποιημένο πληθυσμό (βλ. Πίνακα 5).

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 483 ασθενείς: 242 στο σκέλος του ZEPZELCA με ατεζολιζουμάμπη και 241 στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 66 έτη (εύρος 35 έως 85 έτη, εκ των οποίων το 13% ήταν ηλικίας $\geq$ 75 ετών). Η πλειονότητα των ασθενών ήταν Λευκοί (81,6%), το 12,8% ήταν Ασιάτες, το 6,6% ήταν Ισπανόφωνοι και $<$ 1% ήταν Μαύροι ή Αφροαμερικανοί. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άνδρες (62,5%) και το 97,5% ήταν νυν ή πρώην καπνιστές. Η κατάσταση απόδοσης κατά ECOG κατά την έναρξη ήταν 0 (42,9%) ή 1 (57,1%).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 και στις Εικόνες 1 και 2.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από την IMforte

	λουρμπινεκτεδίνη με ατεζολιζουμάμπη N=242	ατεζολιζουμάμπη N=241
Συνολική επιβίωση¹		
Θάνατοι (%)	113 (46,7%)	136 (56,4%)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ)	13,2 (11,9, 16,4)	10,6 (9,5, 12,2)
Αναλογία κινδύνου ² (95% ΔΕ) τιμή p ^{3,6}	0,73 (0,57, 0,95) 0,0174	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου^{1,4,5}		
Αριθμός συμβάντων (%)	174 (71,9%)	202 (83,8%)

Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ)	5,4 (4,2, 5,8)	2,1 (1,6, 2,7)
Αναλογία κινδύνου ² (95% ΔΕ) τιμή p ^{3, 7}	0,54 (0,43, 0,67) < 0,0001	

Αποκοπή: 29 Ιουλίου 2024

¹Μετρήθηκε από τη χρονική στιγμή της τυχαιοποίησης

²Στρωματοποιημένη με βάση την κατάσταση απόδοσης κατά ECOG, το επίπεδο LDH, την παρουσία μεταστάσεων στο ήπαρ και την προηγούμενη λήψη προφυλακτικής κρανιακής ακτινοβολίας

³Με βάση τη στρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης

⁴Όπως καθορίζεται από την IRF

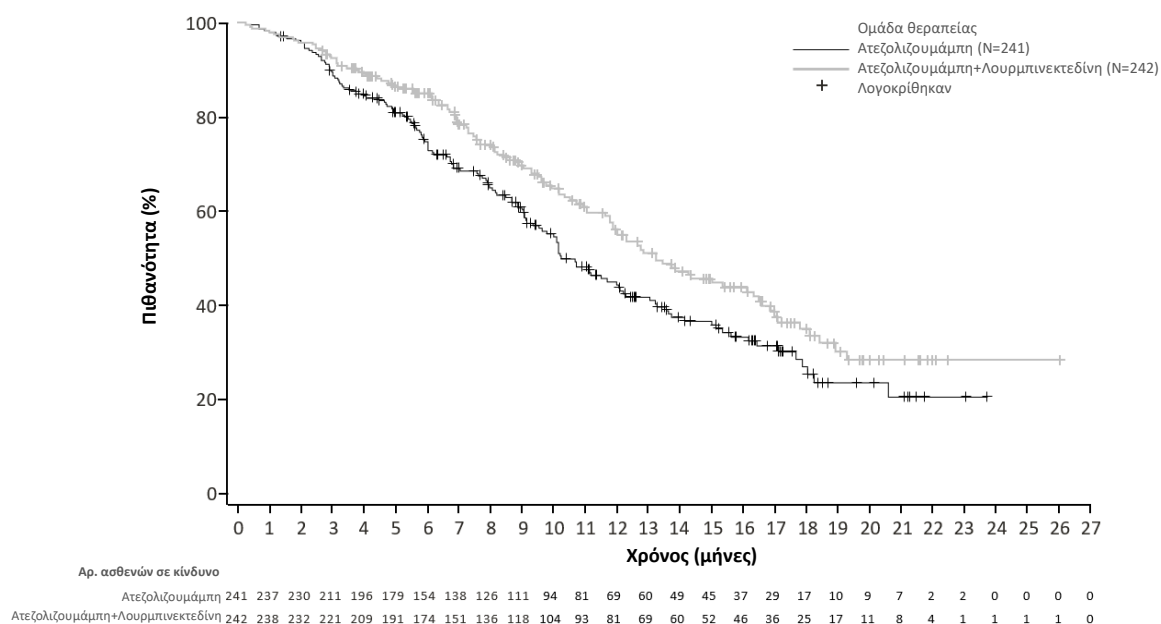
⁵Σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδ.1.1

⁶Σε σύγκριση με το άλφα 0,0313 (αμφίπλευρο) που έχει εκχωρηθεί για αυτήν την ενδιάμεση ανάλυση OS.

