

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZEPZELCA 2 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
ZEPZELCA 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

ZEPZELCA 2 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2 mg lurbinektedint tartalmaz injekciós üvegenként

ZEPZELCA 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

4 mg lurbinektedint tartalmaz injekciós üvegenként

Az elkészített oldat 0,5 mg lurbinektedint tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér–törtfehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A ZEPZELCA atezolizumabbal kombinálva olyan kiterjedt stádiumú kissejtes tüdőrákban (ES-SCLC) szenvedő felnőtt betegek fenntartó kezelésére javallott, akiknek betegsége nem progrediált az atezolizumabbal, karboplatinval és etopoziddal végzett első vonalbeli indukciós kezelés után.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A ZEPZELCA terápiát a daganatellenes készítmények alkalmazásában jártas egészségügyi szakembereknek kell elkezdniük és felügyelniük.

Adagolás

A lurbinektedin ajánlott dózisa 21 naponta 3,2 mg/m² a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig, amikor atezolizumabbal együtt alkalmazzák.

Ha a lurbinektedint ugyanazon a napon adják be, akkor először az atezolizumabot kell beadni (lásd 5.1 pont).

Az atezolizumab javasolt intravénás vagy szubkután dóziséval, valamint a toxicitás miatti dózismódosítással kapcsolatos ajánlásokkal kapcsolatban olvassa el azok alkalmazási előírását.

A ZEPZELCA-kezelést csak akkor kezdje el, ha az abszolút neutrofilszám (ANC) legalább $1,5 \times 10^9/l$, és a vérlemezkesszám legalább $100 \times 10^9/l$.

A kezelés folytatása és a kezelés halasztása

További kezelési ciklusokat (azaz 2. ciklust vagy azt követő ciklust) adnak be 21 naponta, ha a beteg megfelel a fent felsorolt összes kezelésfolytatási kritériumnak (lásd még a 2. táblázatot a ZEPZELCA nemkívánatos reakciók miatti dózismódosítási kritériumaival kapcsolatban).

Ha a beteg nem felel meg a kezelés folytatására vonatkozó követelményeknek az 1. ciklus utáni bármely ciklus 1. napján, akkor a kezelést a megfelelő felépülésig, a kezelés esedékességi dátumát követő legfeljebb 21 napig felfüggesztik. Ha 21 napos halasztás után nem áll helyre a gyógyulás, a kezelést le kell állítani.

Abban az esetben, ha az atezolizumabot immunrendszerrel összefüggő súlyos mellékhatás miatt leállítják, a lurbinectedin-kezelés önmagában is folytatható az aktuális dózissal. Ha az atezolizumab abbahagyása ellenére is újra jelentkezik az immuntotoxicitás, akkor a lurbinectedin-kezelést is abba kell hagyni.

Infúzió előtti gyógyszerek

Antiemetikus profilaxis céljából a következő infúzió előtti gyógyszereket kell alkalmazni:

- Kortikoszteroidok (8 mg intravénás dexametazon vagy azzal egyenértékű)
- Szerotonin antagonisták (8 mg intravénás ondanszetron vagy azzal egyenértékű)

Infúzió utáni gyógyszerek

A súlyos neutropénia / lázas neutropénia kockázatának csökkentése érdekében elsődleges profilaxis javasolt granulocita-kolónia-stimuláló faktorral (G-CSF).

Ha szükséges, a posztmedikáció magában foglalhat hosszabb antiemetikus kezelés 2 napig történő alkalmazását:

- kortikoszteroidok (4 mg orális dexametazon vagy azzal egyenértékű), vagy
- szerotonin antagonisták (orális ondanszetron 8 mg vagy azzal egyenértékű) vagy
- metoklopramid (intravénásan vagy orálisan 10 mg vagy azzal egyenértékű 8 óránként)

Dózismódosítás nemkívánatos reakciók esetén

A mellékhatások esetén ajánlott dóziscsökkentéseket az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: a ZEPZELCA dóziscsökkentése nemkívánatos reakciók esetén

Ajánlott kezdő dózis	1. dóziscsökkentés	2. dóziscsökkentés	3. dóziscsökkentés
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Leállítás
1,6 mg/m ² *	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Leállítás

*A dóziscsökkentési ütemterv az 50%-os csökkentett dózissra vonatkozik (azaz 1,6 mg/m²), amelyet közepes fokú májkárosodás esetén vagy erős vagy közepesen erős CYP3A-gátlókkal együtt alkalmaznak.

A mellékhatások esetén ajánlott dózismódosításokat a 2. táblázat ismerteti.

