

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

ZEPZELCA 2 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
ZEPZELCA 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ZEPZELCA 2 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica praška sadrži 2 mg lurbinectedina.

ZEPZELCA 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica praška sadrži 4 mg lurbinectedina.

Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 0,5 mg lurbinectedina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Bijeli do bjelkasti prašak

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek ZEPZELCA je u kombinaciji s atezolizumabom indiciran za terapiju održavanja u odraslih bolesnika s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) čija bolest nije napredovala nakon indukcijske terapije prve linije atezolizumabom, karboplatinom i etopozidom.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom ZEPZELCA trebaju započeti i nadzirati zdravstveni radnici koji posjeduju iskustvo u primjeni lijekova protiv raka.

Doziranje

Preporučena doza lurbinectedina je 3,2 mg/m² primijenjena svakih 21 dan do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti kada se primjenjuje u kombinaciji s atezolizumabom.

Kada se lurbinectedin primjenjuje istog dana, prvo treba primijeniti atezolizumab (vidjeti dio 5.1).

Za preporučenu intravensku ili supkutanu dozu atezolizumaba, kao i za preporuke u vezi s prilagodbom doze zbog toksičnosti, vidjeti informacije o njihovom propisivanju.

Liječenje lijekom ZEPZELCA treba započeti samo ako apsolutni broj neutrofila (ABN) iznosi najmanje $1,5 \times 10^9/l$, a broj trombocita najmanje $100 \times 10^9/l$.

Nastavak liječenja i odgode liječenja

Daljnji ciklusi liječenja (tj. 2. ili naredni ciklusi) primjenjivat će se svakih 21 dan ako bolesnik ispunjava sve prethodno navedene kriterije za nastavak liječenja (vidjeti također Tablicu 2 za kriterije prilagodbe doze zbog nuspojava na lijek ZEPZELCA).

Ako bolesnik ne ispuni zahtjeve za nastavak liječenja 1. dana bilo kojeg ciklusa nakon 1. ciklusa, liječenje će se prekinuti do odgovarajućeg oporavka, najviše 21 dan nakon predviđenog datuma liječenja. Ako se ne postigne oporavak po isteku odgode od 21 dan, liječenje se mora prekinuti.

U slučaju da se primjena atezolizumaba trajno prekine zbog teških nuspojava povezanih s imunskim sustavom, liječenje lurbinektinom može se nastaviti u trenutačnoj dozi kao jedinim lijekom. Ako se imunološka toksičnost ponovno pojavi usprkos trajnom prekidu primjene atezolizumaba, liječenje lurbinektinom također treba prekinuti.

Lijekovi prije infuzije

Treba primijeniti sljedeće lijekove prije infuzije za antiemetičku profilaksu:

- kortikosteroide (intravenski deksametazon u dozi od 8 mg ili ekvivalent)
- antagoniste serotonina (intravenski ondansetron u dozi od 8 mg ili ekvivalent)

Lijekovi nakon infuzije

Preporučuje se primarna profilaksa faktorom stimulacije kolonije granulocita (engl. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) kako bi se smanjio rizik od teške neutropenije / febrilne neutropenije.

Ako je potrebno, postmedikacija može uključivati primjenu produžene antiemetičke terapije tijekom 2 dana:

- kortikosteroidima (peroralnim deksametazonom u dozi od 4 mg ili ekvivalentom) ili
- antagonistima serotonina (peroralnim ondansetronom u dozi od 8 mg ili ekvivalentom) ili
- metoklopramidom (intravenskim ili peroralnim u dozi od 10 mg ili ekvivalentom svakih 8 sati)

Prilagodba doze zbog nuspojava

Preporučena smanjenja doze zbog nuspojava navedena su u Tablici 1.

Tablica 1: Smanjenje doze lijeka ZEPZELCA zbog nuspojava

Preporučena početna doza	1. smanjenje doze	2. smanjenje doze	3. smanjenje doze
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Prekinuti
1,6 mg/m ² *	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Prekinuti

*Raspored smanjenja doze primjenjiv na dozu smanjenu za 50 % (tj. 1,6 mg/m²) koji se koristi u slučajevima umjerenog oštećenja funkcije jetre ili istodobne primjene sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A.

Preporučene prilagodbe doze zbog nuspojava prikazane su u Tablici 2.

Tablica 2: Kriteriji za prilagodbu doze lijeka ZEPZELCA zbog nuspojave

Nuspojava	Težina ^a	Prilagodba doze
Neutropenija ^b (vidjeti dio 4.4)	4. stupnja ILI febrilna neutropenija bilo kojeg stupnja ILI povezana s infekcijom/sepsom u bilo kojem stupnju	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu lijeka ZEPZELCA do $\leq 1.$ stupnja i povlačenja povezane vrućice/infekcije/sepse I Nastaviti primjenu lijeka ZEPZELCA pri smanjenoj dozi^b
Trombocitopenija (vidjeti dio 4.4)	3. stupnja s krvarenjem ILI 4. stupnja	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu lijeka ZEPZELCA dok se broj trombocita ne poveća na $\geq 100 \times 10^9/l$ I Nastaviti primjenu lijeka ZEPZELCA pri smanjenoj dozi
Hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.4) i druge nuspojave	2. stupnja	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu lijeka ZEPZELCA do $\leq 1.$ stupnja (za AST i ALT do ≤ 3 GGN) I Nastaviti primjenu lijeka ZEPZELCA pri istoj dozi
	$\geq 3.$ stupnja	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu lijeka ZEPZELCA do $\leq 1.$ stupnja (za AST i ALT do ≤ 3 GGN). I Nastaviti primjenu lijeka ZEPZELCA pri smanjenoj dozi
Rabdomioliza	2. stupnja	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu lijeka ZEPZELCA do $\leq 1.$ stupnja I Nastaviti primjenu lijeka ZEPZELCA pri istoj dozi
	$\geq 3.$ stupnja	<ul style="list-style-type: none"> Trajno prekinuti primjenu lijeka ZEPZELCA
Nehematološka toksičnost	2. stupnja	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu lijeka ZEPZELCA do $\leq 1.$ stupnja I Nastaviti primjenu lijeka ZEPZELCA pri istoj dozi
	$\geq 3.$ stupnja	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu lijeka ZEPZELCA do $\leq 1.$ stupnja I Nastaviti primjenu lijeka ZEPZELCA pri smanjenoj dozi
Sindrom lize tumora	2. stupnja	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu lijeka ZEPZELCA do $\leq 1.$ stupnja I Nastaviti primjenu lijeka ZEPZELCA pri istoj dozi
	$\geq 3.$ stupnja	<ul style="list-style-type: none"> Trajno prekinuti primjenu lijeka ZEPZELCA

Bilo koja nuspojava koja zahtijeva učestale ili produljene (> 2 tjedna) odgode doze	-	<ul style="list-style-type: none"> Smanjiti dozu lijeka ZEPZELCA ili trajno prekinuti primjenu
---	---	---

^a Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), verzija 5.0.

^b Bolesnici s izoliranom neutropenijom 4. stupnja (broj neutrofila manji od 500 stanica/mm³) i koji nisu primali G-CSF kao primarnu profilaksu mogu primiti profilaksu G-CSF-om umjesto da im se smanji doza lurbinektedina.

Prilagodba doze za istodobnu primjenu sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A

Treba izbjegavati istodobnu primjenu lurbinektedina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, dozu lurbinektedina treba smanjiti za 50 % odobrene doze (vidjeti dio 4.5). U slučaju nuspojava pri smanjenoj početnoj dozi, dopuštena su do dva uzastopna smanjenja doze za po 20 % (vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.2).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim (CrCL 60 - 89 ml/min) ili umjerenim (CrCL 30 - 59 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega.

Lurbinektedin nije procijenjen u dostatnom broju bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL < 30 ml/min) ili završnim stadijem bubrežne bolesti kako bi se procijenio rizik; stoga se ne smije primjenjivati u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se liječenje lurbinektedinom u bolesnika s povišenim AST-om ili ALT-om (AST ili ALT > 3 × GGN) zbog ograničenog kliničkog iskustva.

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin \leq GGN i AST > GGN ili ukupni bilirubin 1 do $\leq 1,5 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin > 1,5 do $\leq 3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a), preporučena doza lijeka ZEPZELCA iznosi 1,6 mg/m² primijenjena intravenskom infuzijom tijekom 60 minuta svakih 21 dan sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 5.2). Bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre treba nadzirati radi mogućih povećanih nuspojava. U slučaju nuspojava pri smanjenoj početnoj dozi, dopuštena su do dva uzastopna smanjenja doze za po 20 % (vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.2).

