

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZEPZELCA 2 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

ZEPZELCA 4 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

ZEPZELCA 2 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks pulbriga viaal sisaldab 2 mg lurbinektediini.

ZEPZELCA 4 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks pulbriga viaal sisaldab 4 mg lurbinektediini.

Üks ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 0,5 mg lurbinektediini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Valge kuni valkjas pulber

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ZEPZELCA kombinatsioonis atesolizumabiga on näidustatud kauglearenenud väikerakk-kopsuvähi (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus ei ole progresseerunud pärast esmavaliku induktsioonravi atesolizumabi, karboplatiini ja etoposiidiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ZEPZELCA'ga peavad alustama vähiravimite kasutamises kogenud tervishoiutöötajad ja see peab toimuma nende järelevalve all.

Annustamine

Lurbinektediini soovitatav annus on 3,2 mg/m² iga 21 päeva järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni selle manustamisel koos atesolizumabiga.

Lurbinektediini manustamisel samal päeval tuleb esmalt manustada atesolizumabi (vt lõik 5.1).

Atesolizumabi soovitatava intravenoosse või subkutaanse annuse ning toksilisusest tingitud annuse muutmise soovitude kohta vt vastava ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Ravi ZEPZELCA'ga võib alustada ainult siis, kui neutrofiilide absoluutarv (*absolute neutrophil count*, ANC) on vähemalt $1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv vähemalt $100 \times 10^9/l$.

Ravi jätkamine ja ravi edasilükkamised

Edasisi ravitsükleid (st 2. tsüklitel või järgnevatel) manustatakse iga 21 päeva järel, kui patsient vastab kõigile ülaltoodud ravi jätkamise kriteeriumidele (ZEPZELCA kõrvaltoimete tõttu annuse muutmise kriteeriume vt ka tabelist 2).

Kui patsient ei vasta pärast 1. tsüklit mis tahes tsükli 1. päeval ravi jätkamise nõuetele, peatatakse ravi kuni sobiva taastumiseni maksimaalselt 21 päevaks pärast ravi ettenähtud kuupäeva. Kui pärast 21-päevast edasilükkamist taastumist ei toimu, tuleb ravi lõpetada.

Kui atesolizumabi manustamine lõpetatakse immuunsusega seotud raske kõrvaltoime tõttu, võib ravi lurbinektediiniga jätkata samas annuses ainsa ravimina. Kui immunotoksilisus kordub hoolimata atesolizumabi kasutamise lõpetamisest, tuleb ka ravi lurbinektediiniga lõpetada.

Infusioonieelsed ravimid

Antiemeetiliseks profülaktikaks tuleb manustada järgmisi infusioonieelseid ravimeid:

- kortikosteroidid (intravenoosne deksametasoon 8 mg või samaväärne)
- serotoniini antagonistid (intravenoosne ondansetroon 8 mg või samaväärne)

Infusioonijärgsed ravimid

Soovitav on esmane profülaktika granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga (*colony-stimulating factor*, G-CSF), et vähendada raske neutropeenia/febriilse neutropeenia riski.

Vajadusel võivad infusioonijärgsed ravimid hõlmata antiemeetilise ravi manustamise pikendamist 2 päevaks:

- kortikosteroidid (suukaudne deksametasoon 4 mg või samaväärne) või
- serotoniini antagonistid (suukaudne ondansetroon 8 mg või samaväärne) või
- metoklopramiid (intravenoosne või suukaudne 10 mg või samaväärne iga 8 tunni järel)

Annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Soovitavad annuse vähendamised kõrvaltoimete korral on loetletud tabelis 1.

Tabel 1. ZEPZELCA annuse vähendamine kõrvaltoimete korral

Soovitav algannus	Annuse 1. vähendamine	Annuse 2. vähendamine	Annuse 3. vähendamine
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Lõpetada
1,6 mg/m ² *	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Lõpetada

* 50% vähendatud annuse (st 1,6 mg/m²) suhtes kohaldatav annuse vähendamise skeem, mida kasutatakse mõõduka maksakahjustuse korral või manustamisel koos tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega.

Soovitavad annuse muutmised kõrvaltoimete korral on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. ZEPZELCA annuse muutmise kriteeriumid kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Raskus ^a	Annuse muutmine
Neutropeenia ^b (vt lõik 4.4)	4. aste VÕI mis tahes astmes febriilne neutropeenia VÕI koos mis tahes astmes infektsiooni/sepsisega	- Katkestada ravi ZEPZELCA'ga kuni ≤ 1. astmeni ja võimaliku sellega seotud palaviku/infektsiooni/sepsise kadumiseni JA - Jätkata ravi ZEPZELCA'ga vähendatud annuses^b
Trombotsütopeenia (vt lõik 4.4)	3. aste koos verejooksuga VÕI 4. aste	- Katkestada ravi ZEPZELCA'ga, kuni trombotsüüdisisaldus on $\geq 100 \times 10^9/l$, JA - Jätkata ravi ZEPZELCA'ga vähendatud annuses
Hepatotoksilisus (vt lõik 4.4) ja muud kõrvaltoimed	2. aste	- Katkestada ravi ZEPZELCA'ga kuni ≤ 1. astmeni (ASAT-i ja ALAT-i puhul kuni ≤ 3 ULN) JA - Jätkata ravi ZEPZELCA'ga samas annuses
	≥ 3 . aste	- Katkestada ravi ZEPZELCA'ga kuni ≤ 1. astmeni (ASAT-i ja ALAT-i puhul kuni ≤ 3 ULN) JA - Jätkata ravi ZEPZELCA'ga vähendatud annuses
Rabdomüolüüs	2. aste	- Katkestada ravi ZEPZELCA'ga kuni ≤ 1. astmeni JA - Jätkata ravi ZEPZELCA'ga samas annuses
	≥ 3 . aste	Lõpetada ravi ZEPZELCA'ga lõplikult
Mittehematoloogiline toksilisus	2. aste	- Katkestada ravi ZEPZELCA'ga kuni ≤ 1. astmeni JA - Jätkata ravi ZEPZELCA'ga samas annuses
	≥ 3 . aste	- Katkestada ravi ZEPZELCA'ga kuni ≤ 1. astmeni JA - Jätkata ravi ZEPZELCA'ga vähendatud annuses
Tuumori lüüsi sündroom	2. aste	- Katkestada ravi ZEPZELCA'ga kuni ≤ 1. astmeni JA - Jätkata ravi ZEPZELCA'ga samas annuses
	≥ 3 . aste	Lõpetada ravi ZEPZELCA'ga lõplikult

Kõrvaltoimed, mille korral on nõutav annuse sage või pikaajaline (> 2 nädalat) edasilükkamine	-	Vähendada ZEPZELCA annust või lõpetada ravi
---	---	---

^aUSA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid (National Cancer Institute *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versioon 5.0.

^bPatsiendid, kellel on muude kõrvalekalleteta 4. astme neutropeenia (neutrofiilide arv on vähem kui 500 rakku/mm³) ja kes ei olnud saanud esmase profülaktikana G-CSF-i, võivad saada lurbinektediini annuse vähendamise asemel profülaktilist ravi G-CSF-iga.

Annuse kohandamine manustamisel koos tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega

Vältida tuleb lurbinektediini samaaegset manustamist koos tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega. Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, tuleb lurbinektediini annust vähendada 50% võrra heakskiidetud annusest (vt lõik 4.5). Vähendatud algannuse korral on kõrvaltoimete tekkimisel lubatud annust kuni kahel korral vähendada, kummalgi juhul 20% võrra (vt tabel 1 lõigus 4.2).

Eirirühmad

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerukahjustus

Kerge (CrCL 60...89 ml/min) või mõõduka (CrCL 30...59 ml/min) neerukahjustusega patsientide puhul annuse kohandamist ei soovitata.

Lurbinektediini kasutamist ei ole hinnatud piisaval arvul raske neerukahjustusega (CrCL < 30 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, et hinnata riski; seetõttu ei tohi seda neile patsientidele manustada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Suurenenud ASAT-i või ALAT-i aktiivsusega (ASAT või ALAT > 3 × ULN) patsiente ei ole soovitatav lurbinektediiniga ravida, kuna kliinilised kogemused on piiratud.

Kerge maksakahjustusega patsientidel annust kohandada ei soovitata (üldbilirubiin ≤ ULN ja ASAT > ULN või üldbilirubiin 1 kuni ≤ 1,5 × ULN ja mis tahes ASAT).

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin > 1,5 kuni ≤ 3 × ULN ja mis tahes ASAT) on ZEPZELCA soovitatav annus 1,6 mg/m² intravenoosse infusioonina 60 minuti jooksul iga 21 päeva järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni (vt lõik 5.2). Mõõduka maksakahjustusega patsiente tuleb jälgida kõrvaltoimete suurenemise suhtes. Vähendatud algannuse korral on kõrvaltoimete tekkimisel lubatud annust kuni kahel korral vähendada, kummalgi juhul 20% võrra (vt tabel 1 lõigus 4.2).

