

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZEPZELCA 2 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
ZEPZELCA 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

ZEPZELCA 2 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli kuiva-ainetta sisältää 2 mg lurbinektidiinia.

ZEPZELCA 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli kuiva-ainetta sisältää 4 mg lurbinektidiinia.

Yksi millilitra käyttökuuntoon saatettua liuosta sisältää 0,5 mg lurbinektidiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

ZEPZELCA on tarkoitettu yhdistelmänä atetsolitsumabin kanssa ylläpitohoitoon aikuisille potilaille, joilla on levinnyt pienisolainen keuhkosityöpä (ES-SCLC) ja joiden tauti ei ole edennyt ensilinjan atetsolitsumabi-, karboplatiini- ja etoposidi-induktioidon jälkeen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

ZEPZELCA-hoidon aloittavat ja sitä valvovat syöpälääkevalmisteiden käyttöön perehtyneet terveydenhuollon ammattilaiset.

#### Annostus

Lurbinektidiinin suositeltu annos on 3,2 mg/m<sup>2</sup> 21 vuorokauden välein, kunnes tauti etenee tai ilmenee ei-hyväksyttävää toksisuutta, kun sitä annetaan yhdessä atetsolitsumabin kanssa.

Kun lurbinektidiinia annetaan samana päivänä, atetsolitsumabi on annettava ensin (ks. kohta 5.1).

Katso suositeltua laskimoon tai ihon alle annettavaa atetsolitsumabiannosta sekä toksisuudesta johtuvaa annoksen muuttamista koskevat suositukset atetsolitsumabin valmistetiedoista.

ZEPZELCA-hoito tulee aloittaa vain, jos neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on vähintään  $1,5 \times 10^9/l$  ja verihiutaleiden määrä on vähintään  $100 \times 10^9/l$ .

#### Hoidon jatkaminen ja hoidon viivästämiset

Myöhemmät hoitosykli (sykli 2 ja sitä seuraavat) annetaan 21 vuorokauden välein, jos potilas täyttää kaikki edellä luetellut hoidon jatkamista koskevat kriteerit (ks. myös taulukosta 2 annoksen muutoskriteerit ZEPZELCA-valmisteen haittavaikutusten takia).

Jos potilas ei täytä hoidon jatkamiselle asetettuja vaatimuksia minkä tahansa syklin ensimmäisenä päivänä syklin 1 jälkeen, hoito keskeytetään enintään 21 vuorokauden ajaksi hoidon aikataulunmukaisen hoitopäivän jälkeen, kunnes potilas on toipunut riittävästi. Jos potilas ei ole toipunut 21 vuorokauden viivästämisestä jälkeen, hoito on lopetettava.

Jos atetsolitsumabi lopetetaan immuunivälitteisen vaikea-asteisen haittavaikutuksen vuoksi, lurbinektiinihoitoa voidaan jatkaa nykyisellä annoksella ainoana aineena. Jos immunotoksisuutta esiintyy uudelleen atetsolitsumabihoidon lopettamisesta huolimatta, myös lurbinektiinihoito on lopetettava.

#### Ennen infuusiota annettavat lääkevalmisteet

Antiemeettiseen estolääkitykseen on käytettävä seuraavia ennen infuusiota annettavia lääkevalmisteita:

- kortikosteroidit (deksametasoni 8 mg laskimoon tai vastaava)
- serotoniiniantagonistit (ondansetroni 8 mg laskimoon tai vastaava).

#### Infusion jälkeen annettavat lääkevalmisteet

Primaarista estolääkitystä granulosityttiryhmiä stimuloivalla kasvutekijällä (G-CSF) suositellaan vaikean neutropenian tai kuumeisen neutropenian riskin pienentämiseksi.

Tarvittaessa jälkilääkitykseen voi sisältyä pidennetty antiemeettinen hoito kahden vuorokauden ajan:

- kortikosteroidit (deksametasoni 4 mg suun kautta tai vastaava) tai
- serotoniiniantagonistit (ondansetroni 8 mg suun kautta tai vastaava) tai
- metoklopramidi (10 mg laskimoon tai suun kautta tai vastaava 8 tunnin välein).

#### Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Suosittelut annoksen pienentämiset haittavaikutusten vuoksi on lueteltu taulukossa 1.

#### **Taulukko 1: ZEPZELCA-annoksen pienentäminen haittavaikutusten vuoksi**

Suosittelut aloitusannos	1. annoksen pienennys	2. annoksen pienennys	3. annoksen pienennys
3,2 mg/m <sup>2</sup>	2,6 mg/m <sup>2</sup>	2,0 mg/m <sup>2</sup>	Hoito lopetetaan
1,6 mg/m <sup>2</sup> *	1,3 mg/m <sup>2</sup>	1,0 mg/m <sup>2</sup>	Hoito lopetetaan

\*Annoksen pienennysaikataulu, jota sovelletaan 50 %:lla pienennettyyn annokseen (1,6 mg/m<sup>2</sup>) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä tai samanaikaisessa käytössä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa.

Suosittelut annosmuutokset haittavaikutusten vuoksi on esitetty taulukossa 2.

**Taulukko 2: Annoksen muutoskriteerit ZEPZELCA-valmisteen haittavaikutusten vuoksi**

<b>Haittavaikutus</b>	<b>Vaikeusaste<sup>a</sup></b>	<b>Annoksen muuttaminen</b>
Neutropenia <sup>b</sup> (ks. kohta 4.4)	Aste 4 TAI minkä tahansa asteen kuumeinen neutropenia TAI johon liittyy minkä tahansa asteen infektio/sepsis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEPZELCA-hoito keskeytetään, kunnes haittavaikutus on lievittänyt asteen <math>\leq 1</math> tasoiseksi ja siihen liittyvä kuume/infektio/sepsis on hävinnyt JA</li> <li>• ZEPZELCA-hoitoa jatketaan pienemmällä annoksella<sup>b</sup></li> </ul>
Trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	Aste 3, johon liittyy verenvuotoa TAI Aste 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEPZELCA-hoito keskeytetään, kunnes trombosyyttiarvo on <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> JA</li> <li>• ZEPZELCA-hoitoa jatketaan pienemmällä annoksella</li> </ul>
Maksatoksisuus (ks. kohta 4.4) ja muut haittavaikutukset	Aste 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEPZELCA-hoito keskeytetään, kunnes haittavaikutus on lievittänyt asteen <math>\leq 1</math> tasoiseksi (ASAT- ja ALAT-arvot, kunnes <math>\leq 3</math> ULN) JA</li> <li>• ZEPZELCA-hoitoa jatketaan samalla annoksella</li> </ul>
	Aste $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEPZELCA-hoito keskeytetään, kunnes haittavaikutus on lievittänyt asteen <math>\leq 1</math> tasoiseksi (ASAT- ja ALAT-arvot, kunnes <math>\leq 3</math> ULN) JA</li> <li>• ZEPZELCA-hoitoa jatketaan pienemmällä annoksella</li> </ul>
Rabdomyolyyysi	Aste 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEPZELCA-hoito keskeytetään, kunnes haittavaikutus on lievittänyt asteen <math>\leq 1</math> tasoiseksi JA</li> <li>• ZEPZELCA-hoitoa jatketaan samalla annoksella</li> </ul>
	Aste $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEPZELCA-hoito lopetetaan pysyvästi</li> </ul>
Ei-hematologinen toksisuus	Aste 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEPZELCA-hoito keskeytetään, kunnes haittavaikutus on lievittänyt asteen <math>\leq 1</math> tasoiseksi JA</li> <li>• ZEPZELCA-hoitoa jatketaan samalla annoksella</li> </ul>
	Aste $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEPZELCA-hoito keskeytetään, kunnes haittavaikutus on lievittänyt asteen <math>\leq 1</math> tasoiseksi JA</li> <li>• ZEPZELCA-hoitoa jatketaan pienemmällä annoksella</li> </ul>

Tuumorilyysioireyhtymä	Aste 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZEPZELCA-hoito keskeytetään, kunnes haittavaikutus on lievittänyt asteen <math>\leq 1</math> tasoiseksi JA</li> <li>ZEPZELCA-hoitoa jatketaan samalla annoksella</li> </ul>
	Aste $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZEPZELCA-hoito lopetetaan pysyvästi</li> </ul>
Kaikki haittavaikutukset, jotka edellyttävät usein tapahtuvaa tai pitkäaikaista (> 2 viikkoa) annoksen viivästämistä	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZEPZELCA-annosta pienennetään tai hoito lopetetaan</li> </ul>

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

<sup>b</sup> Potilaat, joilla on isoloitunut asteen 4 neutropenia (neutrofiilien määrä alle 500 solua/mm<sup>3</sup>) ja jotka eivät olleet saaneet granulosityttöryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF) ensisijaisena estohoitona, voivat saada G-CSF-estohoitoa sen sijaan, että heidän lurbinektediiniannostaan pienennettäisiin.

#### Annoksen muuttaminen samanaikaisessa käytössä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa

Lurbinektediinin samanaikaista käyttöä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, lurbinektediiniannosta on pienennettävä 50 %:lla hyväksytystä annoksesta (ks. kohta 4.5). Jos pienennetyllä aloitusannoksella ilmenee haittavaikutuksia, annoksen pienentäminen on sallittua enintään kaksi kertaa peräkkäin, 20 % kerrallaan (ks. taulukko 1 kohdassa 4.2).

#### Erytisryhmät

##### Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen  $\geq 65$ -vuotiaille potilaille.

##### Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma 60–89 ml/min) tai keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min) munuaisten vajaatoiminta.

Lurbinektediinia ei ole arvioitu riittävällä määrällä potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus, jotta riski voitaisiin arvioida. Siksi valmistetta ei pidä antaa näille potilaille (ks. kohta 5.2).