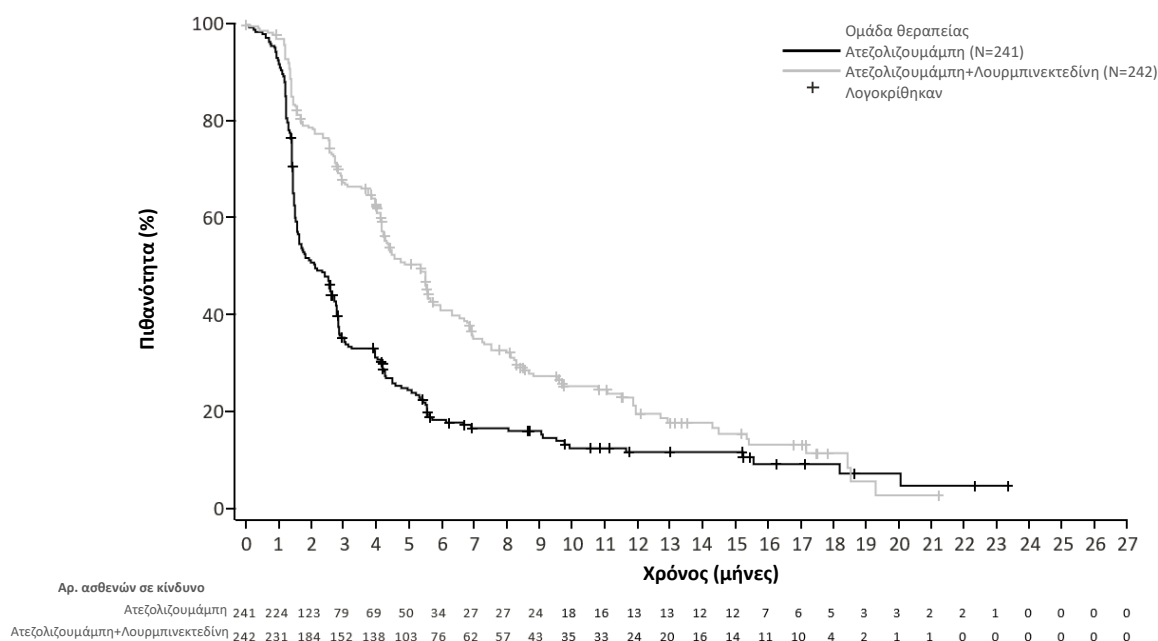
⁷Σε σύγκριση με το άλφα 0,001 (αμφίπλευρο) που έχει εκχωρηθεί για αυτήν την τελική ανάλυση PFS.

ΔΕ=διάστημα εμπιστοσύνης

Εικόνα 1: Διάγραμμα Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης στην IMforte



Εικόνα 2: Διάγραμμα Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου κατόπιν αξιολόγησης από την IRF στην IMforte



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ZEPZELCA σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία του ΜΚΠ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από δόση λουρμπινεκτεδίνης 3,2 mg/m² που χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας, οι γεωμετρικοί μέσοι όροι της ολικής C_{max} και της AUC_∞ στο πλάσμα ήταν 107 μg/l και 551 μg*h/l, αντίστοιχα. Δεν παρατηρείται συσσώρευση της λουρμπινεκτεδίνης στο πλάσμα μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις κάθε 21 ημέρες.

Κατανομή

Ο τυπικός όγκος κατανομής της λουρμπινεκτεδίνης σε σταθερή κατάσταση είναι 504 l. Η δέσμευση σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι περίπου 99%, τόσο στη λευκωματίνη όσο και στην α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη, με υπολογισμένη αναλογία κατανομής αίματος προς πλάσμα της τάξης του 0,68.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες in vitro

Μελέτες *in vitro* με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια και υπερσωμάτια υποδεικνύουν ότι το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο CYP που είναι υπεύθυνο για τον ηπατικό μεταβολισμό της λουρμπινεκτεδίνης.

Ένζυμα κυτοχρώματος P450 (CYP): Η λουρμπινεκτεδίνη δεν είναι αναστολέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4. Η λουρμπινεκτεδίνη δεν είναι επαγωγέας του CYP1A2 ή του CYP3A4. Η δυνατότητα της λουρμπινεκτεδίνης να επάγει το CYP2B6 δεν είναι γνωστή.

Συστήματα μεταφορέων: Η λουρμπινεκτεδίνη αποτελεί υπόστρωμα του MDR1 (P-gp), αλλά δεν αποτελεί υπόστρωμα των OATB1P1, OATP1B3, OCT1 ή MATE1. *In vitro*, η λουρμπινεκτεδίνη έδειξε ανασταλτικό δυναμικό έναντι των MDR1, OATP1B1, OATP1B3 και OCT1, ωστόσο, αυτά τα ευρήματα δεν θεωρούνται κλινικά σχετικά. Η λουρμπινεκτεδίνη δεν είναι αναστολέας των BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 ή OCT2.

Αποβολή

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της λουρμπινεκτεδίνης είναι 51 ώρες. Η συνολική κάθαρση της λουρμπινεκτεδίνης από το πλάσμα είναι 11 l/h.

Η κύρια οδός απέκκρισης της σχετικής με τη λουρμπινεκτεδίνη ραδιενέργειας ήταν μέσω των κοπράνων (89% της δόσης), με ίχνη μόνο αμετάβλητης λουρμπινεκτεδίνης να ανιχνεύονται στα κόπρανα (< 0,2% της δόσης). Η απέκκριση στα ούρα ήταν η ελάχιστων οδός (6% της δόσης), κυρίως ως αμετάβλητη ένωση (1% της δόσης) και ένας μεταβολίτης (έως και 1% της δόσης).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της λουρμπινεκτεδίνης είναι γραμμική σε εύρος δόσης 0,02-6,9 mg/m².