Treba izbjegavati primjenu lijeka ZEPZELCA u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin > 3 × GGN). Ako se primjena lijeka ZEPZELCA ne može izbjeći, preporučena doza je 1,6 mg/m² primijenjena intravenskom infuzijom tijekom 60 minuta svakih 21 dan do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 5.2). Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre treba nadzirati radi mogućih povećanih nuspojava. U slučaju nuspojava pri smanjenoj početnoj dozi, dopuštena su do dva uzastopna smanjenja doze za po 20 % (vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka ZEPZELCA u pedijatrijskoj populaciji u liječenju SCLC-a.

Način primjene

Lijek ZEPZELCA namijenjen je samo za intravensku primjenu. Mora se primjenjivati intravenskom infuzijom u trajanju od jednog sata.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

ZEPZELCA se mora rekonstituirati, a zatim dodatno razrijediti prije primjene.

Treba razmotriti uporabu središnjeg venskog katetera kako bi se smanjio rizik od ekstravazacije (vidjeti dio 4.4) i tromboflebitisa, osobito u bolesnika s ograničenim venskim pristupom.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mijelosupresija

ZEPZELCA može uzrokovati tešku i po život opasnu mijelosupresiju, uključujući febrilnu neutropeniju i sepsu.

ZEPZELCA se ne smije primjenjivati u bolesnika s početnim brojem neutrofila manjim od $1,5 \times 10^9/l$ i brojem trombocita manjim od $100 \times 10^9/l$.

Treba pratiti kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalni broj bijelih krvnih stanica i broj trombocita na početku ispitivanja i prije svakog ciklusa. Mogu biti potrebne prilagodbe doze (vidjeti Tablicu 2 u dijelu 4.2).

U slučaju da je broj neutrofila manji od $500/mm^3$ ili bilo koja vrijednost niža od donje granice normale koja je povezana s infekcijom/sepsom, preporučuje se primjena G-CSF-a.

Hepatotoksičnost

Prijavljeno je povećanje ALT-a i AST-a uz primjenu lijeka ZEPZELCA (vidjeti dio 4.8).

Treba pratiti pretrage jetre, uključujući ALT, AST i bilirubin, prije započinjanja primjene lijeka ZEPZELCA i povremeno tijekom liječenja kako je klinički indicirano. Mogu biti potrebne prilagodbe doze (vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.2).

Ekstravazacija koja dovodi do nekroze tkiva

Može doći do ekstravazacije lijeka ZEPZELCA koja dovodi do ozljede kože i mekih tkiva, uključujući nekrozu koja zahtijeva debridman (vidjeti dio 4.8).

Treba razmotriti uporabu središnjeg venskog katetera kako bi se smanjio rizik od ekstravazacije, osobito u bolesnika s ograničenim venskim pristupom. Bolesnike treba nadzirati radi mogućih znakova i simptoma ekstravazacije tijekom infuzije lijeka ZEPZELCA.

Ako dođe do ekstravazacije, infuziju treba odmah prekinuti, infuzijski kateter treba ukloniti, a bolesnika nadzirati radi mogućih znakova i simptoma nekroze tkiva. Vrijeme do nastupa nekroze nakon ekstravazacije može varirati. Za zbrinjavanje znakova i simptoma ekstravazacije treba

primijeniti potpurnu skrb i konzultirati odgovarajućeg liječnika specijalista po potrebi. Naredne infuzije treba primijeniti na mjestu koje nije bilo zahvaćeno ekstravazacijom.

Rabdomioliza

Prijavljena je rabdomioliza u bolesnika koji su primali lijek ZEPZELCA (vidjeti dio 4.8).

Treba pratiti kreatin fosfokinazu (CPK) prije započinjanja primjene lijeka ZEPZELCA i povremeno tijekom liječenja kako je klinički indicirano.

Ako se pojavi rabdomioliza, treba odmah uspostaviti potporne mjere kao što su parenteralna hidratacija, alkalinizacija urina i dijaliza, kako je indicirano. Na temelju težine, treba prekinuti liječenje lijekom ZEPZELCA ili smanjiti dozu (vidjeti Tablicu 2 u dijelu 4.2).

Potreban je oprez ako se lijekovi s poznatom povezanošću s rabdomiolizom (npr. statini) primjenjuju istodobno s lurbinektinom jer se rizik od rabdomiolize može povećati.

Sindrom lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS)

Uz terapiju lijekom ZEPZELCA, prijavljen je sindrom lize tumora (TLS), koji može imati smrtni ishod. Zdravstvenim se radnicima savjetuje pažljivo nadzirati bolesnike zbog mogućeg TLS-a, osobito one s visokim tumorskim opterećenjem. Ključne mjere opreza uključuju sprječavanje dehidracije i upravljanje neuravnoteženostima elektrolita. Ako dođe do razvoja TLS-a, potrebno ga je odmah liječiti te razmotriti moguću potrebu za privremenim ili trajnim prekidom liječenja (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena sa snažnim induktorima CYP3A

Treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Embriofetalna toksičnost

Lurbinektin može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje trudnicama. Preporučuje se testiranje na trudnoću prije početka liječenja u žena reproduktivne dobi.

Bolesnice u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 7 mjeseci nakon posljednje doze.

Muškarci s partnericama reproduktivne dobi trebaju koristiti kondom tijekom liječenja i 4 mjeseca nakon posljednje doze. Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti visokoučinkovitu kontracepciju tijekom istog razdoblja (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

Mjere opreza specifične za bolest - SCLC

Bolesnici s funkcionalnim ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) statusom ≥ 2 ; metastazama na središnjem živčanom sustavu (SŽS-u), povijesti autoimune bolesti ili primjenom sistemskih imunosupresivnih lijekova unutar 1 tjedna prije uključivanja bili su isključeni u pivotalnom ispitivanju SCLC-a (vidjeti dio 5.1). U nedostatku podataka, lurbinektin u kombinaciji s atezolizumabom treba primjenjivati s oprezom u tim populacijama nakon pažljivog razmatranja omjera potencijalne koristi i rizika na pojedinačnoj osnovi.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak snažnih ili umjerenih inhibitora CYP3A na lurbinektin

U posebnom ispitivanju interakcija između lijekova ($n = 8$) s itrakonazolom, snažnim inhibitorom CYP3A4, ukupna sistemska izloženost lurbinektedinu povećana je za približno 2,7 puta ($AUC_{0-\infty}$), a ukupni klirens iz plazme smanjen je za 63 %, kada se lurbinektedin primjenjivao istodobno s itrakonazolom (ukupna dnevna doza od 200 mg tijekom 12 dana, od 4 dana prije do 8 dana nakon primjene lurbinektedina).

Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijeka ZEPZELCA sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A. Ako se istodobna primjena sa snažnim inhibitorima CYP3A (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, klaritromicinom, telitromicinom, lopinavirom, ritonavirovom, sakvinaivrom, nelfinavirom, atazanavirom, indinavirom, boceprevirom, telaprevirom) ili umjerenim inhibitorima CYP3A (npr. aprepitantom, ciprofloksacinom, eritromicinom, ciklosporinom, flukonazolom, diltiazemom, verapamilom) ne može izbjeći, dozu lijeka ZEPZELCA treba smanjiti za 50 % odobrene doze (vidjeti dio 4.2). U slučaju nuspojava pri smanjenoj početnoj dozi, dopuštena su do dva uzastopna smanjenja doze za po 20 % (vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.2).

Učinak snažnih induktora CYP3A na lurbinektedin

U posebnom ispitivanju interakcija lijekova ($n = 8$) s bosentanom, umjerenim induktorom CYP3A4, ukupna sistemska izloženost lurbinektedinu smanjena je za približno 20 % ($AUC_{0-\infty}$), a ukupni klirens iz plazme povećan je za 25 % kada se lurbinektedin primjenjivao istodobno s bosentanom (125 mg dva puta dnevno tijekom 5 dana). Stoga, obim tih promjena isključuje klinički značajan učinak istodobne primjene umjerenih induktora CYP3A4 (npr. bosentana, cenobamata, dabrafeniba, efavirenza, etravirina, lorlatiniba, peksidartiniba, fenobarbitala, primidona, sotorasiba) na izloženost lurbinektedinu i nije potrebna prilagodba doze.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A (npr. karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, gospine trave (*Hypericum perforatum*)) s lijekom ZEPZELCA. Razmotriti druge lijekove s manje indukcije CYP3A (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Preporučuje se testiranje na trudnoću u žena reproduktivne dobi prije početka liječenja lurbinektedinom.

Bolesnice reproduktivne dobi trebaju koristiti visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 7 mjeseci nakon posljednje doze.