##### Maksan vajaatoiminta

Lurbinektediinihoitoa ei suositella potilaille, joilla on kohonnut ASAT- tai ALAT-arvo (ASAT tai ALAT > 3  $\times$  ULN), koska kliinistä kokemusta on vain vähän.

Annoksen muuttamista ei suositella lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kokonaisbilirubiini  $\leq$  ULN ja ASAT > ULN tai kokonaisbilirubiini 1 –  $\leq$  1,5  $\times$  ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo).

Potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini  $> 1,5 - \leq 3 \times \text{ULN}$  ja mikä tahansa ASAT-arvo), suositeltu ZEPZELCA-annos on  $1,6 \text{ mg/m}^2$  60 minuutin infuusiona 21 vuorokauden välein, kunnes tauti etenee tai ilmenee ei-hyväksyttävää toksisuutta (ks. kohta 5.2). Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava haittavaikutusten lisääntymisen varalta. Jos pienennetyllä aloitusannoksella ilmenee haittavaikutuksia, annoksen pienentäminen on sallittua enintään kaksi kertaa peräkkäin, 20 % kerrallaan (ks. taulukko 1 kohdassa 4.2).

ZEPZELCA-valmisteen antamista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini  $> 3 \times \text{ULN}$ ), on vältettävä. Jos ZEPZELCA-valmisteen antamista ei voida välttää, suositeltu annos on  $1,6 \text{ mg/m}^2$  60 minuutin infuusiona laskimoon 21 vuorokauden välein, kunnes tauti etenee tai ilmenee ei-hyväksyttävää toksisuutta (ks. kohta 5.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava haittavaikutusten lisääntymisen varalta. Jos pienennetyllä aloitusannoksella ilmenee haittavaikutuksia, annoksen pienentäminen on sallittua enintään kaksi kertaa peräkkäin, 20 % kerrallaan (ks. taulukko 1 kohdassa 4.2).

### Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää ZEPZELCA-valmistetta pediatrisille potilaille pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon.

### Antotapa

ZEPZELCA on tarkoitettu vain laskimonsisäiseen käyttöön. Se on annettava infuusiona laskimoon yhden tunnin aikana.

### Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varoitimet

ZEPZELCA on saatettava käyttökuntoon, minkä jälkeen sitä on laimennettava edelleen ennen antoa.

Keskuslaskimokatetrin käyttöä on harkittava ekstravasaation (ks. kohta 4.4) ja tromboflebitin riskin pienentämiseksi, erityisesti potilailla, joilla on rajoittunut laskimoyhteys.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Imetys (ks. kohta 4.6).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet**

### Myelosuppressio

ZEPZELCA voi aiheuttaa vaikeaa ja hengenvaarallista myelosuppressiota, mukaan lukien kuumeinen neutropenia ja sepsis.

ZEPZELCA-valmistetta ei pidä antaa potilaille, joiden lähtötilanteen neutrofiilimäärä on alle  $1,5 \times 10^9/l$  ja verihiutaleiden määrä alle  $100 \times 10^9/l$ .

Täydellistä verenkuvaa, mukaan lukien valkosoluerottelua ja verihiutaleiden määrää, on seurattava lähtötilanteessa ja ennen jokaista sykliä. Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2).

Jos neutrofiilimäärä on alle  $500/\text{mm}^3$  tai neutrofiilimäärä on alle viitealueen alarajan ja siihen liittyy infektio/sepsis, on suositeltavaa käyttää granulosityttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF).

## Maksatoksisuus

ALAT- ja ASAT-arvojen nousua on raportoitu ZEPZELCA-valmisteen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Maksa-arvot, mukaan lukien ALAT, ASAT ja bilirubiini, on selvitettävä ennen ZEPZELCA-hoidon aloittamista ja niitä on seurattava säännöllisesti hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen (ks. taulukko 1 kohdassa 4.2).

## Ekstravasaatio, joka johtaa kudoksetekroosiin

ZEPZELCA-valmisteen käytön yhteydessä voi esiintyä ekstravasaatiota, joka johtaa iho- ja pehmytkudosvaurioon, mukaan lukien puhdistusleikkausta (debridement) edellyttävään nekroosiin (ks. kohta 4.8).

Keskuslaskimokatettrin käyttöä on harkittava ekstravasaation riskin pienentämiseksi, erityisesti potilailla, joilla on rajoittunut laskimoyhteys. Potilaita on tarkkailtava ekstravasaation merkkien ja oireiden varalta ZEPZELCA-infuusion aikana.

Jos ekstravasaatiota ilmenee, infuusio on keskeytettävä välittömästi, infuusiokatetri on poistettava ja potilasta on tarkkailtava kudoksetekroosin merkkien ja oireiden varalta. Ekstravasaation jälkeiseen nekroosin puhkeamiseen kuluva aika voi vaihdella. Tukihoitoa on annettava ja tarvittaessa on konsultoitava vastaavaa erikoislääkärinä ekstravasaation merkkien ja oireiden hallitsemiseksi. Seuraavat infuusiot on annettava kohtaan, johon ekstravasaatio ei ole vaikuttanut.

## Rabdomyolyysi

Rabdomyolyysia on raportoitu ZEPZELCA-hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Kreatiiniakinaasiarvoa (P-CK) on seurattava ennen ZEPZELCA-hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan.

Jos rabdomyolyysia ilmenee, on ryhdyttävä viipymättä tukitoimenpiteisiin, kuten parenteraaliseen nesteytykseen, virtsan alkalisointiin ja dialyysiin. Vaikeusasteesta riippuen ZEPZELCA-hoito on keskeytettävä tai annosta on pienennettävä (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2).

Varovaisuutta on noudatettava, jos lääkevalmisteita, joilla tiedetään olevan yhteys rabdomyolyysiin (esim. statiineja), käytetään samanaikaisesti lurbinektediinin kanssa, koska rabdomyolyysin riski voi olla suurentunut.

## Tuumorilyysioireyhtymä (TLS)

Mahdollisesti kuolemaan johtavia tuumorilyysioireyhtymän tapauksia on raportoitu ZEPZELCA-hoidon yhteydessä. Terveystieteiden ammattilaisia suositellaan seuraamaan tarkasti tuumorilyysioireyhtymän varalta, erityisesti potilaita, joilla on suuri kasvainkuorma. Keskeisiä varotoimia ovat nestehukan estäminen ja elektrolyyttien epätasapainon hallinta. Jos TLS ilmenee, se on hoidettava viipymättä ja on harkittava mahdollista tarvetta hoidon keskeyttämiselle tai lopettamiselle (ks. kohta 4.2).

## Samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A:n induktoreiden kanssa

Voimakkaiden CYP3A:n induktoreiden samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

## Alkio- ja sikiötoksisuus

Lurbinektediini voi aiheuttaa sikiövaurioita, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Raskaustestiä suositellaan ennen hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Naispotilaan, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 7 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Miespotilaiden, joilla on naiskumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä kondomia hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Naiskumppanien, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä saman ajanjakson ajan (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

#### Sairauskohtaiset varotoimet – pienisolainen keuhkosityöpä

Pienisoluisen keuhkosityövän avaintutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli  $\geq 2$ , joilla oli keskushermoston etäpesäkkeitä, joilla oli aiemmin ollut autoimmuunisairaus tai joille oli annettu systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita 1 viikon sisällä ennen tutkimukseen mukaanottoa (ks. kohta 5.1). Koska tietoja ei ole saatavilla, lurbinektediinia yhdistelmänä atetsolitsumabin kanssa on käytettävä varoen näille potilasjoukoille ja vasta sen jälkeen, kun mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitu huolellisesti yksilöllisesti.

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien vaikutus lurbinektediiniin

Erityisessä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa (n = 8) itrakonatsolin kanssa, joka on voimakas CYP3A4:n estäjä, lurbinektediinin systeeminen kokonaisaltistus suureni noin 2,7-kertaisesti ( $AUC_{0-\infty}$ ) ja kokonaisplasmapuhdistuma väheni 63 %, kun lurbinektediinia annettiin samanaikaisesti itrakonatsolin kanssa (kokonaisvuorokausiannos 200 mg 12 vuorokauden ajan, 4 vuorokautta ennen lurbinektediinin antoa ja jatkuen 8 vuorokautta annon jälkeen).

ZEPZELCA-valmisteen samanaikaista käyttöä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, lopinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, nefliviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, bosepreviiri, telapreviiri) tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien (esim. aprepitantti, siprofloksasiini, erytromysiini, siklosporiini, flukonatsoli, diltiatseemi, verapamiili) kanssa ei voida välttää, ZEPZELCA-valmisteen annosta on pienennettävä 50 %:lla hyväksytystä annoksesta (ks. kohta 4.2). Jos pienennetyllä aloitusannoksella ilmenee haittavaikutuksia, annoksen pienentäminen on sallittua enintään kaksi kertaa peräkkäin, 20 % kerrallaan (ks. taulukko 1 kohdassa 4.2).

#### Voimakkaiden CYP3A:n induktoreiden vaikutus lurbinektediiniin

Erityisessä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa (n = 8) bosentaanin kanssa, joka on kohtalainen CYP3A4:n induktori, lurbinektediinin systeeminen kokonaisaltistus pieneni noin 20 % ( $AUC_{0-\infty}$ ) ja kokonaisplasmapuhdistuma suureni 25 %, kun lurbinektediinia annettiin samanaikaisesti bosentaanin (125 mg kahdesti vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan) kanssa. Näiden muutosten suuruusluokan perusteella kohtalaisten CYP3A4:n induktorien (esim. bosentaani, senobamaatti, dabrafenibi, efavirensi, etraviriini, lorlatinibi, peksidartinibi, fenobarbitaali, primidoni, sotorasibi) samanaikaisella annolla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta lurbinektediinialtistukseen eikä annoksen muuttamista tarvita.