ZEPZELCA manustamist raske maksakahjustusega patsientidele (üldbilirubiin > 3 × ULN) tuleb vältida. Kui ZEPZELCA manustamist ei saa vältida, on soovitatav annus 1,6 mg/m² intravenoosse infusiooni teel 60 minuti jooksul iga 21 päeva järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsiente tuleb jälgida kõrvaltoimete suurenemise suhtes. Vähendatud algannuse korral on kõrvaltoimete tekkimisel lubatud annust kuni kahel korral vähendada, kummalgi juhul 20% võrra (vt tabel 1 lõigus 4.2).

Lapsed

Puudub ZEPZELCA asjakohane kasutus lastel väikerakk-kopsuvähi ravis.

Manustamisviis

ZEPZELCA on ette nähtud ainult intravenoosseks kasutamiseks. Seda tuleb manustada intravenoosse infusioonina ühe tunni jooksul.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

ZEPZELCA tuleb muuta manustamiskõlblikuks ja seejärel enne manustamist veel lahjendada.

Ekstrasatsiooni (vt lõik 4.4) ja tromboflebiidi riski vähendamiseks, eriti piiratud venoosse juurdepääsuga patsientidel, tuleb kaaluda tsentraalveeni kateetri kasutamist.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud abiaine suhtes.
- Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müelosupressioon

ZEPZELCA võib põhjustada rasket ja eluohtlikku müelosupressiooni, sealhulgas febrilset neutropeeniat ja sepsist.

ZEPZELCA't ei tohi manustada patsientidele, kelle neutrofiilide arv enne ravi on alla $1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv on alla $100 \times 10^9/l$.

Hemogrammi, sealhulgas leukogrammi ja trombotsüütide arvu tuleb kontrollida enne ravi ja enne iga tsükli. Võib osutada vajalikuks annust muuta (vt tabel 2 lõigus 4.2).

Kui neutrofiilide arv on alla $500/mm^3$ või alla normaalse vahemiku alampiiri koos infektsiooni/sepsisega, on soovitatav kasutada G-CSF-i.

Hepatotoksilisus

ZEPZELCA kasutamisel on teatatud ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemisest (vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist ZEPZELCA'ga ja perioodiliselt ravi ajal tuleb vastavalt kliinilisele näidustusele jälgida maksaanalüüse, sh ALAT-i, ASAT-i ja bilirubiini. Võib osutada vajalikuks annust muuta (vt tabel 1 lõigus 4.2).

Koenekroosi põhjustav ekstrasatsioon

Võib tekkida ZEPZELCA ekstrasatsioon, mis põhjustab naha ja pehmete kudede vigastusi, sealhulgas nekrektoomiat vajavat nekroosi (vt lõik 4.8).

Ekstrasatsiooni riski vähendamiseks, eriti piiratud venoosse juurdepääsuga patsientidel, tuleb kaaluda tsentraalveeni kateetri kasutamist. Patsiente tuleb ZEPZELCA infusiooni ajal jälgida ekstrasatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes.

Ekstrasatsiooni korral tuleb infusioon kohe katkestada, infusioonikateeter eemaldada ning patsienti tuleb jälgida koenekroosi nähtude ja sümptomite suhtes. Aeg nekroosi tekkimiseni pärast ekstrasatsiooni võib varieeruda. Tuleb manustada toetavat ravi ja ekstrasatsiooni tunnuste ja

sümptomite ravi osas konsulteerida vajaduse korral eriarstiga. Järgmised infusioonid tuleb manustada kohas, mida ekstravasatsioon ei kahjustanud.

Rabdomüolüüs

ZEPZELCA'ga ravitud patsientidel on esinenud rabdomüolüüsi (vt lõik 4.8).

Enne ZEPZELCA kasutamise alustamist ja perioodiliselt ravi ajal vastavalt kliinilisele näidustusele tuleb jälgida kreatiini fosfokinaasi (*creatine phosphokinase*, CPK) sisaldust.

Rabdomüolüüsi korral tuleb viivitamata rakendada toetavaid meetmeid, nagu parenteraalne hüdratsioon, uriini leelistamine ja dialüüs. Sõltuvalt selle raskusest tuleb ravi ZEPZELCA'ga katkestada või annust vähendada (vt tabel 2 lõigus 4.2).

Rabdomüolüüsiga teadaolevalt seostatavate ravimite (nt statiinid) manustamisel samaaegselt lurbinektiiniga tuleb olla ettevaatlik, kuna rabdomüolüüsi risk võib suurened.

Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

Seoses ZEPZELCA'ga ravimisega on teatatud tuumori lüüsi sündroomi juhtudest, mis võivad lõppeda surmaga. Tervishoiutöötajatel soovitakse hoolikalt jälgida patsiente tuumori lüüsi sündroomi tekkimise suhtes, eriti kui patsiendil on suur kasvajakoomus. Peamised ettevaatusabinõud hõlmavad dehüdratsiooni ärahoidmist ja elektrolüütide tasakaaluhäirete ravi. Tuumori lüüsi sündroomi tekkimisel tuleb seda kohe ravida ning kaaluda võimalikku ravi katkestamise või lõpetamise vajadust (vt lõik 4.2).

Manustamine koos tugevate CYP3A indutseerijatega

Manustamist koos tugevate CYP3A indutseerijatega tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Embrüofetaalne toksilisus

Lurbinektiin võib rasedatele manustamisel kahjustada loodet. Rasestumisvõimelistel naistel on soovitatav teha enne ravi alustamist rasedustest.

Rasestumisvõimeline naispatsient peab ravi ajal ja 7 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Meespatsiendid, kellel on rasestumisvõimelised naispartnerid, peavad ravi ajal ja 4 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama kondoomi. Rasestumisvõimelised naispartnerid peavad kasutama sama perioodi jooksul väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Haigusega seotud spetsiifilised ettevaatusabinõud – väikerakk-kopsuvähk

Patsiendid, kellel oli ECOG järgi sooritusvõime staatus ≥ 2 ; kesknärvisüsteemi metastaasid, anamneesis autoimmuunhaigus või süsteemsete immunosupressiivsete ravimite manustamine 1 nädala jooksul enne uuringusse registreerimist, jäeti väikerakk-kopsuvähi kesksest uuringust välja (vt lõik 5.1). Andmete puudumisel tuleb lurbinektiini koos atesolizumabiga nendel rühmadel kasutada ettevaatusega pärast potentsiaalse kasu/riski hoolikat individuaalset kaalumist.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitorite toime lurbinektediinile

Spetsiaalses ravimite koostoime uuringus ($n = 8$) tugeva CYP3A4 inhibiitori itrakonasooliga suurenes kogu lurbinektediini süsteemne ekspositsioon ligikaudu 2,7 korda ($AUC_{0-\infty}$) ja plasma kogukliirens vähenes 63%, kui lurbinektediini manustati samaaegselt itrakonasooliga (ööpäevane koguanus 200 mg 12 päeva jooksul, 4 päeva enne ja kuni 8 päeva pärast lurbinektediini manustamist).

ZEPZELCA manustamist koos tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb vältida. Kui samaaegset manustamist tugevate CYP3A inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, lopinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, nelfinaviir, atazanaviir, indinaviir, botsepreviir, telapreviir) või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega (nt aprepitant, tsiprofloksatsiin, erütromütsiin, tsüklosporiin, flukonasool, diltiaseem, verapamiil) ei saa vältida, tuleb ZEPZELCA heakskiidetud annust 50% vähendada (vt lõik 4.2). Vähendatud algannuse korral on kõrvaltoimete tekkimisel lubatud annust kuni kahel korral vähendada, kummalgi juhul 20% võrra (vt tabel 1 lõigus 4.2).

Tugevate CYP3A indutseerijate toime lurbinektediinile

Spetsiaalses ravimite koostoime uuringus ($n = 8$) mõõduka CYP3A4 indutseerija bosentaaniga vähenes kogu lurbinektediini süsteemne ekspositsioon ligikaudu 20% ($AUC_{0-\infty}$) ja plasma kogukliirens suurenes 25%, kui lurbinektediini manustati samaaegselt bosentaaniga (125 mg kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul). Seetõttu välistab nende muutuste suurus mõõdukate CYP3A4 indutseerijate (nt bosentaan, tsenobamaat, dabrafeniib, efavirens, etraviriin, lorlatiniib, peksidartiniib, fenobarbitaal, primidoon, sotorasiib) samaaegse manustamise kliiniliselt olulise toime lurbinektediini ekspositsioonile ning annuse kohandamine ei ole vajalik.