Muškarci s partnericama reproduktivne dobi trebaju koristiti kondom tijekom liječenja i 4 mjeseca nakon posljednje doze. Partnerice reproduktivne dobi trebaju koristiti visokoučinkovitu kontracepciju tijekom istog razdoblja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lurbinektedina u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su tešku toksičnost za embriofetalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Lurbinektedin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje lurbinektedinom.

Trudnice ili žene reproduktivne dobi koje nisu trudne moraju se obavijestiti o potencijalnom riziku za fetus. Ako se ZEPZELCA koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok prima lijek ZEPZELCA, u bolesnice treba procijeniti potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se lurbinektedin/metaboliti u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za dojeno dijete.

Lurbinektedin je kontraindiciran tijekom dojenja.

Plodnost

Iako nisu provedena posebna ispitivanja za procjenu plodnosti uz lurbinektedin i nisu primijećeni jasni signali toksičnosti za reproduktivne organe u ispitivanjima toksičnosti, spoj će zbog svoje prirode (koja je citotoksična i mutagena) vjerojatno utjecati na reproduktivnu sposobnost.

Prije liječenja treba potražiti savjet o očuvanju jajnih stanica ili sperme radi mogućnosti nepovratne neplodnosti zbog terapije lurbinektedinom. Bolesnicima i bolesnicama koji žele imati djecu nakon terapije također se preporučuje genetsko savjetovanje.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ZEPZELCA umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike koji dožive umor, omaglicu, vrtoglavicu i mučninu treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i strojevima dok im se simptomi ne povuku (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su mučnina (37,6 %), umor* (34,3 %), anemija (33,9 %), trombocitopenija (27,7 %) i neutropenija (25,2 %).

Najčešće nuspojave 3./4. stupnja bile su neutropenija (12,4 %), trombocitopenija (11,2 %), anemija (9,5 %) i umor* (5,0 %).

Ozbiljne nuspojave zabilježene su u 34,3 % bolesnika koji su primali lijek ZEPZELCA s atezolizumabom. Najčešće ozbiljne nuspojave bile su trombocitopenija (2,9 %), upala pluća (3,7 %), infekcija dišnih puteva (2,5 %) i dispneja (2,1 %). Smrtonosne nuspojave zabilježene su u 5 % bolesnika koji su primali lijek ZEPZELCA s atezolizumabom, u većini slučajeva zbog upale pluća i drugih infekcija pluća.

Liječenje lijekom ZEPZELCA trajno je prekinuto zbog nuspojava u 5,8 % bolesnika koji su primali lijek ZEPZELCA u kombinaciji s atezolizumabom. Najčešća nuspojava koja je zahtijevala trajni prekid primjene lijeka ZEPZELCA bila je neutropenija (1,7 %).

Nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene lijeka ZEPZELCA u bolesnika koji su primali lijek ZEPZELCA s atezolizumabom zabilježene su u 28,9 % bolesnika; najčešće nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene bile su neutropenija (5,4 %), anemija (5,0 %), umor* (4,6 %) i trombocitopenija (3,3 %).

Do smanjenja doze lijeka ZEPZELCA zbog nuspojava u bolesnika koji su primali lijek ZEPZELCA s atezolizumabom došlo je u 16,1 % bolesnika. Najčešće nuspojave koje su zahtijevale smanjenje doze u bolesnika koji su primali lijek ZEPZELCA s atezolizumabom uključivale su trombocitopeniju (4,1 %), umor* (3,3 %), mučninu (2,1 %) i povraćanje (2,1 %).

* Za objedinjene preporučene pojmove vidjeti fusnotu u Tablici 3.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkom ispitivanju IMforte navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti u Tablici 3.

Učestalost nuspojava temelji se na učestalosti štetnih događaja iz svih uzroka utvrđenoj u 242 bolesnika izložena lurbinektedinu u kombinaciji s atezolizumabom tijekom medijana trajanja liječenja od 4,4 mjeseca u kliničkom ispitivanju IMforte (vidjeti dio 5.1 za informacije o glavnim svojstvima sudionika u ovom kliničkom ispitivanju). Prijavljene su dodatne nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3. Nuspojave koje su doživjeli bolesnici liječeni lijekom ZEPZELCA u kombinaciji s atezolizumabom

Kategorija učestalosti (bilo kojeg stupnja)	Nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava	Bilo kojeg stupnja(%)	≥ 3 . stupnja (%)
Infekcije i infestacije			
Često	upala pluća	5,4	3,3
	infekcija mokraćnog sustava ^a	5,4	0,4
	infekcija	3,3	1,2
	infekcija kože ^b	2,1	0,4
Manje često	sepsa	0,4	0,4
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Vrlo često	anemija	33,9	9,5
	trombocitopenija	27,7	11,2
	neutropenija	25,2	12,4
	leukopenija	12,4	2,9
Često	limfopenija	5,4	2,1
	febrilna neutropenija	1,7	1,7
Manje često	pancitopenija	0,4	0,4
Endokrini poremećaji			
Često	hipotireoza	7,9	0
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Vrlo često	smanjen apetit	18,2	0,8
Često	hipomagnezijemija	5,4	0,4
	hipokalcijemija	4,5	0,8
Vrlo rijetko	sindrom lize tumora ^c	učestalost nepoznata	-
Poremećaji živčanog sustava			
Često	periferna neuropatija ^d	8,3	0,8
	glavobolja	6,6	0
	disgeuzija	2,9	0
Krvožilni poremećaji			
Često	flebitis	7,0	0
	tromboflebitis	4,5	0,4
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja			
Vrlo često	dispneja	10,7	2,5
Često	kašalj	9,9	0
	pneumonitis	4,5	0,8
	produktivni kašalj	4,1	0
Poremećaji probavnog sustava			
Vrlo često	mučnina	37,6	2,9
	proljev	15,7	0,4

Kategorija učestalosti (bilo kojeg stupnja)	Nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava	Bilo kojeg stupnja(%)	≥ 3. stupnja (%)
	povraćanje	14,9	0,8
	konstipacija	12,8	0
Često	bol u abdomenu ^e	9,9	0,4
	dispepsija	4,5	0
	stomatitis	2,5	0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Često	pruritus	7,9	0,4
	osip	5,8	0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Vrlo često	mišićno-koštana bol ^f	15,7	0,8
Često	artralgija	8,3	1,2
Rijetko	rabdomioliza ^c	učestalost nepoznata	-
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Vrlo često	umor ^g	34,3	5,0
Često	edem ^h	6,2	0,4
	pireksija	5,4	0
	periferno oticanje	4,5	0,4
	ekstravazacija ⁱ	3,3	0
	upala sluznice	2,5	0
Pretrage			
Često	povećane transaminaze ^j	9,1	2,9
	povećan kreatinin u krvi	5,4	0
	povećana gama-glutamilttransferaza	3,3	0,8
	povećana kreatin fosfokinaza u krvi	2,1	0,4
	smanjena težina	3,3	0
^a uključujući infekciju mokraćnog sustava, cistitis ^b uključujući infekciju kože, celulitis ^c učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka), prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet (informacije u vezi sa stupnjem nisu dostupne) ^d uključujući hipoesteziju, perifernu neuropatiju, paresteziju, perifernu senzornu neuropatiju ^e uključujući abdominalnu nelagodu, abdominalnu distenziju, bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena ^f uključujući bol u leđima, mišićno-koštanu bol u prsnom košu, mišićno-koštanu bol, mijalgiju, bol u vratu, bol u ekstremitetima ^g uključujući asteniju, umor ^h uključujući edem, periferni edem ⁱ u nekoliko slučajeva prijavljena je nekroza tkiva ^j uključujući povećanu alanin aminotransferazu, povećanu aspartat aminotransferazu, povećane transaminaze			

Opis odabranih nuspojava

Neutropenija

U ispitivanju IMforte, 25,2 % bolesnika doživjelo je neutropeniju (svih stupnjeva), 12,4 % doživjelo je neutropeniju 3./4. stupnja, 1,7 % doživjelo je febrilnu neutropeniju, a 0,4 % sepsu. Medijan vremena do prvog nastupa neutropenije* (svih stupnjeva) iznosio je 10 (raspon: 7 - 29) dana. Medijan trajanja iznosio je 11 (raspon: 1 - 196) dana. Neutropenija* je dovela do smanjenja doze ili privremenog prekida primjene u 1,7 %, odnosno 5,4 % bolesnika. Liječenje je trajno prekinuto u 1,7 % bolesnika.