Voimakkaiden CYP3A:n induktorien (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, rifabutiini, rifapentiini, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)) samanaikaista käyttöä ZEPZELCA-valmisteen kanssa on vältettävä. Tällöin on harkittava muita lääkkeitä, joiden CYP3A:n induktio on heikompa (ks. kohta 4.4).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / miesten ja naisten käyttämä ehkäisy

Raskaustestiä suositellaan ennen lurbinektediinihoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 7 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Miespotilaiden, joilla on naiskumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä kondomia hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Naiskumppanien, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä saman ajanjakson ajan (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

### Raskaus

Lurbinektediinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu voimakasta alkioon ja sikiöön kohdistuvaa kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Lurbinektediinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa lurbinektediinilla.

Raskaana oleville naisille ja naisille, jotka eivät ole raskaana mutta voivat tulla raskaaksi, on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta riskistä. Jos ZEPZELCA-valmistetta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi ZEPZELCA-hoidon aikana, potilaalle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö lurbinektediini ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon.

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Lurbinektediinin käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Lurbinektediinin hedelmällisyyteen kohdistuvien vaikutusten arvioimiseksi ei ole tehty erityisiä tutkimuksia, eikä lisääntymiselimiin kohdistuvasta toksisuudesta ole havaittu selviä merkkejä toksisuustutkimuksissa. Yhdisteen luonteen (sytotoksinen ja mutageeninen) takia se vaikuttaa todennäköisesti lisääntymiskykyyn.

Ennen hoitoa tulee hakeutua munasolujen tai siittiöiden säilömistä koskevaan neuvontaan, koska lurbinektediinihoito voi johtaa peruuttamattomaan hedelmättömyyteen. Myös geneettistä neuvontaa suositellaan potilaille, jotka haluavat saada lapsia hoidon jälkeen.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

ZEPZELCA-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita, joilla on uupumusta, heitehuimausta, kiertohuimausta ja pahoinvointia, on neuvottava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, kunnes oireet lievenevät (ks. kohta 4.8).

## 4.8 Haittavaikutukset

## Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset olivat pahoinvointi (37,6 %), uupumus\* (34,3 %), anemia (33,9 %), trombosytopenia (27,7 %) ja neutropenia (25,2 %).

Yleisimmät asteen 3/4 haittavaikutukset olivat neutropenia (12,4 %), trombosytopenia (11,2 %), anemia (9,5 %) ja uupumus\* (5,0 %).

Vakavia haittavaikutuksia esiintyi 34,3 %:lla potilaista, jotka saivat ZEPZELCA-valmistetta atetsolitsumabin kanssa. Yleisimmät vakavat haittavaikutukset olivat trombosytopenia (2,9 %), keuhkokuume (3,7 %), hengitystieinfektio (2,5 %) ja hengenahdistus (2,1 %). Kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia esiintyi 5 %:lla potilaista, jotka saivat ZEPZELCA-valmistetta atetsolitsumabin kanssa – useimmissa tapauksissa kyseessä oli keuhkokuume ja muut keuhkoinfektiot.

ZEPZELCA-hoito lopetettiin pysyvästi haittavaikutusten vuoksi 5,8 %:lla potilaista, jotka saivat ZEPZELCA-valmistetta yhdistelmänä atetsolitsumabin kanssa. Yleisin ZEPZELCA-hoidon pysyvää lopettamista edellyttänyt haittavaikutus oli neutropenia (1,7 %).

ZEPZELCA-hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia esiintyi 28,9 %:lla potilaista, jotka saivat ZEPZELCA-valmistetta atetsolitsumabin kanssa. Yleisimmät hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat neutropenia (5,4 %), anemia (5,0 %), uupumus\* (4,6 %) ja trombosytopenia (3,3 %).

ZEPZELCA-annosta pienennettiin haittavaikutuksen vuoksi 16,1 %:lla potilaista, jotka saivat ZEPZELCA-valmistetta atetsolitsumabin kanssa. Yleisimmät haittavaikutukset, jotka edellyttivät annoksen pienentämistä ZEPZELCA-valmistetta atetsolitsumabin kanssa saavilla potilailla, olivat trombosytopenia (4,1 %), uupumus\* (3,3 %), pahoinvointi (2,1 %) ja oksentelu (2,1 %).

\* Katso yhdistetyt suositellut termit taulukon 3 alaviitteestä.

## Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Kliinisessä IMforte-lääketutkimuksessa ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan taulukossa 3.

Haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat kaikista syistä johtuvien haittatapahtumien esiintyvyyksiin, jotka on tunnistettu 242 potilaalla, jotka altistuivat atetsolitsumabin kanssa yhdistelmänä annetulle lurbinektediinille kliinisessä IMforte-lääketutkimuksessa, jossa hoidon mediaanikesto oli 4,4 kuukautta (ks. kohdasta 5.1 tiedot tämän kliinisen lääketutkimuksen tutkittavien pääasiallisista ominaisuuksista). Muitakin haittavaikutuksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset esitetään kussakin esiintyvyyden luokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### **Taulukko 3. Haittavaikutukset potilailla, jotka saivat ZEPZELCA-valmistetta yhdistelmänä atetsolitsumabin kanssa**

<b>Esiintyvyyden luokka (mikä tahansa aste)</b>	<b>Haittavaikutus elinjärjestelmän mukaan</b>	<b>Mikä tahansa aste (%)</b>	<b>Aste <math>\geq 3</math> (%)</b>
<b>Infektiot</b>			
Yleinen	Keuhkokuume	5,4	3,3
	Virtsatieinfektio <sup>a</sup>	5,4	0,4
	Infektio	3,3	1,2
	Ihoinfektio <sup>b</sup>	2,1	0,4
Melko harvinainen	Sepsis	0,4	0,4
<b>Veri ja imukudos</b>			

<b>Esiintyvyyssluokka (mikä tahansa aste)</b>	<b>Haittavaikutus elinjärjestelmän mukaan</b>	<b>Mikä tahansa aste (%)</b>	<b>Aste <math>\geq</math> 3 (%)</b>
Hyvin yleinen	Anemia	33,9	9,5
	Trombosytopenia	27,7	11,2
	Neutropenia	25,2	12,4
	Leukopenia	12,4	2,9
Yleinen	Lymfopenia	5,4	2,1
	Kuumeinen neutropenia	1,7	1,7
Melko harvinainen	Pansytopenia	0,4	0,4
<b>Umpieritys</b>			
Yleinen	Kilpirauhasen vajaatoiminta	7,9	0
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			
Hyvin yleinen	Ruokahalun väheneminen	18,2	0,8
Yleinen	Hypomagnesemia	5,4	0,4
	Hypokalsemia	4,5	0,8
Hyvin harvinainen	Tuumorilyysioireyhtymä <sup>c</sup>	tuntematon	-
<b>Hermosto</b>			
Yleinen	Perifeerinen neuropatia <sup>d</sup>	8,3	0,8
	Päänsärky	6,6	0
	Makuhäiriö (dysgeusia)	2,9	0
<b>Verisuonisto</b>			
Yleinen	Flebiitti	7,0	0
	Tromboflebiitti	4,5	0,4
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			
Hyvin yleinen	Hengenahdistus	10,7	2,5
Yleinen	Yskä	9,9	0
	Pneumoniitti	4,5	0,8
	Produktiivinen yskä	4,1	0
<b>Ruoansulatuselimistö</b>			
Hyvin yleinen	Pahoinvointi	37,6	2,9
	Ripuli	15,7	0,4
	Oksentelu	14,9	0,8
	Ummetus	12,8	0
Yleinen	Vatsakipu <sup>e</sup>	9,9	0,4
	Dyspepsia	4,5	0
	Stomatiitti	2,5	0
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			
Yleinen	Kutina	7,9	0,4
	Ihottuma	5,8	0
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			
Hyvin yleinen	Tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu <sup>f</sup>	15,7	0,8
Yleinen	Nivelkipu	8,3	1,2
Harvinainen	Rabdomyolyyysi <sup>c</sup>	tuntematon	-
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			
Hyvin yleinen	Uupumus <sup>g</sup>	34,3	5,0
Yleinen	Turvotus <sup>h</sup>	6,2	0,4
	Kuume	5,4	0
	Perifeerinen turvotus	4,5	0,4
	Ekstravasaatio	3,3	0
	Limakalvotulehdus	2,5	0
<b>Tutkimukset</b>			
Yleinen	Transaminaasiarvojen nousu <sup>j</sup>	9,1	2,9
	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu	5,4	0

<b>Esiintyvyyssluokka (mikä tahansa aste)</b>	<b>Haettavaikutus elinjärjestelmän mukaan</b>	<b>Mikä tahansa aste (%)</b>	<b>Aste ≥ 3 (%)</b>
	Gammaglutamyylitransferaasiarvon nousu	3,3	0,8
	Veren kreatiiniakiväsiipitoisuuden nousu	2,1	0,4
	Painon lasku	3,3	0

<sup>a</sup> mukaan lukien seuraavat: virtsatieinfektio, kystiitti

<sup>b</sup> mukaan lukien ihoinfektio, selluliitti

<sup>c</sup> tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin), raportoitu markkinoille tulon jälkeen (vaikeusasteeseen liittyviä tietoja ei ole saatavilla)

<sup>d</sup> mukaan lukien seuraavat: hypoestesia, perifeerinen neuropatia, parestesia, perifeerinen sensorinen neuropatia

<sup>e</sup> mukaan lukien seuraavat: vatsavaivat, vatsan turvotus, vatsakipu, ylävatsakipu

<sup>f</sup> mukaan lukien seuraavat: selkäkipu, muskuloskeletaalin rintakipu, tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu, lihaskipu, niskakipu, raajakipu

<sup>g</sup> mukaan lukien seuraavat: voimattomuus, uupumus

<sup>h</sup> mukaan lukien seuraavat: turvotus, perifeerinen turvotus

<sup>i</sup> harvoissa tapauksissa kudoksetkroosia on raportoitu

<sup>j</sup> mukaan lukien seuraavat: alaniiniaminotransferaasiarvon nousu, aspartaattiamiinotransferaasiarvon nousu, transaminaasiarvojen nousu.