Ειδικοί πληθυσμοί

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού κατέδειξαν ότι το βάρος (εύρος: 39-154 kg), η ηλικία (εύρος: 18-85 έτη) και το φύλο δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη συστηματική έκθεση στη λουρμπινεκτεδίνη.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Διεξήχθη μια ειδική μελέτη για την αξιολόγηση της επίδρασης των διαφόρων βαθμών έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας (HI) στη λουρμπινεκτεδίνη σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την ταξινόμηση της Ομάδας Εργασίας Οργανικής Δυσλειτουργίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI-ODWG) ως έχοντες φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή ήπια (ολική χολερυθρίνη $\leq$ ULN και AST $>$ ULN ή ολική χολερυθρίνη $>$ 1 έως $\leq 1,5 \times$ ULN και AST = οποιαδήποτε τιμή), μέτρια (ολική χολερυθρίνη $>$ 1,5 έως $\leq 3 \times$ ULN και AST = οποιαδήποτε τιμή) ή βαριά (ολική χολερυθρίνη $>$ $3 \times$ ULN) HI. Οι ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και ήπια HI έλαβαν λουρμπινεκτεδίνη 3,2 mg/m² και οι ασθενείς με μέτρια και βαριά HI έλαβαν λουρμπινεκτεδίνη 1,6 mg/m². Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της συνολικής λουρμπινεκτεδίνης μεταξύ των κοορτών. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική υψηλότερη κανονικοποιημένη ως προς τη δόση αναλογία μεταβολίτη/μητρικής ουσίας (MPR) της AUC του M1 σε ασθενείς με βαριά HI (αναλογία: 5,95, 90% ΔΕ: 2,54–13,98) και μέτρια HI (αναλογία: 8,65, 90% ΔΕ: 3,94–19,01) σε σύγκριση με ασθενείς με ήπια HI. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην MPR του M4 ανάλογα με τις ομάδες HI.

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, δεν παρατηρήθηκε εμφανής διαφορά στη φαρμακοκινητική σε 125 ασθενείς με ήπια που έλαβαν λουρμπινεκτεδίνη 3,2 mg/m² κάθε 21 ημέρες σε σύγκριση με 625 ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για τη λουρμπινεκτεδίνη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Με βάση τις φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού, δεν παρατηρήθηκε εμφανής διαφορά στη φαρμακοκινητική σε 165 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 60-89 ml/min), 73 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-59 ml/min) και σε έναν ασθενή με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 26 ml/min) που έλαβαν 3,2 mg/m² λουρμπινεκτεδίνης κάθε 21 ημέρες σε σύγκριση με 166 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της λουρμπινεκτεδίνης σε ασθενείς με CrCL < 30 ml/min ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν είναι γνωστά.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογία

Ο κύριος στόχος όσον αφορά την τοξικότητα που προσδιορίστηκε σε μη κλινικά είδη [αρουραίος, σκύλος και πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου (NHP)] χαρακτηρίστηκε από βαριά, αναστρέψιμη και μη σωρευτική ατροφία του μυελού των οστών, η οποία συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενη λευκοπενία, καθώς και θρομβοπενία και αναιμία. Επιπλέον, τα ζώα που έλαβαν θεραπεία με λουρμπινεκτεδίνη παρουσίασαν ηπατικές ανωμαλίες (πολλαπλές σκουρόχρωμες περιοχές ή διογκωμένο ήπαρ, αυξημένοι δείκτες ηπατικής λειτουργίας, βλάβη του χοληδόχου πόρου με νέκρωση ή/και οίδημα και ηπατοκυτταρική εκφύλιση/απόπτωση και περιτυλαία ηπατοκυτταρική υπερτροφία). Εντοπίστηκαν πρόσθετα ευρήματα στον γαστρεντερικό σωλήνα (ατροφία βλεννογόνου), στους νεφρούς (σωληνιακή εκφύλιση του φλοιού και κενотоπίωση), στην καρδιά (εστιακή, ελαφρά έως μέτρια εκφύλιση ή/και νέκρωση του μυοκαρδίου) και στη θέση της ένεσης (περιαγγειακές/αγγειακές φλεγμονώδεις αντιδράσεις). Πλήρης αποκατάσταση σημειώθηκε, μετά τη διακοπή της χορήγησης της δόσης, στην πλειονότητα αυτών των μεταβολών.

Γονοτοξικότητα

Θετικά αποτελέσματα γονοτοξικότητας ελήφθησαν *in vitro* σε κυτταρικές σειρές θηλαστικών που έδειξαν δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα σε όλες τις υπό μελέτη συγκεντρώσεις (εύρος από 48 έως 0,188 ng/ml). Θετικά ευρήματα γονοτοξικότητας αναμένονται για τη λουρμπινεκτεδίνη ως αντινεοπλασματικός παράγοντας που αλληλεπιδρά με το DNA (βλ. παράγραφο 4.6).

Ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί δοκιμές καρκινογένεσης για τη λουρμπινεκτεδίνη.

Αναπαραγωγή και ανάπτυξη

Η λουρμπινεκτεδίνη προκάλεσε τοξικότητα στις μητέρες σε επίπεδο μέγιστης ανεκτής δόσης (MTD) για εφάπαξ δόση της τάξης των 0,6 mg/m² που χορηγήθηκε την Ημέρα 10 μετά τη σύλληψη καθώς και βαριά εμβρυοτοξικότητα, με αποτέλεσμα την κατά 100% εμβρυϊκή θνησιμότητα (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη

Γαλακτικό οξύ

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

ZEPZELCA 2 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

18 μήνες

ZEPZELCA 4 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

5 χρόνια

Ανασυσταθέν και αραιωμένο διάλυμα

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C ή 25 °C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η ανασύσταση/αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες ασηπτικές συνθήκες. Εάν η ανασύσταση/αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες ασηπτικές συνθήκες, το έτοιμο για χορήγηση παρασκευασμένο προϊόν μπορεί να φυλαχθεί για έως 24 ώρες σε θερμοκρασία +2 °C έως +8 °C ή +25 °C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C–8 °C).

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

ZEPZELCA 2 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Φιαλίδιο των 20 ml (διαφανές γυαλί τύπου 1) με πώμα εισχώρησης (από βουτυλικό καουτσούκ) και σφράγιση λευκού χρώματος (αλουμίνιο), που περιέχει 2 mg λουρμπινεκτεδίνης.

Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

ZEPZELCA 4 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Φιαλίδιο των 30 ml (διαφανές γυαλί τύπου 1) με πώμα εισχώρησης (από βουτυλικό καουτσούκ) και σφράγιση μπλε χρώματος (αλουμίνιο), που περιέχει 4 mg λουρμπινεκτεδίνης.

Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πρέπει να ακολουθούνται κατάλληλες διαδικασίες για σωστό χειρισμό και απόρριψη των κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Θα πρέπει να έχετε λάβει εκπαίδευση για τις ορθές τεχνικές ανασύστασης και αραιώσης του ZEPZELCA και θα πρέπει να φοράτε προστατευτικό ρουχισμό, συμπεριλαμβανομένων μάσκας, γυαλιών και γαντιών κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και της αραιώσης. Η τυχαία επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τους βλεννογόνους πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με άφθονη ποσότητα νερού. Δεν πρέπει να χειρίζεστε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος.

Παρασκευάστε το διάλυμα για έγχυση χρησιμοποιώντας ασηπτική τεχνική ως εξής:

- Εισαγάγετε με ένεση 8 ml (για περιεκτικότητα 4 mg) ή 4 ml (για περιεκτικότητα 2 mg) ύδατος για ενέσιμα στο φιαλίδιο, για να παρασκευάσετε διάλυμα που περιέχει 0,5 mg/ml λουρμπινεκτεδίνης. Ανακινήστε το φιαλίδιο έως την πλήρη διάλυση. Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο ή ελαφρώς κιτρινωπό διάλυμα, ουσιαστικά χωρίς ορατά σωματίδια. Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό.
- Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος ως εξής:
$$\text{Όγκος (ml)} = \frac{\text{επιφάνεια σώματος (m}^2\text{)} \times \text{μεμονωμένη δόση (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$
- Για χορήγηση μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής, αναρροφήστε την κατάλληλη ποσότητα ανασυσταθέντος διαλύματος από το φιαλίδιο και προσθέστε τη σε έναν περιέκτη έγχυσης που περιέχει τουλάχιστον 100 ml αραιωτικού μέσου διαλύματος για έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή διαλύματος για έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%).
- Για χορήγηση μέσω περιφερικής φλεβικής γραμμής, αναρροφήστε την κατάλληλη ποσότητα ανασυσταθέντος διαλύματος από το φιαλίδιο και προσθέστε τη σε έναν περιέκτη έγχυσης που περιέχει τουλάχιστον 250 ml αραιωτικού μέσου διαλύματος για έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή διαλύματος για έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

Τα ακόλουθα υλικά είναι συμβατά με το αραιωμένο διάλυμα ZEPZELCA:

- Περιέκτες από πολυολεφίνη (πολυαιθυλένιο, πολυπροπυλένιο και μίγματα).
- Σετ έγχυσης από PVC (που δεν περιέχουν DEHP), πολυουρεθάνη και πολυολεφίνη (πολυαιθυλένιο, πολυπροπυλένιο και πολυβουταδιένιο).
- Φίλτρα γραμμής από πολυαιθεροσουλφόνη με μέγεθος πόρων 0,22 micron.
- Εμφυτεύσιμα συστήματα φλεβικής πρόσβασης με θύρες από τιτάνιο και πλαστική ρητίνη και με ενδοφλέβιους καθετήρες από πολυουρεθάνη ή σιλικόνη.

Το ZEPZELCA μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς φίλτρο γραμμής.

Οι γραμμές έγχυσης που περιέχουν φίλτρα με μεμβράνες από νάιλον δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν το ανασυσταθέν διάλυμα ZEPZELCA αραιώνεται με διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Η λουρμπινεκτεδίνη είναι ένα κυτταροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2032/001

EU/1/26/2032/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ZEPZELCA 2 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZEPZELCA 2 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
λουρμπινεκτεδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 2 mg λουρμπινεκτεδίνης.
Ένα ml ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 0,5 mg λουρμπινεκτεδίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: σακχαρόζη, γαλακτικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και περαιτέρω αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό: χειριστείτε με προσοχή.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Για τις συνθήκες φύλαξης των ανασυσταθέντων και αραιωμένων διαλυμάτων, βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2032/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ ZEPZELCA 2 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ZEPZELCA 2 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
λουρμπινεκτεδίνη
IV χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κυτταροτοξικό
PharmaMar, S.A. (λογότυπο)

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ZEPZELCA 4 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZEPZELCA 4 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
λουρμπινεκτεδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 4 mg λουρμπινεκτεδίνης.
Ένα ml ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 0,5 mg λουρμπινεκτεδίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: σακχαρόζη, γαλακτικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και περαιτέρω αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό: χειριστείτε με προσοχή.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Για τις συνθήκες φύλαξης των ανασυσταθέντων και αραιωμένων διαλυμάτων, βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2032/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ ZEPZELCA 4 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ZEPZELCA 4 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
λουρμπινεκτεδίνη
IV χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κυτταροτοξικό
PharmaMar, S.A. (λογότυπο)

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

ZEPZELCA 2 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ZEPZELCA 4 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
λουρμπινεκτεδίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το ZEPZELCA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το ZEPZELCA
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το ZEPZELCA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ZEPZELCA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το ZEPZELCA και ποια είναι η χρήση του

Το ZEPZELCA είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία λουρμπινεκτεδίνη.