Hepatotoksičnost

U ispitivanju IMforte, povećanje ALT-a prijavljeno je u 6,6 % bolesnika (2,5 % \geq 3. stupnja), dok je povećanje AST-a prijavljeno u 7,0 % bolesnika (1,2 % \geq 3. stupnja). Medijan vremena do prvog nastupa povećanja ALT-a (svih stupnjeva) iznosio je 7 (raspon: 3 - 22) dana. Medijan trajanja iznosio je 17 (raspon: 7 - 21) dana. Povećanje ALT-a dovelo je do smanjenja doze ili privremenog prekida primjene u po 0,4 % bolesnika. Medijan vremena do prvog nastupa povećanja AST-a (svih stupnjeva) iznosio je 4 (raspon: 3 - 8) dana. Medijan trajanja iznosio je 9 (raspon: 6 - 21) dana. Povećanje AST-a dovelo je do smanjenja doze u 0,8 % bolesnika.

Rabdomioliza

Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize nakon stavljanja lijeka ZEPZELCA u promet. Nisu zabilježeni slučajevi sa smrtnim ishodom.

Ekstravazacija

Prijavljeni su rijetki slučajevi ekstravazacije s lokalnim nadražajem nakon stavljanja lijeka ZEPZELCA u promet. U nekoliko slučajeva prijavljena je nekroza tkiva koja je zahtijevala debridman.

Sindrom lize tumora

Prijavljeni su slučajevi sindroma lize tumora nakon stavljanja lijeka ZEPZELCA u promet.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Ako se sumnja na predoziranje, pažljivo nadzirati bolesnika u pogledu mijelosupresije i jetrenih enzima i prema potrebi uvesti mjere potporne skrbi.

Nema poznatog antidota za predoziranje lurbinectedinom.

Ne očekuje se da će hemodijaliza poboljšati eliminaciju lurbinectedina jer je lurbinectedin u velikoj mjeri vezan za proteine plazme (99 %), a izlučivanje putem bubrega je zanemarivo.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX69

Mehanizam djelovanja

Lurbinectedin inhibira onkogeni proces transkripcije (i) vezivanjem za sekvence DNA bogate citozinom (C) i gvaninom (G), koje se nalaze unutar promotora gena koji kodiraju proteine; (ii) izbacivanjem onkogenih transkripcijskih faktora s njihovih mjesta vezivanja i (iii) zadržavanjem RNA polimeraze II odgovorne za izduživanje i njenom specifičnom razgradnjom mehanizmom ubikvitin/proteasom pri čemu svi ti procesi dovode do zaustavljanja staničnog ciklusa i apoptoze tumorskih stanica.

Lurbinectedin potiskuje ekspresiju upalnih gena i gena povezanih s pokretljivošću pri netoksičnim nanomolarnim koncentracijama *in vitro*, također inhibirajući migraciju i adheziju stanica. Pri većim

koncentracijama, inducira apoptozu u monocitima i makrofagima aktiviranjem kaspaze-8. *In vivo* (mišji modeli), doziranje protiv tumora (0,18 – 0,20 mg/kg) ograničava rast tumora, smanjuje specifične populacije imunskih stanica i smanjuje vaskularnost tumora.

Farmakodinamička svojstva

Srčana elektrofiziologija

Procijenjen je potencijal za produljenje QTc intervala uz lurbinektidin u 39 bolesnika s uznapredovalim rakom. Nisu otkriveni veliki učinci (> 10 ms) na QTc interval pri dozi lurbinektidina od 3,2 mg/m² svakih 21 dan.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prošireni stadij raka pluća malih stanica

Djelotvornost terapije održavanja lijekom ZEPZELCA u kombinaciji s atezolizumabom ispitivana je u 483 bolesnika s ES-SCLC-om liječenim terapijom prve linije u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju IMforte. Sudionici su ispunjavali uvjete za randomizaciju ako su postigli potpuni odgovor (engl. *complete response*, CR), djelimični odgovor (engl. *partial response*, PR) ili stabilnu bolest (engl. *stable disease*, SD) prema Kriterijima za procjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response evaluation criteria in solid tumors*, RECIST) v1.1 na temelju radiografske procjene unutar 28 dana prije randomizacije nakon završetka 4 ciklusa indukcijskog liječenja atezolizumabom, karboplatinom i etopozidom i ako su imali funkcionalni status prema ECOG-u 0 ili 1. Bolesnici koji su ispunjavali uvjete randomizirani su u omjeru 1:1 za primanje terapije održavanja lurbinektidinom s atezolizumabom ili samo atezolizumabom. Osim ako nije bilo kontraindicirano, bolesnicima koji su bili dodijeljeni skupini koja je primala lurbinektidin s atezolizumabom dana je primarna profilaksa G-CSF-om. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s metastazama na SŽS-u, povijesti autoimune bolesti ili primjenom sistemskih imunosupresivnih lijekova unutar 1 tjedna prije uključivanja. Randomizacija je stratificirana prema funkcionalnom statusu prema ECOG-u (0 naspram 1), razini laktat dehidrogenaze (LDH) (\leq GGN naspram $>$ GGN), prisutnosti metastaza na jetri prilikom uključivanja (da naspram ne) i prethodnom primitku profilaktičkog kranijalnog zračenja (da naspram ne).

Bolesnici su randomizirani u jednu od sljedeće dvije skupine liječenja:

- ZEPZELCA u dozi od 3,2 mg/m² intravenski s atezolizumabom u dozi od 1200 mg intravenski svaka 3 tjedna do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti ili
- atezolizumab u dozi od 1200 mg intravenski svaka 3 tjedna do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Primarne mjere ishoda djelotvornosti bile su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) koje je procijenila neovisna ocjenjivačka ustanova (engl. *Independent Review Facility*, IRF) prema Kriterijima za procjenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST) v1.1 u randomiziranoj populaciji. (vidjeti Tablicu 5).

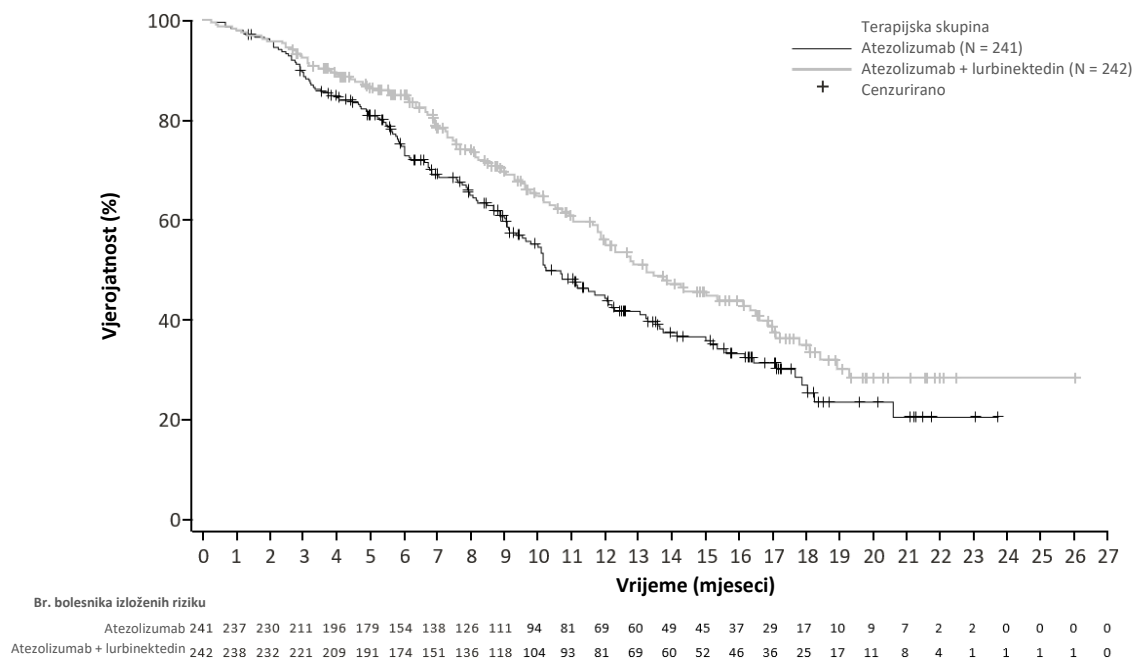
Ukupno su randomizirana 483 bolesnika: 242 u skupinu koja je primala lijek ZEPZELCA s atezolizumabom i 241 u skupinu koja je primala atezolizumab. Medijan dobi iznosio je 66 godina (raspon od 35 do 85 godina, 13 % \geq 75 godina). Većina bolesnika bili su bijelci (81,6%); 12,8 % bili su Azijati, 6,6 % Hispanoamerikanci, a $<$ 1 % crnci ili Afroamerikanci. Većina bolesnika bili su muškarci (62,5 %), a 97,5 % su bili trenutni ili bivši pušači. Početni funkcionalni status prema ECOG-u bio je 0 (42,9 %) ili 1 (57,1 %).

Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 5 i Slikama 1 i 2.

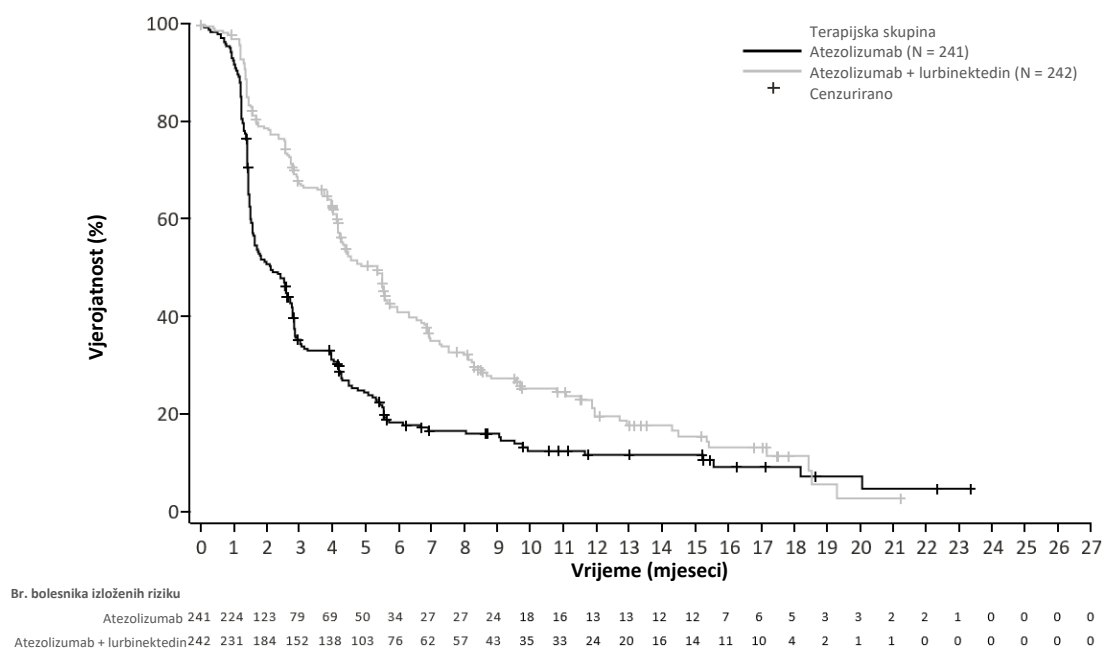
Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja IMforte

	lurbinektedin s atezolizumabom N = 242	atezolizumab N = 241
Ukupno preživljenje¹		
Smrtni slučajevi (%)	113 (46,7 %)	136 (56,4 %)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	13,2 (11,9; 16,4)	10,6 (9,5; 12,2)
Omjer hazarda ² (95 % CI)		0,73 (0,57; 0,95)
p-vrijednost ^{3, 6}		0,0174
Preživljenje bez progresije bolesti^{1, 4, 5}		
Broj događaja (%)	174 (71,9 %)	202 (83,8 %)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	5,4 (4,2; 5,8)	2,1 (1,6; 2,7)
Omjer hazarda ² (95 % CI)		0,54 (0,43; 0,67)
p-vrijednost ^{3, 7}		< 0,0001
Datum prestanka prikupljanja podataka: 29. srpnja 2024.		
¹ Izmjereno od vremena randomizacije		
² Stratificiran prema funkcionalnom statusu prema ECOG-u, razini LDH, prisutnosti metastaza na jetri i prethodnom primitku profilaktičkog kranijalnog zračenja		
³ Na temelju stratificiranog log-rang testa		
⁴ Kako je utvrdio IRF		
⁵ Prema kriterijima RECIST v1.1		
⁶ U usporedbi s dodijeljenom alfa vrijednošću od 0,0313 (dvostranom) za ovu privremenu analizu OS-a.		
⁷ U usporedbi s dodijeljenom alfa vrijednošću od 0,001 (dvostranom) za ovu konačnu analizu PFS-a.		
CI = interval pouzdanosti		

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u ispitivanju IMforte



Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti koje je procijenio IRF u ispitivanju IMforte



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ZEPZELCA u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju SCLC-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon doze lurbinectedina od 3,2 mg/m² primijenjene putem intravenske infuzije u trajanju od 1 sata, geometrijske srednje vrijednosti ukupnog C_{max} i AUC_∞ u plazmi iznosile su 107 µg/l, odnosno 551 µg*h/l. Nije primijećeno nakupljanje lurbinectedina u plazmi nakon ponovljenih primjena svakih 21 dan.

Distribucija

Tipičan volumen distribucije lurbinectedina u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 504 l. Vezivanje na proteine plazme iznosi približno 99 %, kako na albumin tako i na α1-kiseli glikoprotein, s izračunatim omjerom raspodjele između krvi i plazme od 0,68.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja

In vitro ispitivanja na mikrosomima i supersomima ljudske jetre pokazuju da je CYP3A4 glavni CYP enzim odgovoran za jetreni metabolizam lurbinectedina.

Enzimi citokroma P450 (CYP): Lurbinectedin nije inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A4. Lurbinectedin nije induktor CYP1A2 ili CYP3A4. Potencijal lurbinectedina da inducira CYP2B6 nije poznat.

Sustavi prijenosa: Lurbinectedin je supstrat MDR1 (P-gp), ali nije supstrat OATB1P1, OATP1B3, OCT1 ili MATE1. *In vitro*, lurbinectedin je pokazao inhibitorni potencijal prema MDR1, OATP1B1, OATP1B3 i OCT1, međutim, ti se nalazi ne smatraju klinički relevantnima. Lurbinectedin nije inhibitor BCRP-a, BSEP-a, MATE1, OAT1, OAT3 ili OCT2.

Eliminacija

Terminalni poluvijek lurbinektedina je 51 sat. Ukupni klirens lurbinektedina iz plazme iznosi 11 l/h.

Glavni put izlučivanja radioaktivnosti povezane s lurbinektedinom bio je putem fecesa (89 % doze), sa samo tragovima nepromijenjenog lurbinektedina otkrivenim u fecesu (< 0,2 % doze). Izlučivanje putem urina bilo je sporedni put (6 % doze), uglavnom kao nepromijenjeni spoj (1 % doze) i jedan metabolit (do 1 % doze).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika lurbinektedina linearna je u rasponu doza od 0,02 do 6,9 mg/m².

Posebne populacije

Analize populacijske farmakokinetike pokazale su da tjelesna težina (raspon: 39 - 154 kg), dob (raspon: 18 - 85 godina) i spol nemaju klinički značajan utjecaj na sistemsku izloženost lurbinektedinu.

Oštećenje funkcije jetre

Provedeno je posebno ispitivanje za procjenu utjecaja različitih stupnjeva oštećenja funkcije jetre na lurbinektedin u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima. Bolesnici su prema klasifikaciji Radne skupine za disfunkciju organa Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG) klasificirani kao bolesnici s normalnom funkcijom jetre ili blagim (ukupni bilirubin \leq GGN i AST $>$ GGN ili ukupni bilirubin $>$ 1 do \leq 1,5 \times GGN i AST = bilo koja vrijednost), umjerenim (ukupni bilirubin $>$ 1,5 do \leq 3 \times GGN i AST = bilo koja vrijednost) ili teškim (ukupni bilirubin $>$ 3 \times GGN) oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s normalnom funkcijom jetre i blagim oštećenjem funkcije jetre primali su lurbinektedin u dozi od 3,2 mg/m², a bolesnici s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre primali su lurbinektedin u dozi od 1,6 mg/m². Nisu primijećene statistički značajne razlike među kohortama u ukupnoj farmakokinetici lurbinektedina. Statistički značajan viši omjer AUC-a metabolita/ishodišnog spoja (engl. *metabolite/parent ratio*, MPR) za M1 normaliziran prema dozi primijećen je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (omjer: 5,95; 90 % CI: 2,54 – 13,98) i umjerenim oštećenjem funkcije jetre (omjer: 8,65; 90 % CI: 3,94 – 19,01) u usporedbi s bolesnicima s blagim oštećenjem funkcije jetre. Nisu primijećene statistički značajne razlike MPR-a za M4 prema skupinama oštećenja funkcije jetre.