## Valikoitujen haettavaikutusten kuvaus

### Neutropenia

IMforte-tutkimuksessa 25,2 %:lla potilaista esiintyi neutropenia (kaikki vaikeusasteet), 12,4 %:lla asteen 3/4 neutropenia, 1,7 %:lla kuumeinen neutropenia ja 0,4 %:lla sepsis. Mediaaniaika ensimmäiseen neutropenian\* puhkeamiseen (kaikki vaikeusasteet) oli 10 (vaihteluväli: 7-29) vuorokautta. Mediaanikesto oli 11 (vaihteluväli: 1-196) vuorokautta. Neutropenia\* johti annoksen pienentämiseen 1,7 %:lla potilaista ja hoidon keskeyttämiseen 5,4 %:lla potilaista. Hoito lopetettiin pysyvästi 1,7 %:lla potilaista.

### Maksatoksisuus

IMforte-tutkimuksessa ALAT-arvon nousua raportoitiin 6,6 %:lla potilaista (2,5 %:lla ≥ aste 3) ja ASAT-arvon nousua 7,0 %:lla potilaista (1,2 %:lla ≥ aste 3). Mediaaniaika ensimmäiseen ALAT-arvon nousuun (kaikki vaikeusasteet) oli 7 (vaihteluväli: 3-22) vuorokautta. Mediaanikesto oli 17 (vaihteluväli: 7-21) vuorokautta. ALAT-arvon nousu johti annoksen pienentämiseen 0,4 %:lla potilaista ja hoidon keskeyttämiseen 0,4 %:lla potilaista. Mediaaniaika ensimmäiseen ASAT-arvon nousuun (kaikki vaikeusasteet) oli 4 (vaihteluväli: 3-8) vuorokautta. Mediaanikesto oli 9 (vaihteluväli: 6-21) vuorokautta. ASAT-arvon nousu johti annoksen pienentämiseen 0,8 %:lla potilaista.

### Rabdomyolyyysi

ZEPZELCA-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu rabdomyolyyysitapauksia. Kuolemaan johtaneita tapauksia ei ole raportoitu.

### Ekstravasaatio

ZEPZELCA-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu melko harvoin ekstravasaatiotapauksia, joissa esiintyi paikallista ärsytystä. Joissakin tapauksissa on raportoitu puhdistusleikkausta edellyttävää kudoksetkroosia.

### Tuumorilyysioireyhtymä

ZEPZELCA-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu tuumorilyysioireyhtymätapauksia.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Jos epäillään yliannostusta, potilasta on tarkkailtava huolellisesti myelosuppression ja maksaentsyymien osalta ja on ryhdyttävä tarvittaviin tukihoidotoimenpiteisiin.

Lurbinektidiinin yliannokseen ei tunneta vastalääkettä.

Hemodialyysin ei odoteta lisäävän lurbinektidiinin eliminaatiota, koska lurbinektidiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (99-prosenttisesti) ja erittyminen munuaisten kautta on vähäistä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkkeaineet, muut antineoplastiset lääkkeaineet, ATC-koodi: L01XX69

#### Vaikutusmekanismi

Lurbinektidiini estää onkogeenisen transkriptioprosessin (i) sitoutumalla CG-rikkaisiin DNA-sekvensseihin, jotka sijaitsevat proteiinia koodaavien geenien promoottoreissa; (ii) häätämällä onkogeenisiä transkriptiotekijöitä niiden sitoutumiskohdista ja (iii) pysäyttämällä pidentyvän RNA-polymeraasi II:n ja hajottamalla sen spesifisesti ubikitiini-proteasomimekanismin kautta. Nämä kaikki prosessit johtavat solusyklin pysähtymiseen ja kasvainsolujen apoptoosiin.

Lurbinektidiini vaimentaa inflammatoristen ja motiliteettiin liittyvien geenien ilmentymistä ei-toksisilla nanomolaarisilla pitoisuuksilla *in vitro* ja estää samalla solujen siirtymistä ja kiinnittymistä. Suurempina pitoisuuksina se aiheuttaa apoptoosin monosyyteissä ja makrofageissa kaspaaasi-8:n aktivoitumisen kautta. Antituumorinen annos (0,18–0,20 mg/kg) rajoittaa kasvaimen kasvua, vähentää spesifisiä immuunisolupopulaatioita ja vähentää kasvaimen vaskulaarisuutta *in vivo* (hiirimallit).

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### *Sydämen elektrofysiologia*

Lurbinektidiinin aiheuttaman QTc-ajan pidentymisen mahdollisuutta arvioitiin 39 potilaalla, joilla oli pitkälle edennyt syöpä. Suuria QTc-aikaan kohdistuvia vaikutuksia (> 10 ms) ei havaittu, kun lurbinektidiinia annettiin annoksella 3,2 mg/m<sup>2</sup> 21 vuorokauden välein.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Levinnyt pienisolainen keuhkosityöpä

ZEPZELCA-ylläpito-hoidon tehoa yhdessä atetsolitsumabin kanssa tutkittiin levinneen pienisoluisen keuhkosityövän (ES-SCLC) ensilinjan hoidossa 483 potilaalla IMforte-tutkimuksessa, joka oli satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus. Tutkittavat soveltuivat satunnaistettaviksi, jos he olivat saavuttaneet täydellisen (CR) tai osittaisen (PR) hoitovasteen tai vakaan tautitilan (SD) RECIST v1.1 -kriteerien mukaan radiografisen arvioinnin perusteella 28 vuorokauden sisällä ennen

satunnaistamista neljän atetsolitsumabilla, karboplatiinilla ja etoposidilla toteutetun induktiohoitosyklin jälkeen ja jos heidän ECOG-toimintakykyluokkansa oli 0 tai 1. Tutkimukseen soveltuvat potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan ylläpitohoitoa joko lurbinektediinilla yhdistelmänä atetsolitsumabin kanssa tai pelkällä atetsolitsumabilla. Ellei se ollut vasta-aiheista, primaaria G-CSF-estolääkitystä annettiin potilaille, jotka saivat lurbinektediiniin ja atetsolitsumabin yhdistelmää. Lääketutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli keskushermoston etäpesäkkeitä, joilla oli aiemmin ollut autoimmuunisairaus tai joille oli annettu systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita 1 viikon sisällä ennen tutkimukseen mukaanottoa. Satunnaistaminen ositettiin ECOG-toimintakykyluokan (0 vs. 1), laktaattidehydrogenaasiarvon (LDH) ( $\leq$  ULN vs.  $>$  ULN), maksan etäpesäkkeiden esiintymisen mukaan tutkimukseen mukaanoton kohdalla (kyllä vs. ei) ja aiemman profylaktisen pään sädetyksen saamisen (kyllä vs. ei) mukaan.

Potilaat satunnaistettiin toiseen seuraavista kahdesta hoitohaarasta:

- ZEPZELCA 3,2 mg/m<sup>2</sup> laskimoon ja atetsolitsumabi 1 200 mg laskimoon kolmen viikon välein taudin etenemiseen tai ei-hyväksyttävään toksisuuteen asti
- atetsolitsumabi 1 200 mg laskimoon kolmen viikon välein taudin etenemiseen tai ei-hyväksyttävään toksisuuteen asti.

Ensisijaiset tehon päätapahtumat olivat kokonaiselossaoloaika (OS) ja riippumattoman arviointitahon (Independent Review Facility, IRF) arvioima etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) -vastekriteerien v1.1 mukaisesti satunnaistetussa populaatiossa (ks. taulukko 5).

Yhteensä 483 potilasta satunnaistettiin: 242 saamaan ZEPZELCA-valmistetta yhdistelmänä atetsolitsumabin kanssa ja 241 saamaan atetsolitsumabia. Mediaani-ikä oli 66 vuotta (vaihteluväli 35–85 vuotta, 13 %  $\geq$ 75-vuotiaita). Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (81,6 %), 12,8 % oli aasialaisia, 6,6 % latinalaisamerikkalaisia ja  $<$  1 % oli mustaihoisia tai afroamerikkalaisia. Suurin osa potilaista oli miehiä (62,5 %), ja 97,5 % oli tupakoitsijoita tai oli aiemmin tupakoinut. Lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (42,9 %) tai 1 (57,1 %).

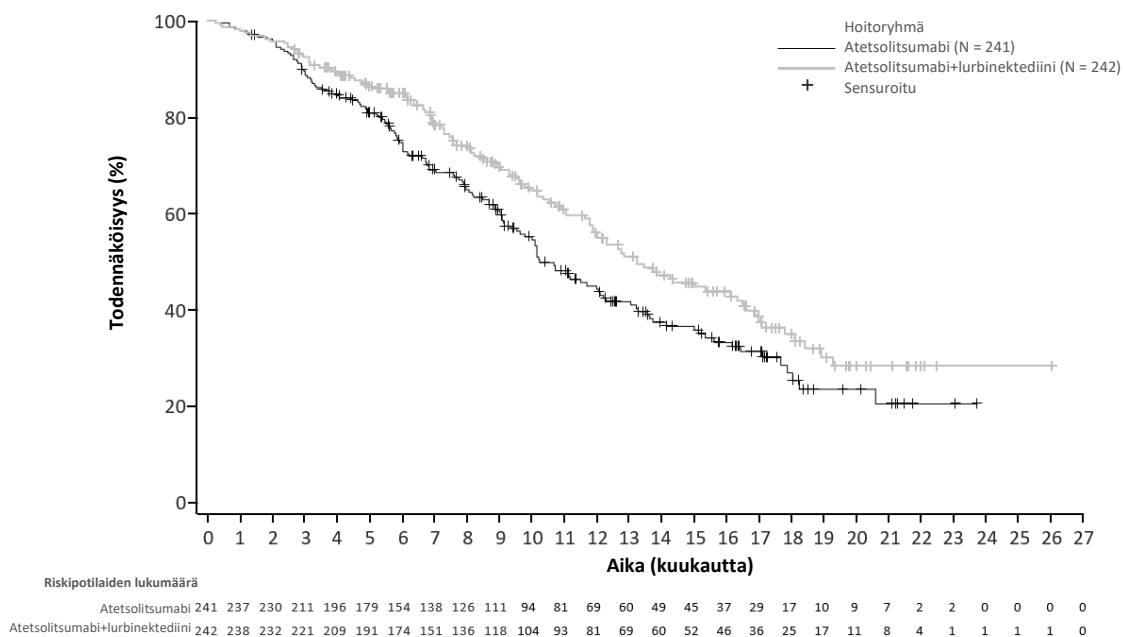
Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 5 sekä kuvissa 1 ja 2.