Vältida tuleb tugevate CYP3A indutseerijate (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin, rifabutiin, rifapentiin, naistepuna (*Hypericum perforatum*)) manustamist koos ZEPZELCA'ga. Tuleb kaaluda alternatiivseid ravimeid, mis CYP3A-d vähem indutseerivad (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Enne ravi alustamist lurbinektediiniga on soovitatav teha rasestumisvõimelistel naistel rasedustest.

Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad ravi ajal ja 7 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Meespatsiendid, kellel on rasestumisvõimelised naispartnerid, peavad ravi ajal ja 4 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama kondoomi. Rasestumisvõimelised naispartnerid peavad kasutama sama perioodi jooksul väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Rasedus

Lurbinektediini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed on näidanud rasket kahjulikku toimet embrüole-lootele (vt lõik 5.3).

Lurbinektediini ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi lurbinektediiniga.

Rasedaid või mitterasedaid rasestumisvõimelisi naisi tuleb teavitada võimalikust riskist lootele. Kui ZEPZELCA't kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub ZEPZELCA kasutamise ajal, tuleb patsienti teavitada võimalikust riskist lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas lurbinektediin/metaboliidid erituvad rinnapiima.

Riski imetatavale lapsele ei saa välistada.

Lurbinektediin on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Kuigi fertiilsuse hindamiseks ravi ajal lurbinektediiniga ei tehtud konkreetseid uuringuid ja toksilisuse uuringutes ei täheldatud selgeid reproduktiivtoksilisuse leide, mõjutab see ühendi (tsütotoksilise ja mutageense) olemuse tõttu tõenäoliselt reproduktsioonivõimet.

Enne ravi tuleb küsida nõu munarakkude või sperma konserveerimise kohta, kuna ravi lurbinektediiniga võib põhjustada pöördumatut viljatust. Geneetiline nõustamine on soovitatav ka patsientidele, kes soovivad pärast ravi lapsi saada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ZEPZELCA mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientidel, kellel esineb väsimust, pearinglust, vertiigot ja iiveldust, tuleb soovitada mitte autot juhtida ega käsitseda masinaid enne sümptomite taandumist (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid iiveldus (37,6%), väsimus* (34,3%), aneemia (33,9%), trombotsütopeenia (27,7%) ja neutropeenia (25,2%).

Kõige sagedamad 3./4. astme kõrvaltoimed olid neutropeenia (12,4%), trombotsütopeenia (11,2%), aneemia (9,5%) ja väsimus* (5,0%).

Tõsisemaid kõrvaltoimeid esines 34,3%-l patsientidest, kes said ZEPZELCA't koos atesolizumabiga. Kõige sagedamad tõsisemad kõrvaltoimed olid trombotsütopeenia (2,9%), kopsupõletik (3,7%), hingamisteede infektsioon (2,5%) ja düspnoe (2,1%). Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines 5%-l patsientidest, kes said ZEPZELCA't koos atesolizumabiga, enamikul juhtudel kopsupõletiku ja muude kopsuinfektsioonide tõttu.

Ravi ZEPZELCA'ga lõpetati lõplikult kõrvaltoimete tõttu 5,8%-l patsientidest, kes said ZEPZELCA't koos atesolizumabiga. Kõige sagedam kõrvaltoime, mille tõttu oli vaja ravi ZEPZELCA'ga lõplikult lõpetada, oli neutropeenia (1,7%).

Ravi ZEPZELCA'ga katkestamist põhjustanud kõrvaltoimeid patsientidel, kes said ZEPZELCA't koos atesolizumabiga, esines 28,9%-l patsientidest; kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis põhjustasid katkestamise, olid neutropeenia (5,4%), aneemia (5,0%), väsimus* (4,6%) ja trombotsütopeenia (3,3%).

ZEPZELCA annuse vähendamist kõrvaltoimete tõttu patsientidel, kes said ZEPZELCA't koos atesolizumabiga, esines 16,1%-l patsientidest. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mille tõttu oli vaja annust vähendada ZEPZELCA't koos atesolizumabiga saanud patsientidel, olid trombotsütopeenia (4,1%), väsimus* (3,3%), iiveldus (2,1%) ja oksendamine (2,1%).

* Eelisterminite kohta vt tabeli 3 allmärkust.

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilises uuringus IMforte esinenud kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi tabelis 3.

Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõigil põhjustel tekkinud tuvastatud kõrvaltoimete esinemissagedustel 242 patsiendil, kes said lurbinektediini kombinatsioonis atesolizumabiga kliinilises uuringus IMforte ravi mediaankestusega 4,4 kuud (teavet selles kliinilises uuringus osalejate põhiomaduste kohta vt lõigust 5.1). Turuletulekujärgselt teatati täiendavatest kõrvaltoimetest.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. ZEPZELCA ja atesolizumabi kombinatsiooniga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed

Esinemissageduse rühm (mis tahes aste)	Kõrvaltoimed organsüsteemi klassi järgi	Mis tahes aste (%)	≥ 3 . aste (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Sage	Kopsupõletik	5,4	3,3
	Kuseteede infektsioon ^a	5,4	0,4
	Infektsioon	3,3	1,2
	Nahainfektsioon ^b	2,1	0,4
Aeg-ajalt	Sepsis	0,4	0,4
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Väga sage	Aneemia	33,9	9,5
	Trombotsütopeenia	27,7	11,2
	Neutropeenia	25,2	12,4
	Leukopeenia	12,4	2,9
Sage	Lümfopeenia	5,4	2,1
	Febriilne neutropeenia	1,7	1,7
Aeg-ajalt	Pantsütopeenia	0,4	0,4
Endokriinsüsteemi häired			
Sage	Hüpotüreooos	7,9	0
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Väga sage	Vähenenud söögiisu	18,2	0,8
Sage	Hüpomagneseemia	5,4	0,4
	Hüpokaltseemia	4,5	0,8
Väga harv	Tuumori lüüsi sündroom ^c	Esinemissagedus teadmata	-
Närvisüsteemi häired			
Sage	Perifeerne neuropaatia ^d	8,3	0,8
	Peavalu	6,6	0
	Düsgeusia	2,9	0
Vaskulaarsed häired			
Sage	Flebiit	7,0	0
	Tromboflebiit	4,5	0,4
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Väga sage	Düspnoe	10,7	2,5
Sage	Köha	9,9	0
	Pneumoniit	4,5	0,8
	Produktiivne köha	4,1	0
Seedetrakti häired			

Esinemissageduse rühm (mis tahes aste)	Kõrvaltoimed organsüsteemi klassi järgi	Mis tahes aste (%)	≥ 3. aste (%)
Väga sage	Iiveldus	37,6	2,9
	Kõhulahtisus	15,7	0,4
	Oksendamine	14,9	0,8
	Kõhukinnisus	12,8	0
Sage	Kõhuvalu ^c	9,9	0,4
	Düspepsia	4,5	0
	Stomatiit	2,5	0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Sage	Sügelus	7,9	0,4
	Lööve	5,8	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Väga sage	Lihaste ja luustiku valu ^f	15,7	0,8
Sage	Artralgia	8,3	1,2
Harv	Rabdomüolüüs ^c	Esinemissagedus teadmata	-
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Väga sage	Väsimus ^g	34,3	5,0
Sage	Turse ^h	6,2	0,4
	Püreeksia	5,4	0
	Perifeerne turse	4,5	0,4
	Ekstravasatsioon ⁱ	3,3	0
	Limaskestapõletik	2,5	0
Uuringud			
Sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine ^j	9,1	2,9
	Vere kreatiniinisalduse suurenemine	5,4	0
	Gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine	3,3	0,8
	Vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine	2,1	0,4
	Kehakaal vähenenud	3,3	0

^a sealhulgas kuseteede infektsioon, tsüstiit
^b sealhulgas nahainfektsioon, tselluliit
^c esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel), teatatud turuletulekujärgselt (teave astme kohta ei ole saadaval)
^d sealhulgas hüpesteesia, perifeerne neuropaatia, paresteesia, perifeerne sensoorne neuropaatia
^e sealhulgas ebamugavustunne kõhus, kõhupuhitus, kõhuvalu, ülakõhuvalu
^f sealhulgas seljavalu, lihaste ja luustiku valu rindkeres, lihaste ja luustiku valu, müalgia, kaelavalu, jäsemevalu
^g sealhulgas astenia, väsimus
^h sealhulgas turse, perifeerne turse
ⁱ mõnel juhul esines koenekroosi
^j sealhulgasalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neutropeenia

Uuringus IMforte esines 25,2%-l patsientidest neutropeenia (kõik raskusastmed), 12,4%-l 3./4. astme neutropeenia ning 1,7%-l febriilne neutropeenia ja 0,4% sepsis. Mediaanaeg neutropeenia* (kõik raskusastmed) esmakordse tekkimiseni oli 10 (vahemik: 7...29) päeva. Mediaankestus oli 11

(vahemik: 1...196) päeva. Neutropeenia* põhjustas annuse vähendamist või ravi katkestamist vastavalt 1,7%-l või 5,4%-l patsientidest. Ravi lõpetati lõplikult 1,7%-l patsientidest.