Na temelju farmakokinetičke analize populacije, nije uočena očigledna farmakokinetička razlika u 125 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre koji su primali lurbinektedin u dozi od 3,2 mg/m² svakih 21 dan u usporedbi sa 625 bolesnika s normalnom funkcijom jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena posebna ispitivanja lurbinektedina u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza nije primijećena vidna farmakokinetička razlika u 165 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 60 - 89 ml/min), 73 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 30 - 59 ml/min) i jednog bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 26 ml/min) koji su primali lurbinektedin u dozi od 3,2 mg/m² svakih 21 dan u usporedbi sa 166 bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Farmakokinetička svojstva lurbinektedina u bolesnika s CrCL < 30 ml/min ili bolesnika na dijalizi nisu poznata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikologija

Primarni cilj za toksičnost utvrđenu u nekliničkih vrsta (štakora, pasa i neljudskih primata) bio je obilježen teškom, reverzibilnom i nekumulativnom atrofijom koštane srži, koja je bila povezana s leukopenijom povezanom s dozom, kao i trombocitopenijom i anemijom. Osim toga, životinje koje su primale lurbinektedin doživjele su abnormalnosti jetre (višestruka tamna područja ili otečenu jetru, povećane markere funkcije jetre, oštećenje žučnih kanala s nekrozom i/ili edemom, hepatocelularnu degeneraciju/apoptozu i periportalnu hepatocitnu hipertrofiju). Dodatni nalazi bili su u probavnom sustavu (atrofija sluznice), bubrezima (kortikalna tubularna degeneracija i vakuolizacija), srcu (fokalna, blaga do umjerena degeneracija i/ili nekroza miokarda) i mjestu ubrizgavanja (perivaskularne/vaskularne upalne reakcije). Za većinu ovih promjena uočen je potpuni oporavak nakon prestanka doziranja.

Genotoksičnost

Dobiveni su pozitivni rezultati genotoksičnosti *in vitro* u staničnim linijama sisavaca koji su pokazivali toksičnost povezanu s dozom pri svim ispitivanim koncentracijama (raspon od 48 do 0,188 ng/ml). Za lurbinektedin kao antineoplastično sredstvo koje djeluje na DNA očekuju se pozitivni genotoksični nalazi (vidjeti dio 4.6).

Karcinogeni potencijal

Nije provedeno ispitivanje karcinogenosti lurbinektedina.

Reprodukcija i razvoj

Lurbinektedin je izazvao toksičnost za majku pri jednokratnoj dozi razine najveće podnošljive doze (engl. *maximum tolerated dose*, MTD) od 0,6 mg/m² primijenjenoj 10. dana nakon parenja i tešku embriotoksičnost, što je dovelo do 100 %-tne smrtnosti embrija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
laktatna kiselina
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

ZEPZELCA 2 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

18 mjeseci

ZEPZELCA 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

5 godina

Rekonstituirana i razrijeđena otopina

Kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i u normalnim okolnostima ne smiju biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako rekonstitucija/razrijeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Ako je rekonstitucija/razrijeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima, pripremljeni lijek spreman za primjenu može se čuvati do 24 sata na temperaturi od +2 °C do +8 °C ili +25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrijeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

ZEPZELCA 2 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bočica od 20 ml (od prozirnog stakla tipa I) s čepom (od butilne gume) i aluminijskim prstenom bijele boje, koja sadrži 2 mg lurbinektedina.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

ZEPZELCA 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bočica od 30 ml (od prozirnog stakla tipa I) s čepom (od butilne gume) i aluminijskim prstenom plave boje, koja sadrži 4 mg lurbinektedina.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Moraju se slijediti odgovarajući postupci za pravilno rukovanje citotoksičnim lijekovima i njihovo odlaganje. Trebali ste proći obuku o ispravnim tehnikama rekonstitucije i razrijeđivanja lijeka ZEPZELCA te trebate nositi zaštitnu odjeću, uključujući masku, naočale i rukavice, tijekom rekonstitucije i razrijeđivanja. Ako koža, oči ili sluznice slučajno dođu u kontakt s lijekom moraju se odmah isprati obilnim količinama vode. Ne smijete rukovati ovim lijekom ako ste trudni.

Pripremiti otopinu za infuziju aseptičnom tehnikom na sljedeći način:

- Ubrizgati 8 ml (za jačinu od 4 mg) ili 4 ml (za jačinu od 2 mg) vode za injekcije u bočicu, što daje otopinu koja sadrži 0,5 mg/ml lurbinektedina. Protresti bočicu do potpunog otapanja. Rekonstituirana otopina je bistra, bezbojna ili blago žućkasta otopina, u osnovi bez vidljivih čestica. Vizualno pregledati otopinu radi moguće prisutnosti čestica i promjene boje.
- Izračunati potreban volumen rekonstituirane otopine na sljedeći način:
$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{tjelesna površina (m}^2\text{)} \times \text{pojedinačna doza (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$
- Za primjenu kroz središnji venski pristup, izvući odgovarajuću količinu rekonstituirane otopine iz bočice i dodati u infuzijski spremnik koji sadrži najmanje 100 ml otapala, 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida za infuziju ili 50 mg/ml (5 %) otopine glukoze za infuziju.
- Za primjenu kroz periferni venski pristup, izvući odgovarajuću količinu rekonstituirane otopine iz bočice i dodati u infuzijski spremnik koji sadrži najmanje 250 ml otapala, 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida za infuziju ili 50 mg/ml (5 %) otopine glukoze za infuziju.

Sljedeći materijali kompatibilni su s razrijeđenom otopinom lijeka ZEPZELCA:

- spremnici od poliolefina (polietilena, polipropilena i mješavina)
- infuzijski kompleti od PVC-a (koji ne sadrži DEHP), poliuretana i poliolefina (polietilena, polipropilena i polibutadiena)
- linijski filtri od polietersulfona s veličinama pora od 0,22 mikrona
- ugradbeni sustavi za venski pristup s otvorima od titanija i plastične smole te intravenski kateteri od poliuretana ili silikona.

ZEPZELCA se može primjenjivati sa linijskim filtrom ili bez njega.

Infuzijske linije koje sadrže filtre od najlonskih membrana ne smiju se koristiti kada se rekonstituirana otopina lijeka ZEPZELCA razrijedi 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida za infuziju.

Lurbinektedin je citotoksični lijek. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA ZEPZELCA 2 mg

1. NAZIV LIJEKA

ZEPZELCA 2 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
lurbinektedin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška sadrži 2 mg lurbinektedina.
Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 0,5 mg lurbinektedina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: saharozu, laktatnu kiselinu i natrijev hidroksid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenski nakon rekonstitucije i daljnjeg razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično: rukovati s oprezom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Uvjete čuvanja rekonstituiranih i razrijeđenih otopina pogledajte u uputi o lijeku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2032/001

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA ZEPZELCA 2 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ZEPZELCA 2 mg prašak za koncentrat
lurbinektedin
i.v. nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Citotoksično
PharmaMar, S.A. (logo)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA ZEPZELCA 4 mg

1. NAZIV LIJEKA

ZEPZELCA 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
lurbinektedin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška sadrži 4 mg lurbinektedina.
Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 0,5 mg lurbinektedina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: saharozu, laktatnu kiselinu i natrijev hidroksid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenski nakon rekonstitucije i daljnjeg razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično: rukovati s oprezom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Uvjete čuvanja rekonstituiranih i razrijeđenih otopina pogledajte u uputi o lijeku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2032/002

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA ZEPZELCA 4 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ZEPZELCA 4 mg prašak za koncentrat
lurbinektedin
i.v. nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Citotoksično
PharmaMar, S.A. (logo)

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ZEPZELCA 2 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju ZEPZELCA 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju lurbinektedin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ZEPZELCA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek ZEPZELCA
3. Kako primjenjivati lijek ZEPZELCA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek ZEPZELCA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ZEPZELCA i za što se koristi

ZEPZELCA je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar lurbinektedin.

ZEPZELCA se koristi u odraslih za liječenje vrste karcinoma pluća malih stanica (engl. *small cell lung cancer*, SCLC) koji se proširio unutar pluća ili u druge dijelove tijela (SCLC proširenog stadija). Koristi se uz atezolizumab kao terapija održavanja u odraslih čiji rak nije napredovao nakon terapije atezolizumabom, karboplatinom i etopozidom (drugi lijekovi protiv raka).

Djelatna tvar u lijeku ZEPZELCA, lurbinektedin, djeluje tako što se veže na genetski materijal (DNA) unutar stanica raka. To oštećuje DNA te ometa rast i umnožavanje stanica, što dovodi do smrti stanica raka. Također smanjuje aktivnost određenih imunskih stanica koje pomažu tumorima da rastu.