**Taulukko 4: Tehoa koskevat tulokset IMforte-tutkimuksesta**

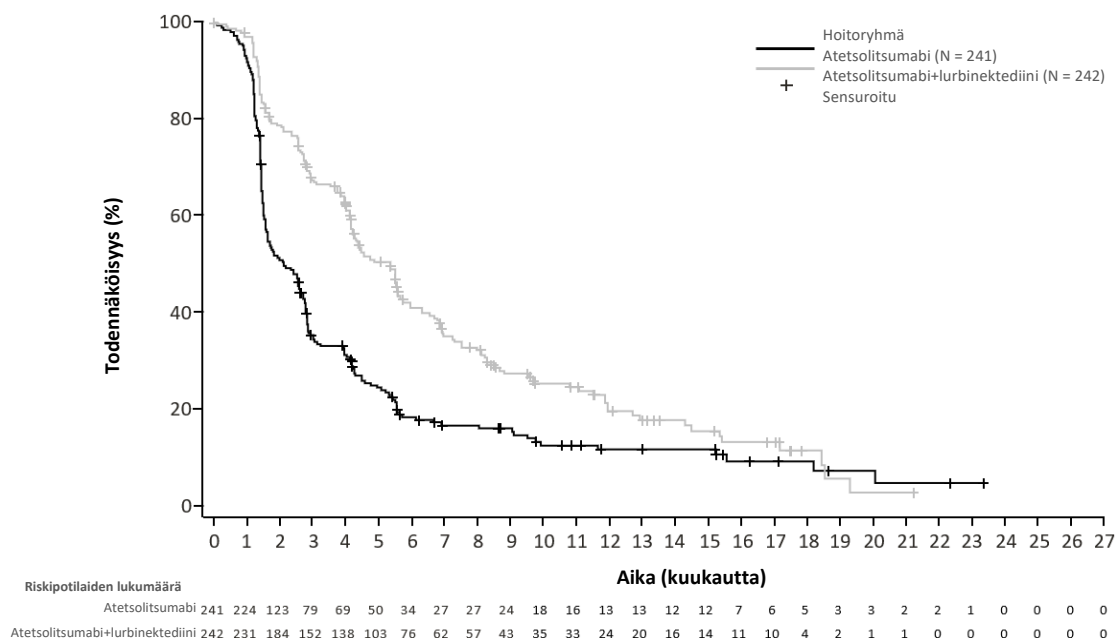
	<b>Lurbinektediini yhdistelmänä atetsolitsumabin kanssa N = 242</b>	<b>Atetsolitsumabi N = 241</b>
<b>Kokonaiselossoloaika<sup>1</sup></b>		
Kuolemat (%)	113 (46,7 %)	136 (56,4 %)
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	13,2 (11,9; 16,4)	10,6 (9,5; 12,2)
Riskitiheyksien suhde <sup>2</sup> (95 %:n luottamusväli)	0,73 (0,57; 0,95)	
p-arvo <sup>3,6</sup>	0,0174	
<b>Etenemisvapaa elossaoloaika<sup>1,4,5</sup></b>		
Tapahtumien määrä (%)	174 (71,9 %)	202 (83,8 %)
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	5,4 (4,2; 5,8)	2,1 (1,6; 2,7)
Riskitiheyksien suhde <sup>2</sup> (95 %:n luottamusväli)	0,54 (0,43; 0,67)	
p-arvo <sup>3,7</sup>	$<$ 0,0001	
Katkaisupäivämäärä: 29.7.2024		
<sup>1</sup> Mitattu satunnaistamishetkestä		
<sup>2</sup> Ositettu ECOG-toimintakykyluokan, LDH-pitoisuuden, maksan etäpesäkkeiden ja aiemman profylaktisen pään sädetyksen mukaan		
<sup>3</sup> Perustuu ositettuun logrank-testiin		
<sup>4</sup> Riippumattoman arviointitahon arvioimana		
<sup>5</sup> RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti		

<sup>6</sup>Verrattuna tälle kokonaiselossaoloajan välianalyysille allokoituun 0,0313:n (kaksisuuntainen) tasoiseen alfan arvoon.  
<sup>7</sup>Verrattuna tälle lopulliselle etenemisvapaan elossaoloajan analyysille allokoituun 0,001:n (kaksisuuntainen) tasoiseen alfan arvoon.  
 CI: luottamusväli

**Kuva 1: Kaplan–Meierin kuvaaja kokonaiselossaoloajasta IMforte-tutkimuksessa**



**Kuva 2: Kaplan–Meierin kuvaaja riippumattoman arviointitahon arvioimasta etenemisvapaasta elossaoloajasta IMforte-tutkimuksessa**



### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset ZEPZELCA-valmisteen käytöstä pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

3,2 mg/m<sup>2</sup> suuruisen lurbinektediiniannoksen jälkeen, joka annettiin 1 tunnin laskimoinfuusiona, plasman kokonaispitoisuuden C<sub>max</sub>-arvojen geometrinen keskiarvo oli 107 mikrog/l ja AUC<sub>∞</sub>-arvojen geometrinen keskiarvo 551 mikrog\*h/l. Lurbinektediinin kertymistä plasmassa ei ole havaittu 21 vuorokauden välein toistuvan annon yhteydessä.

### Jakautuminen

Tyypillinen lurbinektediinin jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 504 l. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 99-prosenttista sekä albumiiniin että happamaan alfa-1-glykoproteiiniin, ja laskettu vereen ja plasmassa jakautumisen suhde on 0,68.

### Biotransformaatio

#### *In vitro* -tutkimukset

Ihmisen maksan mikrosomeilla ja supersomeilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4 on pääasiallinen lurbinektediinin maksametaboliasta vastaava CYP-entsyymi.

*Sytokromi P450 (CYP) -entsyymit:* Lurbinektediini ei ole CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n, CYP2E1:n eikä CYP3A4:n estäjä. Lurbinektediini ei ole CYP1A2:n eikä CYP3A4:n induktori. Lurbinektediinin potentiaalia indusoida CYP2B6:ta ei tunneta.

*Kuljettajaproteiinit:* Lurbinektediini on MDR1:n (P-gp) substraatti, mutta se ei ole OATB1P1:n, OATP1B3:n, OCT1:n eikä MATE1:n substraatti. *In vitro* -asetelmassa lurbinektediinilla ilmeni mahdollista estoa MDR1:tä, OATP1B1:tä, OATP1B3:a ja OCT1:tä kohtaan, mutta näitä löydöksiä ei kuitenkaan pidetä kliinisesti relevantteina. Lurbinektediini ei estä BCRP:tä, BSEP:tä, MATE1:tä, OAT1:tä, OAT3:a eikä OCT2:ta.

### Eliminaatio

Lurbinektediinin terminaalinen puoliintumisaika on 51 tuntia. Lurbinektediinin kokonaispuhdistuma plasmassa on 11 l/h.

Lurbinektediiniin liittyvä radioaktiivisuus erittyy pääasiassa ulosteisiin (89 % annoksesta), ja ulosteissa havaittiin vain pieniä määriä muuttumatonta lurbinektediinia (< 0,2 % annoksesta). Erittyminen virtsaan oli vähäistä (6 % annoksesta), pääasiassa muuttumattomana yhdisteenä (1 % annoksesta) ja yhtenä metaboliittina (enintään 1 % annoksesta).

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Lurbinektediinin farmakokinetiikka on lineaarista annosalueella 0,02–6,9 mg/m<sup>2</sup>.

### Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, että painolla (vaihteluväli: 39–154 kg), iällä (vaihteluväli: 18–85 vuotta) ja sukupuolella ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta lurbinektediinin systeemiseen altistukseen.

### Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksessa arvioitiin eriasteisen maksan vajaatoiminnan vaikutusta lurbinektediiniin potilailla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia. Potilailla luokiteltiin National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Groupin (NCI-ODWG) -luokituksen mukaan olevan normaali maksan toiminta tai lievä (kokonaisbilirubiini  $\leq$  ULN ja ASAT-arvo  $>$  ULN tai kokonaisbilirubiini  $> 1 - \leq 1,5 \times$  ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo), keskivaikea (kokonaisbilirubiini  $> 1,5 - \leq 3 \times$  ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) tai vaikea (kokonaisbilirubiini  $> 3 \times$  ULN) maksan vajaatoiminta. Potilaat, joilla oli normaali maksan toiminta tai lievä maksan vajaatoiminta, saivat lurbinektediinia  $3,2 \text{ mg/m}^2$ , ja potilaat, joilla oli keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, saivat lurbinektediinia  $1,6 \text{ mg/m}^2$ . Lurbinektediinin farmakokinetiikassa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja kohorttien välillä. Tilastollisesti merkitsevästi suurempaa annosnormalisoitua M1-metaboliitin AUC-arvon ja kanta-aineen AUC-arvon suhdetta (MPR) havaittiin potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (suhde: 5,95; 90 %:n luottamusväli: 2,54–13,98) ja keskivaikea maksan vajaatoiminta (suhde: 8,65; 90 %:n luottamusväli: 3,94–19,01), verrattuna potilaisiin, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta. M4:n MPR-suhteessa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja maksan vajaatoimintaryhmien välillä.