Το ZEPZELCA χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία ενός τύπου μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ΜΚΠ) που έχει εξαπλωθεί εντός του πνεύμονα ή σε άλλα μέρη του σώματος (εκτεταμένου σταδίου ΜΚΠ). Χρησιμοποιείται μαζί με ατεζολιζουμάμνη ως θεραπεία συντήρησης σε ενήλικες των οποίων ο καρκίνος δεν έχει εξελιχθεί μετά από θεραπεία με ατεζολιζουμάμνη, καρβοπλατίνη και ετοποσίδη (άλλα αντικαρκινικά φάρμακα).

Η δραστική ουσία στο ZEPZELCA, η λουρμπινεκτεδίνη, δρα μέσω προσκόλλησης στο γενετικό υλικό (DNA) στο εσωτερικό των καρκινικών κυττάρων. Αυτό προκαλεί βλάβη στο DNA και εμποδίζει την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, οδηγώντας σε θάνατο των καρκινικών κυττάρων. Μειώνει επίσης τη δραστηριότητα ορισμένων ανοσοκυττάρων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη των όγκων.

Το Zepzelca μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με άλλο αντικαρκινικό φάρμακο. Είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης για το άλλο αντικαρκινικό φάρμακο που μπορεί να λαμβάνετε. Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το ZEPZELCA

Μην χρησιμοποιήσετε το ZEPZELCA

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λουρμπινεκτεδίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν θηλάζετε

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το ZEPZELCA εάν έχετε ηπατικά προβλήματα.

Εάν δεν είστε σίγουροι, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το ZEPZELCA.

Μειωμένος αριθμός αιμοσφαιρίων

Το ZEPZELCA μπορεί να προκαλέσει βαριά και απειλητική για τη ζωή μυελοκαταστολή (μια πάθηση κατά την οποία ο μυελός των οστών δεν μπορεί να παραγάγει αρκετά αιμοσφαίρια). Αυτή μπορεί να οδηγήσει σε εμπύρετη ουδετεροπενία (μια μείωση στα ουδετερόφιλα, λευκά αιμοσφαίρια τα οποία καταπολεμούν τις λοιμώξεις, με πυρετό) και σε μείωση στα αιμοπετάλια, συστατικά που βοηθούν στην πήξη του αίματος. Ο γιατρός σας θα κάνει εξετάσεις αίματος για να ελέγχει τον αριθμό των αιμοσφαιρίων σας πριν ξεκινήσετε θεραπεία με ZEPZELCA και πριν από κάθε κύκλο θεραπείας.

Ενημερώστε τον επαγγελματία υγείας σας εάν εμφανίσετε σημεία λοίμωξης, όπως τα εξής:

- πυρετός,
- ρίγη,
- κόπωση,
- πόνος στο σώμα,
- βήχας,

ή σημεία χαμηλών αιμοπεταλίων, όπως τα εξής:

- μωλωπισμός,
- αιμορραγία από τα ούλα ή τη μύτη,
- αίμα στα ούρα ή στα κόπρανα,
- εκδορές που αιμορραγούν για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Ηπατικά προβλήματα

Το ZEPZELCA μπορεί να προκαλέσει αύξηση στα ηπατικά ένζυμα η οποία ενδέχεται να αποτελεί σημείο ηπατικών προβλημάτων. Ο γιατρός σας θα κάνει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει την ηπατική σας λειτουργία πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ZEPZELCA.

Σοβαρά μυϊκά προβλήματα (ραβδομυόλυση)

Το ZEPZELCA μπορεί να προκαλέσει βλάβη στους μύες σας, η οποία αυξάνει το επίπεδο ενός ενζύμου στο αίμα σας που ονομάζεται κρεατινοφωσφοκινάση (CPK). Θα πρέπει να αναζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε έντονο μυϊκό πόνο ή αδυναμία.

Ο γιατρός σας θα κάνει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει τα επίπεδα αυτού του ενζύμου πριν ξεκινήσετε και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ZEPZELCA.

Διαρροή της έγχυσης έξω από τη φλέβα σας (εξαγγείωση)

Θα πρέπει να ζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε ότι η έγχυση του ZEPZELCA διαρρέει έξω από τη φλέβα σας κατά τη διάρκεια της χορήγησης ή εάν παρατηρήσετε κάποια ερυθρότητα, διόγκωση, φαγούρα ή δυσφορία στη θέση της ένεσης οποιαδήποτε στιγμή. Μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη και θάνατο των ιστικών κυττάρων σας γύρω από τη θέση της ένεσης (νέκρωση ιστών, βλ. επίσης παράγραφο 4), που μπορεί να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Το ZEPZELCA μπορεί να προκαλέσει τη διάσπαση των καρκινικών κυττάρων πολύ γρήγορα. Όταν πολλά κύτταρα διασπώνται ταυτόχρονα, απελευθερώνουν ουσίες στο αίμα οι οποίες μπορούν να διαταράξουν τη φυσιολογική ισορροπία του σώματος. Αυτό μπορεί να βλάψει τους νεφρούς και ενδέχεται να προκαλέσει ένα απειλητικό για τη ζωή πρόβλημα, όπως μη φυσιολογικούς καρδιακούς ρυθμούς και επιληπτικές κρίσεις.

Παιδιά και έφηβοι

Μη χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μεταξύ 0 και 18 ετών, επειδή δεν υπάρχει σχετική χρήση του ZEPZELCA για τη θεραπεία του ΜΚΠ σε αυτόν τον πληθυσμό.

Άλλα φάρμακα και ZEPZELCA

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς συνταγή και των φυτικών φαρμάκων.