Zepzelca se može davati u kombinaciji s drugim lijekom protiv raka. Važno je da pročitate i upute o lijeku za druge lijekove protiv raka koje možda primete. Ako imate pitanja o tim lijekovima, obratite se liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek ZEPZELCA

Nemojte primjenjivati lijek ZEPZELCA

- ako ste alergični na lurbinektedin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite lijek ZEPZELCA ako imate probleme s jetrom.

Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što primite lijek ZEPZELCA.

Smanjen broj krvnih stanica

ZEPZELCA može uzrokovati tešku i po život opasnu mijelosupresiju (stanje kod kojeg koštana srž ne može proizvoditi dovoljno krvnih stanica). To može dovesti do febrilne neutropenije (smanjenja broja neutrofila, bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcija, praćeno vrućicom) i smanjenja broja krvnih pločica, komponenti koje pomažu pri zgrušavanju krvi. Vaš liječnik će obaviti krvne pretrage za provjeru Vaše krvne slike prije nego što počnete liječenje lijekom ZEPZELCA i prije svakog ciklusa liječenja.

Obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave znakovi infekcije kao što su:

- vrućica
- zimica
- umor
- bolovi u tijelu
- kašalj

ili znakovi niske razine krvnih pločica kao što su:

- stvaranje modrica
- krvarenje iz desni ili nosa
- krv u mokraći ili stolici
- posjekotine koje dugo krvare.

Problemi s jetrom

ZEPZELCA može uzrokovati povećanje razina jetrenih enzima što može biti znak problema s jetrom. Vaš će liječnik obaviti krvne pretrage za provjeru funkcije Vaše jetre prije i tijekom liječenja lijekom ZEPZELCA.

Teški mišićni problemi (rabdomioliza).

ZEPZELCA može uzrokovati oštećenje mišića, što povećava razinu enzima u krvi koji se zove kreatin fosfokinaza (CPK). Trebate odmah potražiti liječničku pomoć ako osjetite jaku bol u mišićima ili slabost.

Vaš će liječnik obaviti krvnu pretragu za provjeru razina tog enzima prije nego što počnete liječenje lijekom ZEPZELCA i povremeno tijekom liječenja tim lijekom.

Infuzija curi iz vene (ekstravazacija)

Trebate odmah potražiti liječničku pomoć ako primijetite da infuzija lijeka ZEPZELCA curi iz vene dok je primete ili ako u bilo kojem trenutku primijetite crvenilo, oticanje, svrbež ili nelagodu na mjestu primjene infuzije. To može izazvati oštećenje i smrt stanica oko mjesta ubrizgavanja (nekroza tkiva, pogledajte i dio 4), što može zahtijevati operaciju.

Sindrom lize tumora

ZEPZELCA može uzrokovati prebrzu razgradnju stanica raka. Kada se veliki broj stanica razgrađuje odjednom, one otpuštaju u krv tvari koje mogu narušiti normalnu ravnotežu tijela. To može naškoditi bubrezima i može uzrokovati po život opasne probleme kao što su abnormalni srčani ritmovi i epileptični napadaji.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima u dobi od 0 do 18 godina jer nema relevantne primjene lijeka ZEPZELCA u liječenju SCLC-a u ovoj populaciji.

Drugi lijekovi i ZEPZELCA

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinkovitost lijeka ZEPZELCA smanjenjem razine lijeka ZEPZELCA u Vašem tijelu:

- fenitoin, fenobarbital ili karbamazepin (za epileptične napadaje);
- rifampicin, rifapentin i rifabutin (za tuberkulozu);

- gospinu travu (*Hypericum perforatum*, biljni lijek za depresiju i loše raspoloženje).

Sljedeći lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava s lijekom ZEPZELCA jer povećavaju razinu lijeka ZEPZELCA u Vašem tijelu:

- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, flukonazol ili vorikonazol (za gljivične infekcije);
- klaritromicin, eritromicin, telitromicin, ciprofloksacin (za bakterijske infekcije);
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, atazanavir, boceprevir, telaprevir (za infekciju HIV-om);
- aprepitant (lijek koji se koristi za sprječavanje mučnine i povraćanja);
- ciklosporin (lijek koji se koristi za inhibiranje obrambenog sustava tijela);
- verapamil, diltiazem (za hipertenziju);
- fluvoksamin (lijek koji se koristi za liječenje depresije).

Treba izbjegavati primjenu bilo kojeg od ovih lijekova zajedno s lijekom ZEPZELCA, ako je moguće.

Trudnoća, dojenje i plodnost

ZEPZELCA se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

To je zato što su ispitivanja na životinjama pokazala da ZEPZELCA može uzrokovati oštećenje nerođenom djetetu. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Prije početka liječenja lijekom ZEPZELCA morate prestati dojit i ne smijete ponovno početi dojit sve dok Vaš liječnik ne potvrdi da je to sigurno. To je zato što nije poznato prelazi li ZEPZELCA u majčino mlijeko. Stoga se ne može isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, trebat će Vam se obaviti test na trudnoću prije nego što počnete liječenje lijekom ZEPZELCA.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju (kontrolu začeca) tijekom liječenja lijekom ZEPZELCA i 7 mjeseci nakon Vaše posljednje doze.

Ako ste muškarac s partnericom koja bi mogla zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom ZEPZELCA i 4 mjeseca nakon Vaše posljednje doze.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom o prikladnim metodama kontracepcije za Vas i Vašu partnericu.

Lijek ZEPZELCA može utjecati na Vašu sposobnost da imate dijete jer može uzrokovati oštećenje stanica (citotoksičan je) i može uzrokovati promjene u genetskom materijalu (mutagen je). Obratite se svom liječniku za savjet o mogućnostima očuvanja jajnih stanica ili sperme prije nego što primijenite lijek ZEPZELCA.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom liječenja lijekom ZEPZELCA možete se doživjeti umor, omaglicu, vrtoglavicu i mučninu. Nemojte voziti ni koristiti alate ili strojeve ako imate bilo koju od ovih nuspojava.

ZEPZELCA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek ZEPZELCA

Liječenje lijekom ZEPZELCA treba započeti i nadzirati u bolnici ili klinici zdravstveni radnik iskusan u primjeni lijekova protiv raka.

Doza lijeka ZEPZELCA temelji se na površini Vašeg tijela, koja se izračunava prema Vašoj visini i težini. Preporučena doza je 3,2 mg/m² tjelesne površine.

ZEPZELCA se daje u obliku infuzije (kapanjem) u venu tijekom jednog sata. Kako bi se smanjio rizik od istjecanja infuzije iz vene (ekstravazacije) i upale vena koja uzrokuje krvni ugrušak (tromboflebitis), ovaj se lijek treba davati kroz središnju vensku liniju (tanku, savitljivu cjevčicu koja se stavlja u veliku venu, obično u prsnom košu ili vratu, što omogućuje isporuku lijekova izravno u krvotok).

Daje se jednom svakih 21 dan. Vaš će liječnik prije svake doze pažljivo provjeriti Vašu krvnu sliku, funkciju jetre i bubrega i razine željeza. Na temelju rezultata tih pretraga Vaš liječnik može preporučiti odgodu doze kako bi se osiguralo da primete najprikladniju dozu ovog lijeka. Liječenje se može nastaviti dok ne dođe do napredovanja raka bolesnika ili pojave ozbiljnih nuspojava.

Lijek ZEPZELCA treba primijeniti nakon atezolizumaba kada se oba lijeka daju istog dana.

Ako Vam se jave ozbiljne nuspojave, liječenje se može privremeno ili trajno prekinuti.

Dobit ćete drugi lijek kao što su kortikosteroidi i antagonist serotonina prije liječenja lijekom ZEPZELCA kako bi se spriječili osjećaj mučnine i povraćanje. Po potrebi, liječenje ovim lijekovima može se nastaviti nakon liječenja lijekom ZEPZELCA.

Dobit ćete drugi lijek kao što je čimbenik poticanja rasta granulocita (G-CSF) nakon liječenja lijekom ZEPZELCA kako bi se spriječila vrućica povezana s brojem bijelih krvnih stanica nižim od normalnog (neutropenija).

Ako prestanete primati lijek ZEPZELCA

Nemojte prekinuti liječenje ovim lijekom osim ako o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom. To je zato što prekid liječenja može zaustaviti učinak lijeka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako ne razumijete nuspojave u nastavku, trebate zamoliti svog liječnika da Vam ih detaljnije objasni.