Tutkimuspopulaatioiden farmakokineettisen analyysin perusteella ei havaittu ilmeistä farmakokineettistä eroa, kun verrattiin 125 potilasta, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta ja jotka saivat lurbinektediinia  $3,2 \text{ mg/m}^2$  21 päivän välein, 625 potilaaseen, joilla oli normaali maksan toiminta.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lurbinektediinia koskevia tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella ei havaittu ilmeistä farmakokineettistä eroa 165 potilaalla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 60–89 ml/min), 73 potilaalla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min), ja yhdellä potilaalla, jolla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 26 ml/min), ja jotka saivat lurbinektediinia  $3,2 \text{ mg/m}^2$  21 vuorokauden välein, verrattuna 166 potilaaseen, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Lurbinektediinin farmakokineettisiä ominaisuuksia ei tunneta potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $< 30 \text{ ml/min}$ , eikä dialyysipotilailla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Toksikologia

Ei-kliinisillä lajeilla (rotilla, koirilla ja muilla kädellisillä kuin ihmisellä) tunnistettavan ensisijaisen toksisuuden kohteena oli luuytimen vaikea, palautuva ja ei-kumulatiivinen atrofia, joka oli yhteydessä annokseen liittyvään leukopeniaan sekä trombosytopeniaan ja anemiaan. Lisäksi lurbinektediinilla hoidetuilla eläimillä esiintyi maksan poikkeavuuksia (useita tummia alueita tai turvonneita alueita maksassa, kohonneita maksan toiminnan markkereita, sappitiehyiden vaurioita, joihin liittyi nekroosia ja/tai turvotusta, sekä hepatosellulaarista degeneraatiota/apoptoosia ja periportaalista hepatosyyttistä hypertrofiaa). Muut löydökset sijaitsivat ruoansulatuskanavassa (limakalvojen atrofia), munuaisissa (kortikaalinen tubulusten degeneraatio ja vakuolaatio), sydämessä (fokaalinen, lievä tai keskivaikea sydänlihaksen degeneraatio ja/tai nekroosi) ja injektio kohdassa (perivaskulaariset/vaskulaariset tulehdusreaktiot). Suurimmassa osassa näistä muutoksista todettiin täysi toipuminen hoidon lopettamisen jälkeen.

### Genotoksisuus

*In vitro* -nisäkässolulinjoissa saatiin positiivisia genotoksisuustuloksia, jotka osoittivat annokseen liittyvää toksisuutta kaikilla testatuilla pitoisuuksilla (vaihteluväli 48–0,188 ng/ml). Positiivisia genotoksisuuslöydöksiä on odotettavissa lurbinektediinin osalta, koska se on DNA:n kanssa vuorovaikutuksessa oleva antineoplastinen aine (ks. kohta 4.6).

### Karsinogeenisuus

Lurbinektediinin karsinogeenisuutta ei ole testattu.

## Lisääntyminen ja kehitys

Lurbinektiidiini aiheutti maternaalista toksisuutta maksimaalisena siedettynä kerta-annoksena (MTD) 0,6 mg/m<sup>2</sup>, joka annettiin 10 vuorokautta parittelun jälkeen, ja vaikeaa alkiotoksisuutta, joka johti 100-prosenttiseen alkiokuolleisuuteen (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sakkarosi  
Maitohappo  
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

#### Avaamaton injektio pullo

ZEPZELCA 2 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

18 kuukautta

ZEPZELCA 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

5 vuotta

#### Käyttökuntoon saatettu ja laimennettu liuos

Käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius on osoitettu 24 tunnin ajalta sekä 2 °C – 8 °C:ssa että 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattamista / laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jos käyttökuntoon saattaminen / laimentaminen on tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa, valmisteltua käyttövalmistaa valmistetta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia joko +2 °C – +8 °C:ssa tai +25 °C:ssa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

### ZEPZELCA 2 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

20 ml:n injektiopullo (kirkasta tyyppiä 1 lasia), jossa on tulppa (butyylikumia) ja valkoinen päällyssinetti (alumiinia) ja joka sisältää 2 mg lurbinektidiinia.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

### ZEPZELCA 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

30 ml:n injektiopullo (kirkasta tyyppiä 1 lasia), jossa on tulppa (butyylikumia) ja sininen päällyssinetti (alumiinia) ja joka sisältää 4 mg lurbinektidiinia.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sytotoksisten lääkevalmisteiden asianmukaista käsittelyä ja hävittämistä koskevia menettelyjä on noudatettava. ZEPZELCA-valmisteen käyttökuntoon saattamiseen ja laimentamiseen tarvitaan koulutus. Suojavaatetusta, mukaan lukien maskia, suojalaseja ja käsineitä, on käytettävä käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen aikana. Jos valmiste joutuu vahingossa kontaktiin ihon, silmien tai limakalvojen kanssa, niitä on hoidettava välittömästi runsaalla vesimäärällä. Älä käsittele tätä lääkettä, jos olet raskaana.

Valmistele infuusioliuos aseptista tekniikkaa käyttäen seuraavasti:

- Injisoi injektiopulloon 8 ml (4 mg:n vahvuus) tai 4 ml (2 mg:n vahvuus) injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan liuosta, joka sisältää 0,5 mg/ml lurbinektidiinia. Ravista injektiopulloa, kunnes sisältö on täysin liuennut. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta, väritöntä tai hieman kellertävää liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Tarkista liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta.
- Laske tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua liuosta seuraavasti:  
$$\text{Tilavuus (ml)} = \frac{\text{kehon pinta-ala (m}^2\text{)} \times \text{yksilöllinen annos (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$
- Keskuslaskimokatettrin kautta antoa varten vedä injektiopullostani tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua liuosta ja lisää infuusiosäiliöön, joka sisältää vähintään 100 ml laimentimena käytettävää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionestettä.
- Ääreislaskimokatettrin kautta antoa varten vedä injektiopullostani tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua liuosta ja lisää infuusiosäiliöön, joka sisältää vähintään 250 ml laimentimena käytettävää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionestettä.

Seuraavat materiaalit ovat yhteensopivia laimennetun ZEPZELCA-liuoksen kanssa:

- polyolefiinisäiliöt (polyeteeni, polypropeeni ja seokset)
- PVC- (DEHP:tä sisältämättömät), polyuretaani- ja polyolefiini-infusioletkustot (polyeteeni, polypropeeni ja polybutadieeni)
- polyeetterisulfonista valmistetut in-line-suodattimet, joiden huokoskoko on 0,22 mikronia
- implantoitavat laskimoyhteysjärjestelmät, joissa on titaanista ja muovihartsista valmistetut portit sekä polyuretaanista tai silikonista valmistetut laskimokatetrit.

ZEPZELCA-valmistetta voidaan antaa in-line-suodattimen kanssa tai ilman sitä.

Nailonkalvosuodattimia sisältäviä infusioletkuja ei saa käyttää, kun käyttökuntoon saatettu ZEPZELCA-liuos on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionesteellä.

Lurbinektiini on sytotoksinen lääkevalmiste. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<https://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO ZEPZELCA 2 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ZEPZELCA 2 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
lurbinektediini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektioampulli kuiva-ainetta sisältää 2 mg lurbinektediinia.  
Yksi millilitra käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 0,5 mg lurbinektediinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös: sakkaroosia, maitohappoa ja natriumhydroksidia

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
1 injektioampullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti: käsittele varoen.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Käyttökuntoon saatettujen ja laimennettujen liuosten säilytysolosuhteet, ks. pakkausseloste.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jätemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/26/2032/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**INJEKTIOPULLO ZEPZELCA 2 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

ZEPZELCA 2 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten  
lurbinektiidiini  
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

Sytostaatti  
PharmaMar, S.A. (logo)

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO ZEPZELCA 4 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ZEPZELCA 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
lurbinektiidiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 4 mg lurbinektiidiinia.  
Yksi millilitra käyttökuuntoon saatettua liuosta sisältää 0,5 mg lurbinektiidiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös: sakkaroosia, maitohappoa ja natriumhydroksidia

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon käyttökuuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti: käsittele varoen.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Käyttökuntoon saatettujen ja laimennettujen liuosten säilytysolosuhteet, ks. pakkausseloste.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jätemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/26/2032/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**INJEKTIOPULLO ZEPZELCA 4 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

ZEPZELCA 4 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten  
lurbinektiidiini  
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

Sytostaatti  
PharmaMar, S.A. (logo)

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**ZEPZELCA 2 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos**  
**ZEPZELCA 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos**  
lurbinektiidiini

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ZEPZELCA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ZEPZELCA-valmistetta
3. Miten ZEPZELCA-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ZEPZELCA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

## 1. Mitä ZEPZELCA on ja mihin sitä käytetään

ZEPZELCA on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena lurbinektiidiiniä.

ZEPZELCA-valmistetta käytetään aikuispotilaiden hoitoon, joilla on levinnyt pienisolainen keuhkosityöpä (eräs keuhkosityöpätyyppi, joka on levinnyt muihin kehon osiin). Sitä käytetään yhdessä atetsolitsumabin kanssa ylläpitohoitona aikuispotilaille, joiden syöpä ei ole edennyt atetsolitsumabi-, karboplatiini- ja etoposidihoidon (muuta syöpälääkkeitä) jälkeen.