Τα ακόλουθα φάρμακα ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του ZEPZELCA μέσω της μείωσης του επιπέδου του ZEPZELCA στο σώμα σας:

- φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη ή καρβαμαζεπίνη (για επιληπτικές κρίσεις),
- ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη και ριφαμπουτίνη (για φυματίωση),
- βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*, φυτικό σκεύασμα για την κατάθλιψη και την κακή διάθεση).

Τα ακόλουθα φάρμακα ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών με το ZEPZELCA καθώς αυξάνουν το επίπεδο του ZEPZELCA στο σώμα σας:

- κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, φλουκοναζόλη ή βορικοναζόλη (για μυκητιάσεις),
- κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τεληθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη (για βακτηριακές λοιμώξεις),
- ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, αταζαναβίρη, μοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη (για λοίμωξη από HIV),
- απρεπιτάντη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου),
- κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αναστολή του αμυντικού συστήματος του σώματος),
- βεραπαμίλη, διλτιαζέμη (για υπέρταση),
- φλουβοξαμίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης).

Η χρήση οποιουδήποτε από αυτά τα φάρμακα μαζί με το ZEPZELCA θα πρέπει να αποφεύγεται, εάν είναι δυνατόν.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το ZEPZELCA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Αυτό συμβαίνει επειδή μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το ZEPZELCA μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Πρέπει να σταματήσετε τον θηλασμό πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία σας με ZEPZELCA και δεν πρέπει να ξεκινήσετε ξανά τον θηλασμό έως ότου ο γιατρός σας επιβεβαιώσει ότι αυτό είναι ασφαλές. Αυτό συμβαίνει επειδή δεν είναι γνωστό εάν το ZEPZELCA περνά στο μητρικό γάλα. Επομένως, ο κίνδυνος στα νεογνήντα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, θα χρειαστεί να υποβληθείτε σε τεστ κύησης πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με ZEPZELCA.

Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ZEPZELCA και για 7 μήνες μετά την τελευταία σας δόση.

Εάν είστε άνδρας με γυναίκα σύντροφο που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ZEPZELCA και για 4 μήνες μετά την τελευταία σας δόση.

Συζητήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης για εσάς και τον/τη σύντροφό σας.

Το ZEPZELCA μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να αποκτήσετε παιδί καθώς μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα κύτταρα (κυτταροτοξικό) και ενδέχεται να προκαλέσει αλλαγές στο γενετικό υλικό (μεταλλαξιογόνο). Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για συμβουλές σχετικά με τις επιλογές για τη διατήρηση ωαρίων ή σπέρματος πριν χρησιμοποιήσετε το ZEPZELCA.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με ZEPZELCA μπορεί να νιώθετε κούραση, ζάλη, ίλιγγο και ναυτία. Μην οδηγείτε και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν εμφανίζετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το ZEPZELCA περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το ZEPZELCA

Η θεραπεία με το ZEPZELCA θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται σε νοσοκομείο ή κλινική, από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμάκων.

Η δόση του ZEPZELCA βασίζεται στο εμβαδόν της επιφάνειας του σώματός σας, το οποίο υπολογίζεται χρησιμοποιώντας το ύψος και το βάρος σας. Η συνιστώμενη δόση είναι 3,2 mg/m² επιφάνειας σώματος.

Το ZEPZELCA χορηγείται ως έγχυση (ενστάλαξη) σε μια φλέβα σε διάστημα μίας ώρας. Για να μειωθεί ο κίνδυνος διαρροής της έγχυσης έξω από τη φλέβα σας (εξαγγείωση) και φλεγμονής των φλεβών που προκαλεί θρόμβο αίματος (θρομβοφλεβίτιδα), αυτό το φάρμακο θα πρέπει να χορηγείται μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής (ένας λεπτός, εύκαμπτος σωλήνας που τοποθετείται σε μια μεγάλη φλέβα, συνήθως στο στήθος ή στον αυχένα, ο οποίος επιτρέπει τη χορήγηση των φαρμάκων απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος).

Χορηγείται μία φορά κάθε 21 ημέρες. Πριν από κάθε δόση ο γιατρός σας θα ελέγχει προσεκτικά τις γενικές εξετάσεις αίματος, την ηπατική και νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα σιδήρου, και με βάση τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων ο γιατρός σας μπορεί να συστήνει καθυστερήσεις των δόσεων ώστε να διασφαλίσει ότι λαμβάνετε την πιο κατάλληλη δόση αυτού του φαρμάκου. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μέχρι ο καρκίνος του ασθενούς να εξελιχθεί ή να εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το ZEPZELCA θα πρέπει να χορηγείται μετά την ατεξολιζουμάμπη όταν τα δύο φάρμακα χορηγούνται την ίδια ημέρα.

Εάν εμφανίσετε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, η θεραπεία μπορεί να ανασταλεί ή να διακοπεί οριστικά.

Θα σας χορηγείται ένα άλλο φάρμακο όπως κορτικοστεροειδή και ένας ανταγωνιστής της σεροτονίνης πριν από τη θεραπεία με ZEPZELCA για την πρόληψη του αισθήματος ναυτίας (ναυτία) και του εμέτου. Εάν απαιτείται, η θεραπεία με αυτά τα φάρμακα μπορεί να συνεχιστεί μετά τη θεραπεία με ZEPZELCA.

Θα σας χορηγείται ένα άλλο φάρμακο όπως με παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) μετά τη θεραπεία με ZEPZELCA προκειμένου να προληφθεί ο πυρετός που σχετίζεται με χαμηλότερο από τον φυσιολογικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία).

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το ZEPZELCA

Μη σταματήσετε τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο εάν δεν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας. Αυτό συμβαίνει επειδή με τη διακοπή της θεραπείας μπορεί να σταματήσει η επίδραση του φαρμάκου.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν δεν είστε σίγουροι τι είναι οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να ζητήσετε από τον γιατρό σας να σας τις εξηγήσει με περισσότερες λεπτομέρειες.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια).