Hepatotoksilisus

Uuringus IMforte teatati ALAT-i aktiivsuse suurenemisest 6,6%-l patsientidest (2,5%-l $\geq$ 3. aste) ning ASAT-i aktiivsuse suurenemist esines 7,0%-l patsientidest (1,2%-l $\geq$ 3. aste). Mediaanaeg ALAT-i aktiivsuse suurenemise alguseni (kõik astmed) oli 7 (vahemik: 3...22) päeva. Mediaankestus oli 17 (vahemik: 7...21) päeva. ALAT-i aktiivsuse suurenemine põhjustas annuse vähendamist või ravi katkestamist kumbagi vastavalt 0,4%-l patsientidest. Mediaanaeg ASAT-i aktiivsuse suurenemise tekkeni (kõik astmed) oli 4 (vahemik: 3...8) päeva. Mediaankestus oli 9 (vahemik: 6...21) päeva. ASAT-i aktiivsuse suurenemine põhjustas annuse vähendamist 0,8%-l patsientidest.

Rabdomüolüüs

ZEPZELCA turuletulekujärgsel kasutamisel on teatatud rabdomüolüüsi juhtudest. Surmajuhtumitest ei ole teatatud.

Ekstrasatsioon

ZEPZELCA turuletulekujärgsel kasutamisel on aeg-ajalt teatatud ekstrasatsiooni juhtudest koos paikse ärritusega. Mõnel juhul teatati koenekroosist, mille tõttu oli vajalik nekreetoomia.

Tuumori lüüsi sündroom

ZEPZELCA turuletulekujärgsel kasutamisel on teatatud tuumori lüüsi sündroomi juhtudest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kahtluse korral tuleb jälgida patsienti hoolikalt müelosupressiooni ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemise suhtes ning alustada vajaduse korral toetavat ravi.

Lurbinektediiniga üleannustamisele teadaolevat antidooti ei ole.

Hemodialüüs eeldatavalt ei suurenda lurbinektediini eliminatsiooni, kuna lurbinektediin seondub tugevalt plasmavalkudega (99%) ja eritub neerude kaudu vähe.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XX69

Toimemehhanism

Lurbinektediin inhibeerib onkogeense transkriptsiooni protsessi (i) selle seondumise kaudu CG-rikaste DNA järjestustega, mis asuvad valku kodeerivate geenide promootorites; (ii) onkogeensete transkriptsioonifaktorite väljatõrjumise kaudu nende seondumiskohtadest; ja (iii) RNA polümeraasi II pikenemise peatamise ja selle spetsiifilise lagundamise kaudu ubikvitiini/proteasoomi mehhanismi

teel, kusjuures kõik need protsessid viivad seejärel rakutsükli seiskumiseni ja kasvajarakkude apoptoosini.

Lurbinektediin supresseerib põletikuliste ja liikuvusega seotud geenide ekspressiooni mittetoksilistes nanomolaarsetes kontsentratsioonides *in vitro*, inhibeerides samal ajal ka rakkude migratsiooni ja adhesiooni. Suuremates kontsentratsioonides indutseerib see monotsüütides ja makrofaagides apoptoosi kaspaas-8 aktiveerimise kaudu. *In vivo* (hiire mudelites) piirab kasvajakasvustannus (0,18...0,20 mg/kg) kasvaja kasvu, vähendab spetsiifilisi immuunrakkude populatsioone ja vähendab kasvaja vaskulaarsust.

Farmakodünaamilised toimed

Südame elektrofüsioloogia

Lurbinektediini potentsiaalset QTC-intervalli pikendavat toimet hinnati 39 kaugelearenenud vähiga patsiendil. Lurbinektediini annusega 3,2 mg/m² iga 21 päeva järel suuri toimeid (> 10 ms) QTc-intervallile ei tuvastatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kaugelearenenud väikerakk-kopsuvähk

ZEPZELCA ja atesolizumabi kombinatsiooniga saadava säilitusravi efektiivsust uuriti 483 patsiendil, kes said kaugelearenenud väikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi randomiseeritud, mitmekeskuselises, avatud uuringus IMforte. Osalejad sobisid randomiseerimiseks, kui nad olid saavutanud RECIST v1.1 järgi radiograafilise hindamise põhjal 28 päeva jooksul enne randomiseerimist pärast 4 induktsioonravi tsükli atesolizumabi, karboplatiini ja etoposiidiga täieliku ravivastuse (*complete response*, CR), osalise ravivastuse (*partial response*, PR) või stabiilse haiguse (*stable disease*, SD) ning kui neil oli ECOG sooritusvõime staatus 0 või 1. Sobivad patsiendid randomiseeriti suhtega 1 : 1 saama säilitusravi kas lurbinektediiniga koos atesolizumabiga või ainult atesolizumabiga. Kui see ei olnud vastunäidustatud, anti esmast profülaktikat G-CSF-iga patsientidele, kes on määratud lurbinektediini koos atesolizumabiga kasutanud rühma. Uuringust jäeti välja kesknärvisüsteemi metastaasidega patsiendid või kellel oli anamneesis autoimmuunhaigus või süsteemsete immunosupressiivsete ravimite manustamine 1 nädala jooksul enne uuringusse registreerimist. Randomiseerimine stratifitseeriti ECOG sooritusvõime staatuse (0 vs. 1), laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) ($\leq$ ULN vs. $>$ ULN), uuringusse registreerumisel maksa metastaaside olemasolu (jah vs. ei) ja profülaktilise kraniaalse kiiritusravi eelneva saamise (jah vs. ei) järgi.

Patsiendid randomiseeriti ühte kahest ravirühmast:

- ZEPZELCA 3,2 mg/m² intravenoosselt koos 1200 mg atesolizumabiga intravenoosselt üks kord iga 3 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või
- 1200 mg atesolizumabi intravenoosselt üks kord iga 3 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja sõltumatu hindamisasutuse (*independent review facility*, IRF) hinnatud progresseerumisvaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumide (RECIST) v1.1 alusel randomiseeritud populatsioonis (vt tabel 5).

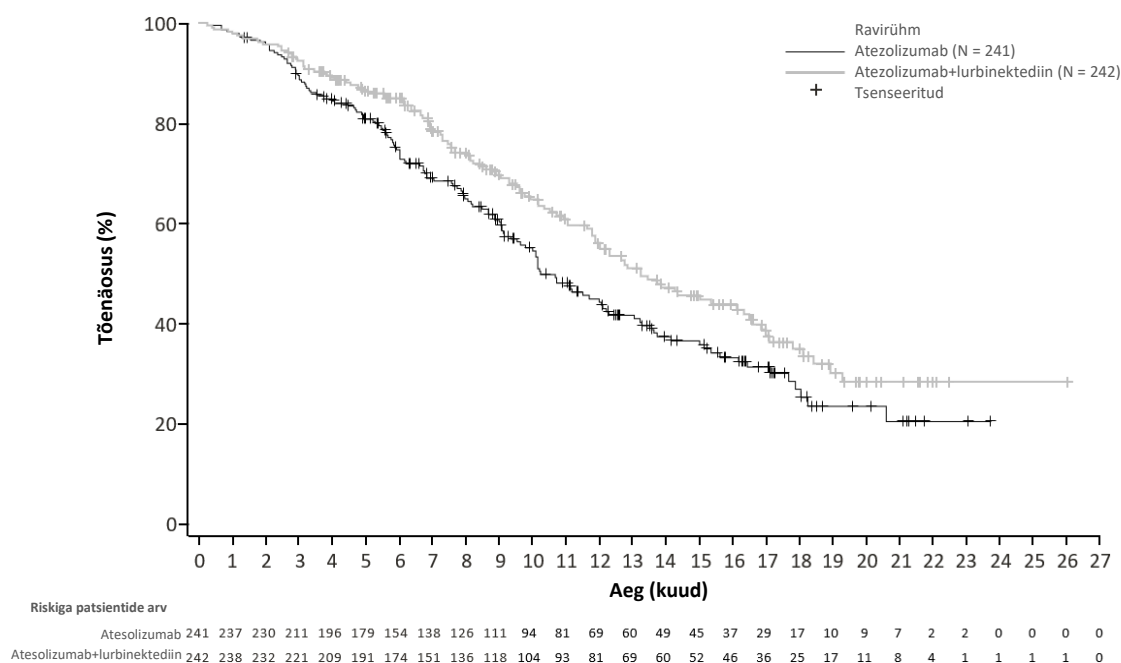
Kokku randomiseeriti 483 patsienti: 242 patsienti ZEPZELCA't koos atesolizumabiga kasutajate rühma ja 241 patsienti atesolizumabi rühma. Mediaanvanus oli 66 aastat (vahemikus 35...85 aastat, neist 13% $\geq$ 75 aastat). Enamik patsiente olid valgenahalised (81,6%); 12,8% olid asiaadid, 6,6% latiinod ja < 1% mustanahalised või afroameeriklased. Enamik patsiente olid mehed (62,5%) ja 97,5% olid praegused või varasemad suitsetajad. Algtaseme ECOG sooritusvõime staatus oli 0 (42,9%) või 1 (57,1%).

Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 5 ning joonistel 1 ja 2.

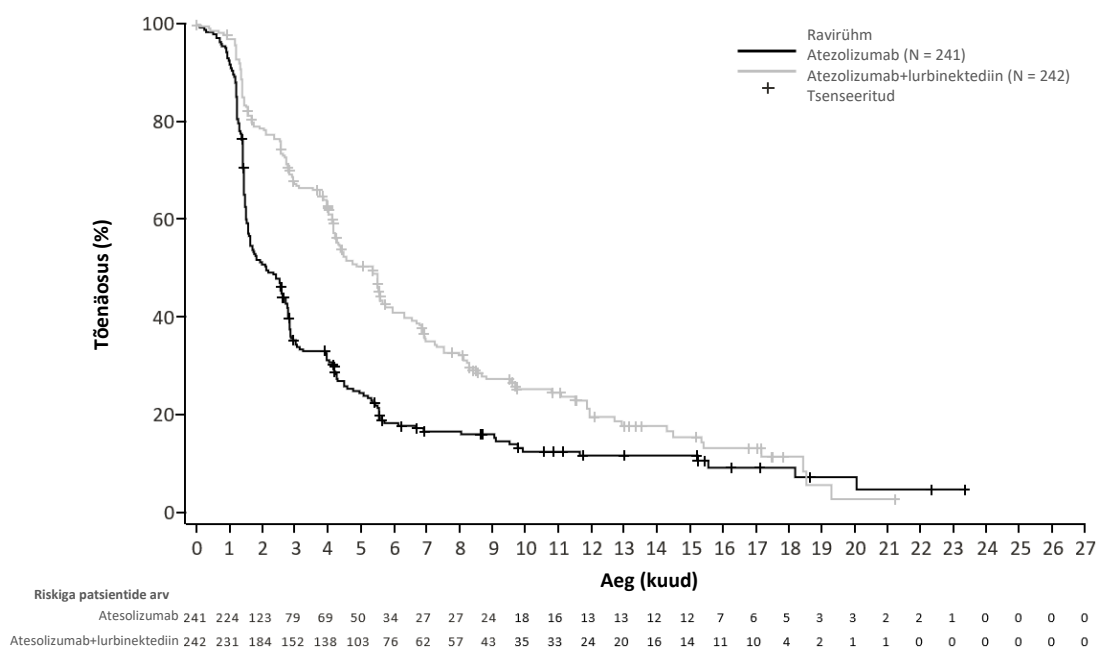
Tabel 4. Efektiivsuse tulemused uuringus IMforte

	Lurbinektediin koos atesolizumabiga N = 242	atezolizumab N = 241
Üldine elulemus¹		
Surmad (%)	113 (46,7%)	136 (56,4%)
Mediaan, kuud (95% CI)	13,2 (11,9; 16,4)	10,6 (9,5; 12,2)
Riskitiheduste suhe ² (95% CI)	0,73 (0,57; 0,95)	
p-väärtus ^{3, 6}	0,0174	
Progresseerumisvaba elulemus^{1, 4, 5}		
Juhtude arv (%)	174 (71,9%)	202 (83,8%)
Mediaan, kuud (95% CI)	5,4 (4,2; 5,8)	2,1 (1,6; 2,7)
Riskitiheduste suhe ² (95% CI)	0,54 (0,43; 0,67)	
p-väärtus ^{3, 7}	< 0,0001	
Andmete lõppkuupäev: 29. juuli 2024 ¹Mõõdetud randomiseerimise ajast ²Stratifitseeritud ECOG sooritusvõime staatuse, LDH sisalduse, maksa metastaaside olemasolu ja eelnevalt saadud profülaktilise kraniaalse kiiritusravi järgi ³Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal ⁴IRF-i poolt määratud ⁵RECIST v1.1 kohaselt ⁶Võrreldes selles üldise elulemuse analüüsis määratud alfaga 0,0313 (kahepoolne). ⁷Võrreldes selles lõplikus progresseerumisvaba elulemuse analüüsis määratud alfaga 0,001 (kahepoolne). CI = usaldusintervall (<i>confidence interval</i>)		

Joonis 1. Kaplani-Meieri üldise elulemuse diagramm uuringus IMforte



Joonis 2. Kaplani-Meieri diagramm IRF-i hinnatud progresseerumisvaba elulemuse kohta uuringus IMforte



Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ZEPZELCA'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta väikerakk-kopsuvähi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast 3,2 mg/m² lurbinectediini annust, mis manustati 1-tunnise intravenoosse infusioonina, olid kogu plasma C_{max}-i ja AUC_∞ geomeetriselised keskmised vastavalt 107 µg/l ja 551 µg*h/l. Korduva manustamise korral iga 21 päeva järel ei täheldatud lurbinectediini akumuleerumist plasmas.

Jaotumine

Lurbinectediini tüüpiline jaotumisruumala tasakaalukontsentratsioonil on 504 l. Plasmavalkudega seondumine on ligikaudu 99% nii albumiini kui ka alfa-1-happe glükoproteiiniga, mille arvutatud vere ja plasma suhe on 0,68.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud

In vitro uuringud inimese maksa mikrosoomide ja supersoomidega näitavad, et CYP3A4 on peamine CYP ensüüm, mis vastutab lurbinectediini metabolismi eest maksas.

Tsütokroom P450 (CYP) ensüümid: Lurbinectediin ei ole CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ega CYP3A4 inhibiitor. Lurbinectediin ei ole CYP1A2 ega CYP3A4 indutseerija. Lurbinectediini potentsiaal CYP2B6 indutseerijana ei ole teada.

Transportersüsteemid. Lurbinectediin on MDR1 (P-gp) substraat, kuid ei ole OATB1P1, OATP1B3, OCT1 ega MATE1 substraat. In vitro leiti lurbinectediinil olevat MDR1, OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1 inhibeeriv potentsiaal, kuid neid leide ei loeta kliiniliselt asjakohasteks. Lurbinectediin ei ole BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 ega OCT2 inhibiitor.

Eritumine

Lurbinektediini lõplik poolväärtusaeg on 51 tundi. Lurbinektediini kogu plasmakliirens on 11 l/h.

Peamine lurbinektediiniga seotud radioaktiivsuse eritumistee oli väljaheite kaudu (89% annusest), kusjuures väljaheites tuvastati ainult muutumatul kujul lurbinektediini jälgi (< 0,2% annusest). Uriiniga eritumine oli väheoluline tee (6% annusest), peamiselt muutumatul kujul ühendina (1% annusest) ja ühe metaboliidina (kuni 1% annusest).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Lurbinektediini farmakokineetika on lineaarne annusevahemikus 0,02...6,9 mg/m².

Erirühmad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid, et kehakaal (vahemik: 39...154 kg), vanus (vahemik: 18...85 aastat) ja sugu ei mõjuta kliiniliselt lurbinektediini süsteemset ekspositsiooni.

Maksakahjustus

Läbi viidi spetsiaalne uuring, et hinnata erineva maksakahjustuse taseme mõju lurbinektediinile edasilevinud soliidtuumoritega patsientidel. Patsiendid klassifitseeriti USA Riikliku Vähiinstituudi elundite funktsioonihäirete töörühma (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group, NCI-ODWG) klassifikatsiooni järgi normaalse maksafunktsiooni või kerge (üldbilirubiin ≤ ULN ja ASAT > ULN või üldbilirubiin > 1 kuni ≤ 1,5 × ULN ja mis tahes ASAT), mõõduka (üldbilirubiin > 1,5 kuni ≤ 3 × ULN ja mis tahes ASAT) või raske (üldbilirubiin > 3 × ULN) maksakahjustuse järgi.