ZEPZELCA-valmisteen vaikuttava aine, lurbinektiidiini, vaikuttaa kiinnittymällä syöpäsolujen sisällä olevaan geneettiseen materiaaliin (DNA). Tämä vahingoittaa DNA:ta ja häiritsee solujen kasvua ja lisääntymistä, mikä johtaa syöpäsolun kuolemaan. Se myös vähentää kasvainten kasvua edistävien immuunisolujen toimintaa.

ZEPZELCA-valmistetta voidaan antaa yhdessä toisen syöpälääkkeen kanssa. On tärkeää, että luet myös muun mahdollisesti saamasi syöpälääkkeen pakkausselosteen. Jos sinulla on kysyttävää näistä lääkkeistä, käänny lääkärin puoleen.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ZEPZELCA-valmistetta

### Älä käytä ZEPZELCA-valmistetta

- jos olet allerginen lurbinektiidiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät ZEPZELCA-valmistetta, jos sinulla on maksaan liittyviä ongelmia.

Jos olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin saat ZEPZELCA-valmistetta.

#### *Verisolujen määrän väheneminen*

ZEPZELCA voi aiheuttaa vaikea-asteista ja hengenvaarallista myelosuppressiota (tila, jossa luuydin ei pysty tuottamaan tarpeeksi verisoluja). Tämä voi johtaa kuumeiseen neutropeniaan (neutrofiilien eli infektioita torjuvien valkosolujen määrän väheneminen ja kuume) sekä veren hyytymistä edistävien verihiutaleiden määrän vähenemiseen. Lääkärisi tarkistaa verisolujesi määrät verikokeilla ennen ZEPZELCA-hoidon aloittamista ja ennen jokaista hoitajaksoa.

Kerro terveydenhuollon ammattilaiselle, jos sinulle kehittyy infektion merkkejä, kuten:

- kuume
- vilunväristykset
- väsymys/uupumus
- kehon särky
- yskiminen

tai merkkejä vähäisestä verihiutaleiden määrästä, kuten:

- mustelmat
- verenvuoto ikenistä tai nenästä
- verta virtsassa tai ulosteessa
- haavat, joiden paraneminen kestää pitkään.

#### *Maksaongelmat*

ZEPZELCA voi aiheuttaa maksaentsyymien määrän lisääntymistä, joka voi olla merkki maksaongelmista. Lääkärisi tarkistaa maksasi toiminnan verikokeilla ennen ZEPZELCA-hoitoa ja hoidon aikana.

#### *Vaikeat lihasongelmat (rabdomyolyysi)*

ZEPZELCA voi aiheuttaa lihasvaurioita, mikä nostaa veressä olevan entsyymin, kreatiiniinifosfokinaasin (P-CK), määrää. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle tulee voimakasta lihaskipua tai -heikkoutta.

Lääkäri tekee verikokeen tämän entsyymin pitoisuuksien tarkistamiseksi ennen ZEPZELCA-hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana.

#### *Infuusion vuotaminen laskimosta (ektravasaatio)*

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat, että ZEPZELCA-infuusio vuotaa laskimosta sen antamisen aikana tai jos huomaat milloin tahansa injektiokohdan punoitusta, turvotusta, kutinaa tai epä mukavuutta. Tämä voi aiheuttaa injektiokohdan ympärillä olevien kudossolujen vaurioitumisen ja tuhoutumisen (kudosnekroosia, ks. myös kohta 4), mikä saattaa edellyttää leikkausta.

#### *Tuumorilyysioireyhtymä*

ZEPZELCA voi aiheuttaa syöpäsolujen hajoamisen liian nopeasti. Kun monet solut hajoavat kerralla, ne vapauttavat vereen aineita, jotka voivat saada kehon pois normaalista tasapainosta. Tämä voi vahingoittaa munuaisia ja aiheuttaa hengenvaarallisen ongelman, kuten sydämen rytmihäiriöitä ja kouristuskohtauksia.

#### **Lapset ja nuoret**

Älä näytä tätä lääkettä 0–18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska ZEPZELCA-valmistetta ei ole asianmukaista käyttää pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon tässä potilasryhmässä.

#### **Muut lääkevalmisteet ja ZEPZELCA**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, mukaan lukien lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, ja rohdosvalmisteet.

Seuraavat lääkkeet voivat vähentää ZEPZELCA-valmisteen tehokkuutta vähentämällä sen määrää kehossasi:

- fenytoini, fenobarbitaali tai karbamatsipiini (kouristuskohtausten hoitoon)

- rifampisiini, rifapentiini ja rifabutiini (tuberkuloosin hoitoon)
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste masennuksen ja matalan mielialan hoitoon).

Seuraavat lääkkeet voivat lisätä ZEPZELCA-hoidon haittavaikutuksia, koska ne lisäävät ZEPZELCA-valmisteen määrää kehossasi:

- ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, flukonatsoli tai vorikonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon)
- klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini, siprafloksasiini (bakteeri-infektioiden hoitoon)
- indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, atatsanaviiri, bosepreviiri, telapreviiri (HIV-infektion hoitoon)
- aprepitantti (lääke, jota käytetään pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn)
- siklosporiini (lääke, jota käytetään estämään kehon puolustusjärjestelmää)
- verapamiili, diltiatseemi (verenpainetaudin hoitoon)
- fluvoksamiini (masennuksen hoitoon käytettävä lääke).

Näiden lääkkeiden käyttöä yhdessä ZEPZELCA-valmisteen kanssa on mahdollisuuksien mukaan vältettävä.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

ZEPZELCA-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Tämä johtuu siitä, että eläimillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että ZEPZELCA voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Sinun on lopetettava imetys ennen ZEPZELCA-hoidon aloittamista, etkä saa aloittaa imetystä uudelleen, ennen kuin lääkäri on vahvistanut, että se on turvallista. Tämä johtuu siitä, ettei tiedetä, erittykö ZEPZELCA äidinmaitoon. Näin ollen vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinulle on tehtävä raskaustesti ennen ZEPZELCA-hoidon aloittamista.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä ZEPZELCA-hoidon aikana ja 7 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Jos olet mies, jolla on naispuolinen kumppani, joka voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä ZEPZELCA-hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Keskustele lääkärisi tai sairaanhoitajasi kanssa sinulle ja kumppanillesi sopivista ehkäisymenetelmistä.

ZEPZELCA voi vaikuttaa kykyysi saada lapsia, koska se voi vaurioittaa soluja (sytotoksinen) ja voi aiheuttaa muutoksia geneettisissä materiaaleissa (mutageeninen). Keskustele lääkärin kanssa munasolujen tai sperman pakastamisesta ennen kuin käytät ZEPZELCA-valmistetta.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

ZEPZELCA-hoidon aikana sinulle voi tulla väsymystä, heitehuimausta, kiertoahuimausta ja pahoinvointia. Älä aja autoa tai käytä työkaluja tai koneita, jos sinulla on näitä haittavaikutuksia.

### **ZEPZELCA sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 3. Miten ZEPZELCA-valmistetta käytetään

ZEPZELCA-hoidon aloittaa sairaalassa tai klinikassa syöpälääkkeiden käyttöön perehtynyt terveydenhuollon ammattilainen.

ZEPZELCA-annos perustuu kehon pinta-alaan, joka lasketaan pituutesi ja painosi perusteella. Suositeltu annos on 3,2 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa.

ZEPZELCA annetaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon yhden tunnin aikana. Infuusion laskimosta vuotamisen (ekstravasaation) ja verihyytymän aiheuttaman laskimotulehduksen (tromboflebiitti) riskin vähentämiseksi lääke on annettava keskuslaskimoletkun kautta (ohut, joustava letku, joka asetetaan suureen laskimoon, yleensä rintakehään tai kaulaan, jolloin lääkkeet voidaan annostella suoraan verenkiertoon).

Hoitoa annetaan kerran 21 päivän välein. Ennen jokaista annosta lääkärisi testaa huolellisesti verisolujen määrät, maksan ja munuaisten toiminnan sekä rautapitoisuudet. Näiden testien tulosten perusteella lääkärisi saattaa joskus suositella annoksen viivästyttämistä sen varmistamiseksi, että saat sopivimman annoksen tätä lääkettä. Hoitoa voidaan jatkaa, kunnes potilaan syöpä etenee tai hänelle kehittyy vakavia haittavaikutuksia.

ZEPZELCA on annettava atetsolitsumabin jälkeen, kun molemmat lääkkeet annetaan samana päivänä.

Jos sinulle kehittyy vakavia haittavaikutuksia, hoito voidaan keskeyttää tai se voidaan lopettaa pysyvästi.

Sinulle annetaan toista lääkettä, kuten kortikosteroideja ja serotoniiniantagonistia, ennen ZEPZELCA-hoitoa pahoinvoinnin ja oksentelun estämiseksi. Näitä lääkehoitoja voidaan tarvittaessa jatkaa ZEPZELCA-hoidon jälkeen.

Sinulle annetaan toista lääkettä, kuten granulosityttöryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF), ZEPZELCA-hoidon jälkeen, jotta normaalia pienempään veren valkosolujen määrään (neutropenia) liittyvän kuumeen estämiseksi.

#### **Jos lopetat ZEPZELCA-hoidon**

Älä lopeta tällä lääkkeellä toteutettavaa hoitoa, ellet ole keskustellut asiasta lääkärisi kanssa. Tämä johtuu siitä, että hoidon lopettaminen voi lopettaa lääkkeen vaikutuksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos et ole varma, mitä alla mainitut haittavaikutukset ovat, pyydä lääkäriäsi selittämään ne sinulle tarkemmin.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulle kehittyy jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

*Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):*

- hengitysvaikeudet (hengenahdistus).

*Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):*

- vähäinen valkosolujen määrää ja kuume infektiosta johtuen (kuumeinen neutropenia).

- infuusion vuotaminen verisuonesta (ekstravasaatio) lääkkeen antamisen aikana, joka aiheuttaa infuusiokohdassa jonkin verran punoitusta, turvotusta, kutinaa ja epämukavuutta.

Tämä voi aiheuttaa injektiokohdan ympärillä olevan kudoksen vaurioitumisen ja tuhoutumisen (kudosnekroosia), mikä saattaa edellyttää leikkausta. Jotkin ekstravasaation oireista tai merkeistä näkyvät vasta useiden tuntien kuluttua sen ilmaantumisesta. Kyseinen ihokohta saattaa rakkuloitua, kuoriutua ja tummentua. Kudosaaurion koko laajuus voi näkyä vasta muutaman päivän kuluttua.

- keuhkoinfektio (keuhkokuume) ja yskä.

*Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):*

- verenmyrkytys (sepsis).

*Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):*

- lihasten hajoaminen, joka johtaa usein munuaisvaurioon (rabdomyolyysi).
- nopea ja massiivinen syöpäsolujen tuhoutuminen, joka vapauttaa vereen aineita, jotka voivat saada kehon pois normaalista tasapainosta. Tämä voi vahingoittaa munuaisia ja aiheuttaa hengenvaarallisen ongelman, kuten sydämen rytmihäiriöitä ja kouristuskohtauksia (tuumorilyysioireyhtymä).

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee mitään seuraavista haittavaikutuksista

*Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):*

- väsymys (uupumus)
- veren punasolujen vähäinen määrä, joka voi aiheuttaa väsymystä ja kalpeaa ihoa (anemia)
- verihiutaleiden vähäinen määrä, joka voi aiheuttaa verenvuotoa ja mustelmia (trombosytopenia)
- vähäinen neutrofiilien (infektioita torjuva veren valkosolutyypin) määrä (neutropenia)
- valkosolujen (leukosyyttien) vähäinen määrä
- huonovointisuus (pahoinvointi)
- oksentelu
- ripuli
- ummetus
- ruokahalun heikkeneminen
- lihas- ja luukipu (tuki- ja liikuntaelimestön kipu).

*Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):*

- korkea veren kreatiniinipitoisuus, joka on merkinä munuaisongelmista
- kohonneet maksaentsyymiarvot (transaminaasit ja gammaglutamyyli-transferaasi), mikä viittaa maksan toiminnan ongelmiin
- veren kreatiinifosfokinaasipitoisuuden nousu
- virtsaa keräävien ja erittävien kehon osien infektio (virtsatieinfektio)
- pieni kilpirauhashormonin pitoisuus, joka voi aiheuttaa väsymystä, painonnousua ja ihon ja hiusten muutoksia
- nivelkipu (artralgia)
- käsien ja jalkojen hermovaurio, joka aiheuttaa kipua tai tunnottomuutta, polttelua ja kihelmöintiä (perifeerinen neuropatia)
- lymfosyyttien (veren valkosolujen) vähäinen määrä (lymfopenia)
- vähäinen magnesiumsuolan pitoisuus veressä (hypomagnesemia)
- vähäinen veren kalsiumpitoisuus (hypokalsemia)

- vatsakipu
- päänsärky
- laskimotulehdus (flebiitti)
- verisuonitulehdus, joka aiheuttaa verihyytymän ja tukkii laskimon, mikä aiheuttaa punoitusta ja turvotusta, ja kipua alueella (tromboflebiitti eli laskimontukkotulehdus)
- kuume
- turvotus, joka johtuu nesteen kertymisestä kehoon (edeema)
- perifeerinen turvotus
- ihottuma
- kutina
- infektio
- ihoinfektio
- makuhäiriö (dysgeusia)
- vatsakipu tai vatsan polttelu, turvotus, liiallinen röyhtäily tai pahoinvointi (dyspepsia)
- suun limakalvon tulehdus (stomatiitti)
- yskä tai produktiivinen yskä
- keuhkotulehdus, joka aiheuttaa hengenahdistusta ja yskää (pneumoniitti)
- limakalvotulehdus ja
- painon lasku.

*Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)*

- kaikkien verisolujen vähäinen määrä (pansytopenia).

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### **5. ZEPZELCA-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektioapullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Tietoa käyttökuntoon saatettujen ja laimennettujen liuosten säilytyksestä on terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettussa osiossa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä hiukkasia lääkkeen käyttökuntoon saattamisen tai laimentamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä sytotoksisia lääkkeitä koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä ZEPZELCA sisältää

ZEPZELCA 2 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

- Vaikuttava aine on lurbinektediini. Yksi injektiopullo sisältää 2 mg lurbinektediiniä.
- Muut apuaineet ovat sakkaroosi, maitohappo ja natriumhydroksidi (ks. kohta 2).

ZEPZELCA 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

- Vaikuttava aine on lurbinektediini. Yksi injektiopullo sisältää 4 mg lurbinektediiniä.
- Muut apuaineet ovat sakkaroosi, maitohappo ja natriumhydroksidi (ks. kohta 2).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

ZEPZELCA on kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

ZEPZELCA 2 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Kuiva-aine on väriltään valkoista tai luonnonvalkoista, ja se on 20 ml:n lasisessa injektiopullossa, jossa on valkoinen alumiininen päällyssinetti.

Jokainen pahvikotelo sisältää yhden injektiopullon.

ZEPZELCA 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Kuiva-aine on väriltään valkoista tai luonnonvalkoista, ja se on 30 ml:n lasisessa injektiopullossa, jossa on sininen alumiininen päällyssinetti.

Jokainen pahvikotelo sisältää yhden injektiopullon.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Pharma Mar, S.A.

Avda. de los Reyes 1

Polígono Industrial La Mina

28770 Colmenar Viejo (Madrid)

Espanja

Puh.: +34 91 846 60 00

Faksi: +34 91 846 60 01

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK/VVVV}>.**

### Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

-----  
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

### Käyttö-, valmistelu-, käsittely- ja hävittämisohjeet

Sytotoksisten lääkevalmisteiden asianmukaista käsittelyä ja hävittämistä koskevia menettelyjä on noudatettava.

ZEPZELCA-valmisteen käyttökuntoon saattamiseen ja laimentamiseen tarvitaan koulutus. Suojavaatetusta, mukaan lukien maskia, suojalaseja ja käsineitä, on käytettävä käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen aikana. Jos valmiste joutuu vahingossa kontaktiin ihon, silmien tai limakalvojen kanssa, niitä on hoidettava välittömästi runsaalla vesimäärällä. Älä käsittele tätä lääkettä, jos olet raskaana.

### Laskimoinfuusion valmistelu

ZEPZELCA on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava edelleen ennen infuusiota (ks. myös kohta 3). Asianmukaisia aseptisia tekniikoita on käytettävä.

ZEPZELCA-valmistetta ei saa antaa seoksena muiden lääkkeiden kanssa samassa infuusiossa, lukuun ottamatta laimenninta. Yhteensopimattomuuksia ei ole havaittu ZEPZELCA-valmisteen ja seuraavien välillä: polyolefiinisäiliöt (polyeteeni, polypropeeni ja seokset), PVC- (DEHP:tä sisältämättömät), polyuretaani- ja polyolefiini-infuusioletkustot (polyeteeni, polypropeeni ja polybutadieeni), polyeetterisulfonista valmistetut in-line-suodattimet, joiden huokoskoko on 0,22 mikronia, sekä implantoitavat laskimoyhteysjärjestelmät, joissa on titaanista ja muovihartsista valmistetut portit ja polyuretaanista tai silikonista valmistetut laskimokatetrit.

Nailonkalvosuodattimia sisältäviä infuusioletkuja ei saa käyttää, kun käyttökuntoon saatettu ZEPZELCA-liuos on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteellä.

#### *Ohjeet käyttökuntoon saattamiseen*

Injisoi injektiopulloon 8 ml (4 mg:n vahvuus) tai 4 ml (2 mg:n vahvuus) injektionesteisiin käytettävää vettä.

Lisää injektiopulloon ruiskulla oikea määrä injektionesteisiin käytettävää vettä. Ravista injektiopulloa, kunnes sisältö on täysin liuennut. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta, väritöntä tai hieman kellertävää liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Tämä käyttökuntoon saatettu liuos sisältää 0,5 mg/ml lurbinektediinia, jota on laimennettava edelleen. Se on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

#### *Laimennusohjeet*

Laske tarvittava tilavuus seuraavasti:

$$\text{Tilavuus (ml)} = \frac{\text{Kehon pinta-ala (m}^2\text{)} \times \text{yksilöllinen annos (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Vedä injektiopullosta oikea määrä käyttökuntoon saatettua liuosta.

Jos valmiste annetaan keskuslaskimokatetrin kautta, lisää käyttökuntoon saatettu liuos infuusionestepussiin, joka sisältää vähintään 100 ml laimenninta (9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionestettä).

Jos keskuslaskimoyhteyttä ei ole mahdollista käyttää ja sen sijaan käytetään ääreislaskimokatetria, lisää käyttökuntoon saatettu liuos infuusionestepussiin, joka sisältää vähintään 250 ml laimenninta (9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionestettä).

Tarkista parenteraalinen liuos silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen laskimoon antoa. Kun infuusio on valmisteltu, se on annettava välittömästi.

### Liuosten käytönaikainen stabiilius

Käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius on osoitettu 24 tunnin ajalta sekä 2 °C – 8 °C:ssa että 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattamista / laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa. Jos käyttökuntoon saattaminen / laimentaminen on tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa, valmisteltua käyttövalmista valmistetta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia joko +2 °C – +8 °C:ssa tai +25 °C:ssa.

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä sytotoksisia lääkkeitä koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.