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων με πυρετό οφειλόμενο σε λοίμωξη (εμπύρετη ουδετεροπενία).
- διαρροή της έγχυσης έξω από τη φλέβα σας (εξαγγείωση) κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου, που προκαλεί ερυθρότητα, διόγκωση, κνησμό και δυσφορία στη θέση της έγχυσης.

Μπορεί να προκαλέσει βλάβη και θάνατο των ιστών γύρω από τη θέση της ένεσης (νέκρωση ιστών), που μπορεί να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση. Ορισμένα από τα συμπτώματα ή σημεία της εξαγγείωσης μπορεί να μην είναι ορατά για αρκετές ώρες μετά την πρόκλησή της. Ενδέχεται να υπάρχουν φλύκταινες, απολέπιση και σκούρυνση του δέρματος γύρω από τη θέση. Είναι πιθανό να περάσουν λίγες ημέρες για να γίνει ορατή η πλήρης έκταση της ιστικής βλάβης.

- λοίμωξη του πνεύμονα (πνευμονία) και βήχας.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- δηλητηρίαση του αίματος (σηψαιμία).

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- διάσπαση των μυών που συχνά οδηγεί σε νεφρική βλάβη (ραβδομυόλυση).
- ταχεία και μαζική καταστροφή των καρκινικών κυττάρων που απελευθερώνει ουσίες στο αίμα οι οποίες μπορούν να διαταράξουν τη φυσιολογική ισορροπία του σώματος. Αυτό μπορεί να βλάψει τους νεφρούς και ενδέχεται να προκαλέσει ένα απειλητικό για τη ζωή πρόβλημα, όπως μη φυσιολογικούς καρδιακούς ρυθμούς και επιληπτικές κρίσεις (σύνδρομο λύσης όγκου).

Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- κούραση (κόπωση),
- χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων που μπορούν να προκαλέσουν κούραση και χλωμό δέρμα (αναιμία),
- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων που μπορούν να οδηγήσουν σε αιμορραγία και μωλωπισμό (θρομβοπενία),

- χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που καταπολεμούν τις λοιμώξεις (ουδετεροπενία),
- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοκύτταρα),
- αίσθημα ναυτίας (ναυτία),
- έμετος,
- διάρροια,
- δυσκοιλιότητα,
- μειωμένη όρεξη,
- πόνος στους μύες και τα οστά (μυοσκελετικός πόνος).

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- υψηλά επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα, ένα σημείο νεφρικών προβλημάτων,
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα (τρανσαμινάσες και γ-γλουταμυλτρανσφεράση), που υποδεικνύουν προβλήματα με την ηπατική λειτουργία,
- αυξημένο επίπεδο κρεατινοφωσφοκινάσης στο αίμα,
- λοίμωξη στα μέρη του σώματος που συλλέγουν και απεκκρίνουν τα ούρα (λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος),
- χαμηλά επίπεδα της θυρεοειδικής ορμόνης (υποθυρεοειδισμός) που μπορούν να προκαλέσουν κόπωση, αύξηση σωματικού βάρους, καθώς και μεταβολές στο δέρμα και στα μαλλιά.
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία),
- νευρική βλάβη στα άνω και στα κάτω άκρα, που προκαλεί πόνο ή μούδιασμα, κάψιμο και αίσθημα μυρμηγκιάσματος (περιφερική νευροπάθεια),
- χαμηλά επίπεδα ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται λεμφοκύτταρα (λεμφοπενία),
- χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα (υπομαγνησιαιμία),
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υποασβεστιαίμια),
- πόνος στην κοιλιά (κοιλιακό άλγος),
- κεφαλαλγία,
- φλεγμονή μιας φλέβας (φλεβίτιδα),
- φλεγμονή των φλεβών που προκαλεί σχηματισμό ενός θρόμβου αίματος και απόφραξη μίας φλέβας σας, οδηγώντας σε ερυθρότητα, διόγκωση και πόνο στην περιοχή που επηρεάζεται (θρομβοφλεβίτιδα),
- πυρετός (πυρεξία),
- διόγκωση λόγω κατακράτησης υγρών (οίδημα),
- περιφερική διόγκωση,
- εξάνθημα,
- φαγούρα (κνησμός),
- λοίμωξη,
- δερματική λοίμωξη,
- διαταραχή γεύσης (δυσγευσία),
- πόνος ή κάψιμο στο στομάχι, φούσκωμα, υπερβολικό ρέψιμο ή ναυτία (δυσπεψία),
- φλεγμονή του τοιχώματος του στόματος (στοματίτιδα),
- βήχας ή παραγωγικός βήχας,
- φλεγμονή στους πνεύμονες που προκαλεί δύσπνοια και βήχα (πνευμονίτιδα),
- φλεγμονή βλεννογόνου και
- σωματικό βάρος μειωμένο.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- χαμηλά επίπεδα όλων των τύπων αιμοσφαιρίων (πανκυτταροπενία).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το ZEPZELCA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C–8 °C).

Πληροφορίες σχετικά με τη φύλαξη των ανασυσταθέντων και αραιωμένων διαλυμάτων περιλαμβάνονται στην ενότητα για τους επαγγελματίες υγείας.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια μετά την ανασύσταση ή την αραιώση του φαρμάκου.

Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τα κυτταροτοξικά φάρμακα.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το ZEPZELCA

ZEPZELCA 2 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

- Η δραστική ουσία είναι η λουρμπινεκτεδίνη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 mg λουρμπινεκτεδίνης.
- Τα άλλα έκδοχα είναι σακχαρόζη, γαλακτικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου (βλ. παράγραφο 2).