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojavi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- otežano disanje (dispneja)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- niske razine bijelih krvnih stanica praćene vrućicom zbog infekcije (febrilna neutropenija).
- curenje infuzije iz vene (ekstravazacija) dok primete lijek, što izaziva crvenilo, oticanje, svrbež i nelagodu na mjestu primjene infuzije.

To može izazvati oštećenje i smrt stanica oko mjesta ubrizgavanja (nekrozu tkiva), što može zahtijevati operaciju. Neki simptomi ili znakovi ekstravazacije ne moraju biti vidljivi do nekoliko sati nakon što dođe do nje. Može doći do stvaranja plikova, ljuštenja i tamnjenja kože preko mjesta primjene infuzije. Može potrajati nekoliko dana prije nego što postane vidljiv puni opseg oštećenja tkiva.

- infekcija pluća (upala pluća) i kašalj.

Manje često (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- trovanje krvi (sepsa).

Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- razgradnja mišića koja često dovodi do oštećenja bubrega (rabdomioliza).
- brzo i masovno uništavanje stanica raka koje u krv oslobađaju tvari koje mogu narušiti normalnu ravnotežu tijela. To može naškoditi bubrezima i uzrokovati po život opasne probleme kao što su poremećeni srčani ritmovi i epileptični napadaji (sindrom lize tumora).

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako dobijete bilo koju od sljedećih nuspojava

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- umor,
- niske razine crvenih krvnih stanica, što može uzrokovati umor i blijedu kožu (anemija),
- niske razine krvnih pločica, što može dovesti do krvarenja i stvaranja modrica (trombocitopenija),
- niske razine neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije (neutropenija),
- niske razine bijelih krvnih stanica (leukocita),
- osjećaj mučnine,
- povraćanje,
- proljev,
- zatvor,
- smanjen apetit,
- bol u mišićima i kostima (mišićno-koštana bol).

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- visoke razine kreatinina u krvi, znak problema s bubrezima,
- povišene razine jetrenih enzima (transaminaza i gama-glutamil transferaze) u krvi, što ukazuje na probleme s funkcijom jetre,
- povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi,
- infekcija dijelova tijela koji prikupljaju i izlučuju urin (infekcija mokraćnog sustava),
- niske razine hormona štitnjače (hipotireoza), što može uzrokovati umor, dobivanje na težini i promjene kože i kose,
- bol u zglobovima (artralgija),
- oštećenje živaca u rukama i nogama koje uzrokuje bol ili utrnulost, peckanje i bockanje (periferna neuropatija),
- niske razine vrste bijelih krvnih stanica koje se nazivaju limfociti (limfopenija),
- niske razine magnezija u krvi (hipomagnezijemija),
- niske razine kalcija u krvi (hipokalcijemija),
- bol u trbuhu (abdomenu),
- glavobolja,
- upala vene (flebitis),
- upala vena koja uzrokuje stvaranje krvnog ugruška i blokiranje jedne vene dovodeći do crvenila, oticanja i boli u zahvaćenom području (tromboflebitis),
- vrućica (pireksija),
- oticanje zbog zadržavanja tekućine (edem),
- periferno oticanje,
- osip,
- svrbež (pruritus),
- infekcija,

- infekcija kože,
- poremećaj okusa (disgeuzija),
- bol ili pečenje u želucu, nadutost, prekomjerno podrigivanje ili mučnina (dispepsija),
- upala sluznice usta (stomatitis),
- kašalj ili produktivni kašalj,
- upala u plućima koja uzrokuje otežano disanje i kašalj (pneumonitis),
- upala sluznice i
- smanjena težina.

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba):

- niske razine svih vrsta krvnih stanica (pancitopenija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek ZEPZELCA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Informacije o čuvanju rekonstituiranih i razrijeđenih otopina uključene su u dio za zdravstvene radnike.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice nakon rekonstitucije ili razrjeđivanja lijeka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične lijekove.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ZEPZELCA sadrži

ZEPZELCA 2 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

- Djelatna tvar je lurbinektedin. Jedna bočica sadrži 2 mg lurbinektedina.
- Druge pomoćne tvari su saharoza, laktatna kiselina i natrijev hidroksid (pogledajte dio 2).

ZEPZELCA 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

- Djelatna tvar je lurbinektedin. Jedna bočica sadrži 4 mg lurbinektedina.
- Druge pomoćne tvari su saharoza, laktatna kiselina i natrijev hidroksid (pogledajte dio 2).

Kako ZEPZELCA izgleda i sadržaj pakiranja

ZEPZELCA je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

ZEPZELCA 2 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Prašak je bijele do bjelkaste boje i dolazi u staklenoj bočici od 20 ml s aluminijskim prstenom bijele boje.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

ZEPZELCA 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Prašak je bijele do bjelkaste boje i dolazi u staklenoj bočici od 30 ml s aluminijskim prstenom plave boje.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Pharma Mar, S.A.

Avda. de los Reyes 1

Polígono Industrial La Mina

28770 Colmenar Viejo (Madrid)

Španjolska

Tel: +34 91 846 60 00

Faks: +34 91 846 60 01

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}>.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za primjenu, pripremu, rukovanje i zbrinjavanje

Moraju se slijediti odgovarajući postupci za pravilno rukovanje citotoksičnim lijekovima i njihovo zbrinjavanje.

Trebali ste proći obuku o ispravnim tehnikama rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka ZEPZELCA i trebate nositi zaštitnu odjeću koja uključuje masku, naočale i rukavice tijekom rekonstitucije i razrjeđivanja. Ako koža, oči ili sluznice slučajno dođu u kontakt s lijekom moraju se odmah isprati obilnim količinama vode. Ne smijete rukovati ovim lijekom ako ste trudni.

Priprema za intravensku infuziju

ZEPZELCA se mora rekonstituirati i dodatno razrijediti prije infuzije (pogledajte i dio 3). Moraju se koristiti odgovarajuće aseptične tehnike.

ZEPZELCA se ne smije davati kao mješavina s drugim lijekovima u istoj infuziji osim otapala. Nisu primijećene inkompatibilnosti između lijeka ZEPZELCA i spremnika od poliolefina (polietilena, polipropilena i mješavina), infuzijskih kompleta od PVC-a (koji ne sadrži DEHP), poliuretana i poliolefina (polietilena, polipropilena i polibutadiena), linijskih filtara od polietersulfona s veličinama pora od 0,22 mikrona i ugradbenih sustava za venski pristup s otvorima od titanija i plastične smole te intravenskih katetera od poliuretana ili silikona.

Ne smiju se koristiti infuzijske linije koje sadrže filtre od najlonskih membrana kada se rekonstituirana otopina lijeka ZEPZELCA razrjeđuje 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida za infuziju.

Upute za rekonstituciju

Ubrizgati 8 ml (za jačinu od 4 mg) ili 4 ml (za jačinu od 2 mg) vode za injekcije u bočicu.

Za ubrizgavanje ispravne količine vode za injekcije u bočicu koristi se štrcaljka. Protresti bočicu do potpunog otapanja. Rekonstituirana otopina rezultira bistro, bezbojnom ili blago žućkastom otopinom, u osnovi bez vidljivih čestica.

Ova rekonstituirana otopina sadrži 0,5 mg/ml lurbinektedina što zahtijeva dodatno razrjeđivanje. Namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Upute za razrjeđivanje

Izračunati potreban volumen na sljedeći način:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{površina tijela (m}^2\text{)} \times \text{pojedinačna doza (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Izvući odgovarajuću količinu rekonstituirane otopine iz bočice.

Ako će se intravenska primjena vršiti putem središnjeg venskog pristupa, dodati rekonstituiranu otopinu u infuzijsku vrećicu koja sadrži najmanje 100 ml otapala (9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida za infuziju ili 50 mg/ml (5 %) otopine glukoze za infuziju).

Ako središnji venski pristup nije moguć i mora se koristiti periferni venski pristup, dodati rekonstituiranu otopinu u infuzijsku vrećicu koja sadrži najmanje 250 ml otapala (9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida za infuziju ili 50 mg/ml (5 %) otopine glukoze za infuziju).

Prije intravenske primjene vizualno pregledati ima li u parenteralnoj otopini čestica. Nakon što se infuzija pripremi, treba je odmah primijeniti.

Stabilnost pripremljene otopine

Kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i u normalnim okolnostima ne smiju biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se rekonstitucija/razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Ako je rekonstitucija/razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima, pripremljeni lijek spreman za primjenu može se čuvati do 24 sata na temperaturi od +2 °C do +8 °C ili +25 °C.

Odlaganje u otpad

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične lijekove.