Normaalse maksafunktsiooniga ja kerge maksakahjustusega patsiendid said lurbinektediini 3,2 mg/m² ning mõõduka ja raske maksakahjustusega patsiendid said lurbinektediini 1,6 mg/m². Statistiliselt olulisi erinevusi lurbinektediini farmakokineetikas kohortide vahel ei täheldatud. Raske maksakahjustusega (suhe: 5,95, 90% CI: 2,54...13,98) ja mõõduka maksakahjustusega (suhe: 8,65, 90% CI: 3,94...19,01) patsientidel täheldati statistiliselt olulist suuremat annusega normaliseeritud M1 AUC metaboliitide/lähteainete suhet (*metabolite/parent ratio*, MPR) võrreldes kerge maksakahjustusega patsientidega. Maksakahjustusega rühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi M4 MPR-is ei täheldatud.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei täheldatud 125-l kerge maksakahjustusega patsiendil, kes said lurbinektediini 3,2 mg/m² iga 21 päeva järel, ilmset farmakokineetilist erinevust võrreldes 625 normaalse maksakahjustusega patsiendiga.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole spetsiaalseid lurbinektediini uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetika analüüside põhjal ei täheldatud farmakokineetilisi erinevusi 165 kerge neerukahjustusega (CrCL 60...89 ml/min), 73 mõõduka neerukahjustusega (CrCL 30...59 ml/min) patsiendil ja ühel raske neerukahjustusega patsiendil (CrCL 26 ml/min), kellele manustati lurbinektediini 3,2 mg/m² iga 21 päeva järel, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga 166 patsiendiga. Lurbinektediini farmakokineetilised omadused patsientidel, kelle CrCL on < 30 ml/min, või dialüüsi saavatel patsientidel ei ole teada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogia

Mittekliinilistel liikidel (rott, koer ja mitteinimestest primaadid (*non-human primates*, NHP) tuvastatud toksilisuse peamist sihtmärki iseloomustas luuüdi raske, pöörduv ja mittekumulatiivne atroofia, millega kaasnes annusega seotud leukopeenia, trombotsütopeenia ja aneemia. Lisaks esines

lurbinektediiniga ravitud loomadel maksa kõrvalekaldeid (mitu tumedat piirkonda või maksaturse, suurenenud maksafunktsiooni markerid, sapijuha kahjustus nekroosi ja/või tursega ning maksarakkude degeneratsioon/apoptoos ja periportaalne hepatotsüütide hüpertroofia). Täiendavad leiud leiti seedetraktist (limaskesta atroofia), neerudest (neerupealiste koore tuubulite degeneratsioon ja vakuolatsioon), südamest (koldeline, kerge kuni mõõdukas müokardi degeneratsioon ja/või nekroos) ja süstekohast (perivaskulaarsed/vaskulaarsed põletikulised reaktsioonid). Enamiku nende muutuste puhul täheldati pärast annustamise lõpetamist täielikku taastumist.

Genotoksilisus

Positiivsed genotoksilisuse tulemused saadi *in vitro* imetaja rakuliinides, mis näitasid annusega seotud toksilisust kõigi testitud kontsentratsioonidega (vahemikus 48 kuni 0,188 ng/ml). Lurbinektediini kui DNA-ga interakteeruva kasvavajavastase aine puhul on oodata positiivseid genotoksilisuse leide (vt lõik 4.6).

Kantserogeensuse potentsiaal

Lurbinektediini kantserogeensust ei ole uuritud.

Reproduktsioon ja areng

Lurbinektediin indutseeris emasloomal toksilisust ühekordse annuse MTD tasemel 0,6 mg/m², manustatuna 10. päeval pärast *tiinestumist*, ja rasket embrüotoksilisust, mis põhjustas 100% embrüo surma (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Piimhape
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

ZEPZELCA 2 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

18 kuud

ZEPZELCA 4 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

5 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes, võib manustamisvalmis toodet säilitada kuni 24 tundi temperatuuril +2 °C kuni +8 °C või +25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

ZEPZELCA 2 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

20 ml viaal (läbipaistev I tüüpi klaas) punnkorgi (butüülkumm) ja valge kattega (alumiinium), mis sisaldab 2 mg lurbinektediini.

Pakendis on 1 viaal.

ZEPZELCA 4 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

30 ml viaal (läbipaistev I tüüpi klaas) punnkorgi (butüülkumm) ja sinise kattega (alumiinium), mis sisaldab 4 mg lurbinektediini.

Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Tuleb järgida tsütotoksiliste ravimite nõuetekohase käitlemise ja hävitamise protseduure. Peate olema saanud ZEPZELCA manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise õigete tehnikate alase koolituse ning peate manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise ajal kandma kaitseriietust, sealhulgas maski, kaitseprille ja kindaid. Juhusliku kokkupuute korral naha, silmade või limaskestadega tuleb neid kohe loputada rohke veega. Te ei tohi selle ravimiga töötada, kui olete rase.

Valmistage infusioonilahus ette kasutades aseptilist tehnikat ja järgides alljärgnevat etappi:

- Süstige viaali 8 ml (4 mg tugevuse korral) või 4 ml (2 mg tugevuse korral) süstevett, saades lahuse, mis sisaldab 0,5 mg/ml lurbinektediini. Loksutage viaali kuni pulbri täieliku lahustumiseni. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge, värvitu või kergelt kollakas ilma nähtavate tahkete osakesteta. Kontrollige lahust visuaalselt tahkete osakeste puudumise ja värvimuutuste suhtes.
- Arvutage manustamiskõlblikuks muudetud lahuse vajalik maht järgmiselt:
$$\text{Maht (ml)} = \frac{\text{keha pindala (m}^2\text{)} \times \text{individuaalne annus (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$
- Tsentraalveeni liini kaudu manustamiseks võtke viaalist välja sobiv kogus manustamiskõlblikuks muudetud lahust ja lisage infusioonimahutisse, mis sisaldab vähemalt 100 ml lahjendit, naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust või glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahust.
- Perifeerse veenitee kaudu manustamiseks võtke viaalist välja sobiv kogus manustamiskõlblikuks muudetud lahust ja lisage infusioonimahutisse, mis sisaldab vähemalt 250 ml lahjendit, naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust või glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahust.

ZEPZELCA lahjendatud lahusega sobivad järgmised materjalid:

- Polüolefiinist mahutid (polüetüleen, polüpropüleen ja nende segud).
- PVC-st (mis ei sisalda DEHP-d), polüüretaanist ja polüolefiinist infusioonikomplektid (polüetüleen, polüpropüleen ja polübutadieen).
- Polüeetersulfoonist sisefiltrid, ava suurusega 0,22 mikromeetrit.
- Implanteeritavad venoossed juurdepääsusüsteemid titaanist ja plastvaigust portidega ning polüüretaanist või silikoonist intravenoossete kateetritega.

ZEPZELCA't võib manustada koos süsteemisese filtriga või ilma.

Nailonmembraaniga filtreid sisaldavaid infusiooniliine ei tohi kasutada, kui manustamiskõlblikuks muudetud ZEPZELCA lahust lahjendatakse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega.

Lurbinektediin on tsütotoksiline ravim. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ZEPZELCA 2 mg PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZEPZELCA 2 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
lurbinektiidiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pulbriga viaal sisaldab 2 mg lurbinektiidiini.
Üks ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 0,5 mg lurbinektiidiini.

3. ABIAINED

Sisaldab ka sahharoosi, piimhapet ja naatriumhüdroksiidi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitseda ettevaatlikult.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahuste säilitustingimusi vt pakendi infolehest.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2032/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ZEPZELCA 2 mg VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ZEPZELCA 2 mg kontsentraadi pulber
lurbinektediin
i.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Tsütotoksiline
PharmaMar, S.A. (logo)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ZEPZELCA 4 mg PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZEPZELCA 4 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
lurbinektediin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pulbriga viaal sisaldab 4 mg lurbinektediini.
Üks ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 0,5 mg lurbinektediini.

3. ABIAINED

Sisaldab ka sahharoosi, piimhapet ja naatriumhüdroksiidi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitseda ettevaatlikult.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahuste säilitustingimusi vt pakendi infolehest.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2032/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ZEPZELCA 4 mg VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ZEPZELCA 4 mg kontsentraadi pulber
lurbinektediin
i.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Tsütotoksiline
PharmaMar, S.A. (logo)

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ZEPZELCA 2 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

ZEPZELCA 4 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

lurbinektediin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ZEPZELCA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ZEPZELCA kasutamist
3. Kuidas ZEPZELCA't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ZEPZELCA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ZEPZELCA ja milleks seda kasutatakse

ZEPZELCA on vähiravim, mis sisaldab toimeainena lurbinektediini.

ZEPZELCA't kasutatakse täiskasvanutel teatud tüüpi väikerakk-kopsuvähi raviks, mis on levinud kopsus edasi või levinud teistesse kehaosadesse (kaugelearenenud väikerakk-kopsuvähk). Seda kasutatakse koos atezolizumabiga säilitusraviks täiskasvanutel, kellel vähk ei ole pärast ravi atezolizumabi, karboplatiini ja etoposiidiga (teised vähiravimid) progresseerunud.