ZEPZELCA 4 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

- Η δραστική ουσία είναι η λουρμπινεκτεδίνη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4 mg λουρμπινεκτεδίνης.
- Τα άλλα έκδοχα είναι σακχαρόζη, γαλακτικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου (βλ. παράγραφο 2).

Εμφάνιση του ZEPZELCA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το ZEPZELCA είναι κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

ZEPZELCA 2 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Η κόνις είναι λευκού έως υπόλευκου χρώματος και διατίθεται σε γυάλινο φιαλίδιο των 20 ml με σφράγιση αλουμινίου λευκού χρώματος.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

ZEPZELCA 4 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Η κόνις είναι λευκού έως υπόλευκου χρώματος και διατίθεται σε γυάλινο φιαλίδιο των 30 ml με σφράγιση αλουμινίου μπλε χρώματος.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χρήσης, προετοιμασίας, χειρισμού και απόρριψης

Πρέπει να ακολουθούνται κατάλληλες διαδικασίες για σωστό χειρισμό και απόρριψη των κυτταροτοξικών φαρμάκων.

Θα πρέπει να έχετε λάβει εκπαίδευση για τις ορθές τεχνικές ανασύστασης και αραίωσης του ZEPZELCA και θα πρέπει να φοράτε προστατευτικό ρουχισμό, συμπεριλαμβανομένων μάσκας, γυαλιών και γαντιών κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και της αραίωσης. Η τυχαία επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τους βλεννογόνους πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με άφθονη ποσότητα νερού. Δεν πρέπει να χειρίζεστε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος.

Προετοιμασία για ενδοφλέβια έγχυση

Το ZEPZELCA πρέπει να υποβάλλεται σε ανασύσταση και περαιτέρω αραίωση πριν από την έγχυση (βλ. επίσης παράγραφο 3). Πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλες ασηπτικές τεχνικές.

Το ZEPZELCA δεν πρέπει να χορηγείται ως μίγμα με άλλα φάρμακα στην ίδια έγχυση εκτός από το αραιωτικό μέσο. Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ του ZEPZELCA και περιεκτών από πολυολεφίνη (πολυαιθυλένιο, πολυπροπυλένιο και μίγματα), PVC (που δεν περιέχουν DEHP), σετ έγχυσης από πολυουρεθάνη και πολυολεφίνη (πολυαιθυλένιο, πολυπροπυλένιο και πολυβουταδιένιο), φίλτρων γραμμής από πολυαιθεροσουλφόνη με μέγεθος πόρων 0,22 micron και εμφυτεύσιμων συστημάτων φλεβικής πρόσβασης με θύρες από τιτάνιο και πλαστική ρητίνη και με ενδοφλέβιους καθετήρες από πολυουρεθάνη ή σιλικόνη.

Οι γραμμές έγχυσης που περιέχουν φίλτρα με μεμβράνες από νάιλον δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν το ανασυσταθέν διάλυμα ZEPZELCA αραιώνεται με διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Οδηγίες για ανασύσταση

Εισαγάγετε με ένεση 8 ml (για περιεκτικότητα 4 mg) ή 4 ml (για περιεκτικότητα 2 mg) ύδατος για ενέσιμα στο φιαλίδιο.

Χρησιμοποιείται σύριγγα για ένεση της σωστής ποσότητας ύδατος για ενέσιμα στο φιαλίδιο. Ανακινήστε το φιαλίδιο έως την πλήρη διάλυση. Το ανασυσταθέν διάλυμα που προκύπτει είναι διαυγές, άχρωμο ή ελαφρώς κιτρινωπό διάλυμα, ουσιαστικά χωρίς ορατά σωματίδια.

Αυτό το ανασυσταθέν διάλυμα περιέχει 0,5 mg/ml λουρμπινεκτεδίνης που απαιτεί περαιτέρω αραίωση. Προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Οδηγίες για αραίωση

Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο ως εξής:

$$\text{Όγκος (ml)} = \frac{\text{επιφάνεια σώματος (m}^2\text{)} \times \text{μεμονωμένη δόση (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Αναρροφήστε την κατάλληλη ποσότητα ανασυσταθέντος διαλύματος από το φιαλίδιο.

Εάν η ενδοφλέβια χορήγηση πρόκειται να πραγματοποιηθεί μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής, προσθέστε το ανασυσταθέν διάλυμα σε σάκκο έγχυσης ο οποίος περιέχει τουλάχιστον 100 ml αραιωτικού μέσου [διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%)].

Εάν δεν είναι εφικτή η κεντρική φλεβική πρόσβαση και πρέπει να χρησιμοποιηθεί περιφερική φλεβική γραμμή, προσθέστε το ανασυσταθέν διάλυμα σε σάκκο έγχυσης ο οποίος περιέχει τουλάχιστον 250 ml αραιωτικού μέσου [διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%)].

Επιθεωρήστε οπτικά το παρεντερικό διάλυμα για σωματίδια πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση. Μόλις παρασκευαστεί η έγχυση, θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως.

Σταθερότητα των διαλυμάτων κατά τη χρήση

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C ή 25 °C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η ανασύσταση/αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες ασηπτικές συνθήκες. Εάν η ανασύσταση/αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες ασηπτικές συνθήκες, το έτοιμο για χορήγηση παρασκευασμένο προϊόν μπορεί να φυλαχθεί για έως 24 ώρες σε θερμοκρασία +2 °C έως +8 °C ή +25 °C.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τα κυτταροτοξικά φάρμακα.