ZEPZELCA toimeaine lurbinektediin toimib kinnitades vähirakkudes olevale geneetilisele materjalile (DNA). See kahjustab DNA-d ja häirib rakkude kasvu ja paljunemist, põhjustades vähirakkude surma. Samuti vähendab see teatud immuunrakkude aktiivsust, mis aitavad kasvajatel kasvada.

Zepzelca't võidakse manustada koos teise vähiravimiga. On oluline lugeda ka teise vähiravimi pakendi infolehti, mida teile võidakse manustada. Kui teil on nende ravimite kohta küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne ZEPZELCA kasutamist

ZEPZELCA't ei tohi kasutada

- kui olete lurbinektediini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te imetate.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ZEPZELCA kasutamist pidage nõu oma arstiga, kui teil on maksaprobleeme.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne ZEPZELCA saamist nõu oma arstiga.

Vererakkude arvu vähenemine

ZEPZELCA võib põhjustada rasket ja eluohtlikku müelosupressiooni (seisund, mille korral luuüdi ei saa toota piisavalt vererakke). See võib põhjustada febrilset neutropeeniat (infektsioonidega võitlevate vere valgeliblede, neutrofiilide, arvu vähenemine koos palavikuga) ja verel hüübida aitavate vere komponentide trombotsüütide arvu vähenemist. Teie arst teeb vereanalüüse enne ravi alustamist ZEPZELCA'ga ja enne iga ravitsükli, et kontrollida teie vererakkude arve.

Öelge oma tervishoiuteenuse osutajale, kui teil tekivad infektsiooni nähud, näiteks:

- palavik;
- külmavärinad;
- väsimus;
- kehavalu;
- köha;

või trombotsüütide vähesuse nähud, nagu:

- verevalumid;
- igemete või nina veritsemine;
- veri uriinis või väljaheites;
- lõikehaavad, mis veritsevad pikka aega.

Maksaprobleemid

ZEPZELCA võib põhjustada maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, mis võib viidata maksaprobleemidele. Teie arst teeb vereanalüüse, et kontrollida teie maksafunktsiooni enne ravi ja ravi ajal ZEPZELCA'ga.

Rasked lihasehäired (rabdomüolüüs)

ZEPZELCA võib kahjustada teie lihaseid, mis suurendab ensüümi kreatiini kinaasi sisaldust veres. Kui teil tekib tugev lihasevalu või -nõrkus, peate kohe pöörduma arsti poole.

Teie arst teeb vereanalüüse, et kontrollida selle ensüümi sisaldust enne ravi ja perioodiliselt ravi ajal ZEPZELCA'ga.

Infusiooni lekkimine veenist välja (ekstravasatsioon)

Kui märkate, et infusiooni manustamise ajal lekib ZEPZELCA teie veenist või kui märkate mis tahes ajal süstekohas punetust, turset, sügelust või ebamugavustunnet, peate kohe pöörduma arsti poole. See võib põhjustada teie koerakkude kahjustusi ja hävimist süstekoha ümber (koenekroos, vt ka lõik 4), mis võib vajada operatsiooni.

Tuumori lüüsi sündroom

ZEPZELCA võib põhjustada vähirakkude liiga kiiret lagunemist. Kui paljud rakud lagunevad korraga, vabastavad need verre aineid, mis võivad häirida organismi normaalset tasakaalu. See võib kahjustada neerusid ja põhjustada eluohtlikku probleemi, nagu südame rütmihäired ja krambihood.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ja noorukitele vanuses 0 kuni 18 aastat, sest sellel rühmal puudub ZEPZELCA asjakohane kasutus väikerakk-kopsuvähi ravis.

Muud ravimid ja ZEPZELCA

Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas ilma retseptita ostetud ravimeid ja taimseid ravimeid.

Järgmised ravimid võivad vähendada ZEPZELCA efektiivsust, sest vähendavad ZEPZELCA sisaldust teie kehas:

- fenütoiin, fenobarbitaal või karbamasepiin (krambihooegade raviks);
- rifampitsiin, rifapentiin ja rifabutiin (tuberkuloosi raviks);
- naistepuna (*Hypericum perforatum*, taimne ravim depressiooni ja rõhutud meeleolu korral).

Järgmised ravimid võivad suurendada ZEPZELCA kõrvaltoimete tekkimise riski, kuna need suurendavad ZEPZELCA sisaldust teie kehas:

- ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, flukonasool või vorikonasool (seeninfektsioonide raviks);
- klaritromütsiin, erütromütsiin, telitromütsiin, tsiprofloksatsiin (bakteriaalsete infektsioonide raviks);
- indinaviir, lopinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, atasanaviir, botsepreviir, telapreviir (HIV-infektsiooni raviks);
- aprepitant (ravim, mida kasutatakse iivelduse ja oksendamise ennetamiseks);
- tsüklosporiin (ravim, mida kasutatakse keha kaitsesüsteemi pärssimiseks);
- verapamiil, diltiaseem (hüpertensiooni raviks);
- fluvoksamiin (ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks).

Võimaluse korral tuleks vältida nende ravimite kasutamist koos ZEPZELCA'ga.

Rasedus, imetamine ja viljakus

ZEPZELCA't ei tohi kasutada raseduse ajal.

Seda seetõttu, et loomadega tehtud uuringud on näidanud, et ZEPZELCA võib kahjustada sündimata last. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Enne ravi alustamist ZEPZELCA'ga peate rinnaga toitmise lõpetama ja te ei tohi uuesti rinnaga toitmist alustada enne, kui arst on kinnitanud, et see on ohutu. Seda seetõttu, et ei ole teada, kas ZEPZELCA eritub rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, on teil vaja teha enne ravi alustamist ZEPZELCA'ga rasedustest.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate ravi ajal ZEPZELCA'ga ja 7 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui olete mees, kellel on rasestumisvõimeline naispartner, peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal ZEPZELCA'ga ja 4 kuu jooksul pärast selle viimase annuse saamist.

Pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega teile ja teie partnerile sobivate rasestumisvastaste vahendite valimiseks.

ZEPZELCA võib mõjutada teie võimet saada last, sest see võib kahjustada rakke (tsütotoksiline) ja võib põhjustada muutusi geneetilistes materjalides (mutageenne). Enne ZEPZELCA kasutamist pidage nõu oma arstiga munarakkude või sperma säilitamise võimaluste üle.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravi ajal ZEPZELCA'ga võite tunda väsimust, pearinglust, vertiigot ja iiveldust. Ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu või masinaid, kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest.

ZEPZELCA sisaldab naatriumi

3

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuseühiku kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas ZEPZELCA't kasutada

Ravi ZEPZELCA'ga peavad alustama haiglas või kliinikus vähiravimite kasutamises kogunud tervishoiutöötajad ja see peab toimuma nende järelevalve all.

ZEPZELCA annus põhineb teie keha pindalal, mis arvutatakse teie pikkuse ja kaalu järgi. Soovitatav annus on 3,2 mg/m² kehapiinna kohta.

ZEPZELCA't manustatakse infusioonina (tilgutiga) veeni ühe tunni jooksul. Et vähendada infusiooni lekkimise ohtu veenist (ekstravasatsioon) ja veenipõletikku, mis põhjustab verehüüvet (tromboflebiit), tuleb seda ravimit manustada tsentraalveeni kateetri kaudu (peen, painduv voolik, mis sisestatakse suurde veeni, tavaliselt rindkeres või kaelas, mis võimaldab ravimeid otse vereringesse manustada).

Seda manustatakse üks kord iga 21 päeva järel. Enne iga annust teeb arst teile põhjalikult vererakkude arvu, maksa- ja neerufunktsiooni ja vere rauasisalduse analüüsid ning nende analüüsides põhjal võib arst soovitada manustamise edasi lükata, et tagada teile selle ravimi kõige sobivam annus. Ravi võib jätkuda kuni patsiendi vähi progresseerumiseni või tõsiste kõrvaltoimete tekkimiseni.

ZEPZELCA't tuleb manustada pärast atezolizumabi, kui mõlemat ravimit manustatakse samal päeval.

Kui teil tekivad tõsised kõrvaltoimed, võidakse ravi katkestada või see alaliseks lõpetada.

Teile antakse enne ravi ZEPZELCA'ga iivelduse ja oksendamise ennetamiseks teist ravimit, näiteks kortikosteroide ja serotoniini antagonist. Vajaduse korral võib ravi nende ravimitega pärast ravi ZEPZELCA'ga jätkata.

Teile antakse pärast ravi ZEPZELCA'ga teist ravimit, näiteks granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit (G-CSF), et ennetada palavikku, mis on seotud normaalsest väiksema vere valgeliblede arvuga (neutropeenia).

Kui te lõpetate ZEPZELCA kasutamise

Ärge lõpetage ravi selle ravimiga, kui te ei ole seda oma arstiga arutanud. Seda seetõttu, et ravi lõpetamisel võib lõppeda ravimi toime.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui te ei ole kindel, millised allpool toodud kõrvaltoimed on, peate paluma oma arstil neid teile üksikasjalikumalt selgitada.

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib ükskõik milline järgmine tõsine kõrvaltoime:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- hingamisraskused (düspnoe).

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- vere valgeliblede vähesus koos palavikuga infektsiooni tõttu (febrilne neutropeenia);
- infusioonilekked veenist (ekstravasatsioon) ravimi manustamise ajal, mis põhjustab infusioonikohal punetust, turset, sügelust ja ebamugavustunnet.

See võib põhjustada koe kahjustusi ja hävimist süstekoha ümber (koenekroos), mis võib vajada operatsiooni. Mõned ekstravasatsiooni sümptomid või nähud ei pruugi olla nähtavad kuni mitu tundi pärast selle tekkimist. Süstekoha nahal võivad tekkida villid, koorumine ja tumenemine. Koekahjustuse kogu ulatus võib olla nähtav alles mõne päeva pärast;

- kopsuinfektsioon (kopsupõletik) ja köha.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- veremürgitus (sepsis).

Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- lihaste lagunemine, mis sageli põhjustab neerukahjustusi (rabdomüolüüs);
- vähirakkude kiire ja massiline hävimine, mis vabastab verre aineid, mis võivad häirida organismi normaalset tasakaalu. See võib kahjustada neerusid ja põhjustada eluohtlikku probleemi, nagu südame rütmihäired ja krampihood (tuumori lüüsi sündroom).

Kui teil tekib ükskõik millise järgmistest muudest kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arstiga

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- väsimus (kurnatus);
- vere punaliblede vähesus, mis võib põhjustada väsimust ja nahakahvatust (aneemia);
- trombotsüütide vähesus veres, mis võib põhjustada veritsemist ja verevalumeid (trombotsütopeenia);
- infektsioonidega võitlevate vere valgeliblede neutrofiilide vähesus (neutropeenia);
- vere valgeliblede (leukotsüütide) vähesus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhulahtisus;
- kõhukinnisus;
- vähenenud söögiisu;
- lihase- ja luuvalu (lihase-skeleti valu).

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- vere kõrge kreatiniinisaldus, mis on neeruprobleemide näht;
- maksaensüümide (transaminaasid ja gamma-glutamültransferaas) aktiivsuse suurenemine veres, mis viitab maksafunktsiooni probleemidele;
- kreatiini kinaasi aktiivsuse suurenemine veres;
- infektsioon uriini koguvates ja väljutavates kehaosades (kuseteede infektsioon);
- kilpnäärmehormooni madal sisaldus (hüpotüreos), mis võib põhjustada väsimust, kehakaalu suurenemist ning naha ja juuste muutusi;
- liigesevalu (artralgia);
- käte ja jalgade närvikahjustus, mis põhjustab valu või tuimust, kõrvetust ja kipitustunnet (perifeerne neuropaatia);
- vere valgeliblede lümfotsüütide vähesus (lümfopeenia);
- madal magneesiumi sisaldus veres (hüpomagneesemia);
- madal kaltsiumisisaldus veres (hüpokaltseemia);
- kõhuvalu;
- peavalu;
- veenipõletik (flebiit);
- veenipõletik, mis põhjustab verehüüvete moodustumist ja blokeerib ühe teie veeni, mis põhjustab punetust, turset ja valu kahjustatud piirkonnas (tromboflebiit);
- palavik (püreksia);
- turse vedelikupeetuse tõttu (ödeem);
- perifeerne turse;
- lööve;
- sügelus;
- infektsioon;

- nahainfektsioon;
- maitsehäired (düsgeuusia);
- valu või põletustunne maos, puhitus, liigne röhitsemine või iiveldus (düspepsia);
- suu limaskestast põletik (stomatiit);
- köha või produktiivne köha;
- kopsupõletik, mis põhjustab õhupuudust ja köha (pneumoniit);
- limaskestapõletik ja
- kehakaalu langus.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- igat tüüpi vererakkude vähesus (pantsütopeenia).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ZEPZELCA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Teave manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahuste säilitamise kohta on toodud tervishoiutöötajatele mõeldud osas.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist või lahjendamist nähtavaid tahkeid osakesi.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele tsütotoksiliste ravimite suhtes kehtestatud nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ZEPZELCA sisaldab

ZEPZELCA 2 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

- Toimeaine on lurbinektediin. Üks viaal sisaldab 2 mg lurbinektediini.
- Teised abiained on sahharoos, piimhape ja naatriumhüdroksiid (vt lõik 2).

ZEPZELCA 4 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

- Toimeaine on lurbinektediin. Üks viaal sisaldab 4 mg lurbinektediini.
- Teised abiained on sahharoos, piimhape ja naatriumhüdroksiid (vt lõik 2).

Kuidas ZEPZELCA välja näeb ja pakendi sisu

ZEPZELCA on infusioonilahuse kontsentradi pulber.

ZEPZELCA 2 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Pulber on valge kuni valkja värvusega ning see on saadaval 20 ml klaasviaalis, millel on valge alumiiniumsulgur.

Karbis on üks viaal.

ZEPZELCA 4 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Pulber on valge kuni valkja värvusega ning see on saadaval 30 ml klaasviaalis, millel on sinine alumiiniumsulgur.

Karbis on üks viaal.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Juhised kasutamiseks, ettevalmistamiseks, käsitlemiseks ja hävitamiseks

Tuleb järgida tsütotoksiliste ravimite nõuetekohaseks käsitlemiseks ja hävitamiseks sobivaid protseduure.

Peate olema saanud ZEPZELCA manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise õigete tehnikate alase koolituse ning peate manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise ajal kandma kaitseriietust, sealhulgas maski, kaitseprille ja kindaid. Juhusliku kokkupuute korral naha, silmade või limaskestadega tuleb neid kohe loputada rohke veega. Te ei tohi selle ravimiga töötada, kui olete rase.

Intravenoosse infusiooni ettevalmistamine

ZEPZELCA tuleb enne infusiooni manustamiskõlblikuks muuta ja seejärel lahjendada (vt ka lõik 3). Kasutada tuleb sobivat aseptilist tehnikat.

ZEPZELCA't ei tohi infusiooniks manustada segatuna teiste ravimitega peale lahjendi. ZEPZELCA ja polüolefiinist (polüetüleen, polüpropüleen ja nende segud) mahutite ning PVC-st (mis ei sisalda DEHP-d), polüuretaanist ja polüolefiinist (polüetüleen, polüpropüleen ja polübutadieen) infusioonikomplektide, polüeetersulfoonist sisefiltrite, ava suurusega 0,22 mikronit ning titaanist ja plastvaigust portidega ja polüuretaanist või silikoonist intravenoosete kateetritega implanteeritavate venoosete juurdepääsusüsteemide vahel ei ole leitud kokkusobimatust.

Nailonmembraaniga filtreid sisaldavaid infusiooniliine ei tohi kasutada, kui manustamiskõlblikuks muudetud ZEPZELCA lahust lahjendatakse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega.

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

Süstige viaali 8 ml (4 mg tugevuse korral) või 4 ml (2 mg tugevuse korral) süstevett.

Õige kogus süstevett süstitakse viaali süstlaga. Loksutage viaali kuni pulbri täieliku lahustumiseni. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge, värvitu või kergelt kollakas ilma nähtavate tahkete osakesteta.

Saadud manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab 0,5 mg/ml lurbinektediini, mis tuleb täiendavalt lahjendada. Ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Juhised lahjendamiseks

Arvutage vajalik maht järgmiselt:

$$\text{Maht (ml)} = \frac{\text{keha pindala (m}^2\text{)} \times \text{individuaalne annus (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Tõmmake viaalist välja sobiv kogus manustamiskõlblikuks muudetud lahust.

Kui intravenoosne manustamine toimub tsentraalveenitee kaudu, lisage manustamiskõlblikuks muudetud lahus infusioonikotti, mis sisaldab vähemalt 100 ml lahjendit (naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust või glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahust).

Kui tsentraalveeni juurdepääs ei ole teostatav ja tuleb kasutada perifeerset veeniteed, lisage manustamiskõlblikuks muudetud lahus infusioonikotti, mis sisaldab vähemalt 250 ml lahjendit (naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust või glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahust).

Enne intravenoosset manustamist kontrollige parenteraalset lahust visuaalselt tahkete osakeste puudumise suhtes. Kui infusioonilahus on ette valmistatud, tuleb see manustada kohe.

Lahuste kasutusaegne stabiilsus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või 25 °C.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Hävitamine

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele tsütotoksiliste ravimite suhtes kehtestatud nõuetele.