2. táblázat: A ZEPZELCA dózismódosítási kritériumai a nemkívánatos reakciók esetén

Nemkívánatos reakció	Súlyosság ^a	Dózismódosítás
Neutropénia ^b (lásd 4.4 pont)	4. fokozat VAGY bármilyen fokú lázas neutropénia VAGY bármilyen fokú fertőzéssel/szepszissel jár	- A ZEPZELCA-t a ≤ 1-es fokozatig, valamint a kapcsolódó láz/fertőzés/szepszis megszűnéséig függessze fel, - ÉS - A ZEPZELCA folytatása csökkentett dózisban^b
Trombocitopénia (lásd 4.4 pont)	3-as fokozat vérzéssel VAGY 4. fokozat	- Hagyja abba a ZEPZELCA alkalmazását, amíg a trombocitaszám $\geq 100 \times 10^9/l$ nem lesz, - ÉS - ZEPZELCA folytatása csökkentett dózisban
Hepatotoxicitás (lásd 4.4 pont) és egyéb mellékhatások	2. fokozat	- A ZEPZELCA-t függessze fel ≤ 1-es fokozatig (a GOT és GPT esetében ≤ 3 ULN-ig), - ÉS - Folytassa a ZEPZELCA-kezelést azonos dózisban
	≥ 3 . fokozat	- A ZEPZELCA-t függessze fel ≤ 1-es fokozatig (a GOT és GPT esetében ≤ 3 ULN-ig), - ÉS - ZEPZELCA folytatása csökkentett dózisban
Rhabdomyolysis	2. fokozat	- A ZEPZELCA-t függessze fel ≤ 1-es fokozatig, - ÉS - Folytassa a ZEPZELCA-kezelést azonos dózisban
	≥ 3 . fokozat	A ZEPZELCA végleges leállítása
Nem hematológiai toxicitás	2. fokozat	- A ZEPZELCA-t a ≤ 1. fokozatig kell felfüggeszteni, - ÉS - Folytassa a ZEPZELCA-kezelést azonos dózisban
	≥ 3 . fokozat	- A ZEPZELCA-t függessze fel ≤ 1-es fokozatig, - ÉS - ZEPZELCA folytatása csökkentett dózisban
Tumorlízis-szindróma	2. fokozat	- A ZEPZELCA-t függessze fel ≤ 1-es fokozatig, - ÉS - Folytassa a ZEPZELCA-kezelést azonos dózisban
	≥ 3 . fokozat	A ZEPZELCA végleges leállítása

Minden olyan mellékhatás, amely gyakori vagy elhúzódó (> 2 hét) dóziskésleltetést igényel	-	Csökkentse a ZEPZELCA dózisát, vagy hagyja abba
---	---	---

^aNemzeti Rákkutató Intézet Nemkívánatos események közös terminológiai kritériumai (NCI CTCAE) 5.0. verzió.

^b Az izolált 4-es fokozatú neutropéniában (500 sejt/mm³ alatti neutropénia szám) szenvedő betegek, akik nem kaptak G-CSF-et elsődleges profilaxisként, G-CSF profilaxisban részesülhetnek, ahelyett, hogy lurbinektedin dóziscsökkentéssel esnek át.

Dózismódosítás erős vagy közepesen erős CYP3A-gátlókkal történő egyidejű alkalmazás esetén

Kerülni kell a lurbinektedin egyidejű alkalmazását erős vagy közepesen erős CYP3A-gátlókkal. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a lurbinektedin dózisát a jóváhagyott dózis 50%-ával kell csökkenteni (lásd 4.5 pont). A csökkentett kezdeti dózissal járó mellékhatások esetén legfeljebb két további, egyenként 20%-kal történő dóziscsökkentés megengedett (lásd az 1. táblázatot a 4.2 pontban).

Különleges betegcsoportok

Idősek

≥ 65 éves betegeknél nincs szükség dózismódosításra.

Vesekárosodás

Enyhe (CrCL 60–89 ml/perc) vagy közepes fokú (CrCL 30–59 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt a dózis módosítása.

A lurbinektedint nem értékelték elegendő számú, súlyos vesekárosodásban (CrCL < 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegnél a kockázat becsléséhez; ezért ezeknél a betegeknél nem adható (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Az emelkedett GOT vagy GPT (GOT vagy GPT > 3 × ULN) értékkel rendelkező betegeket a korlátozottan rendelkezésre álló klinikai tapasztalatok alapján nem ajánlott lurbinekteddinnel kezelni.

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubin ≤ ULN és GOT > ULN, vagy összbilirubin 1 és ≤ 1,5 × ULN, illetve bármely GOT értéknél) nem javasolt a dózis módosítása.

Közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubin > 1,5 – ≤ 3 × ULN és bármely GOT) a ZEPZELCA javasolt dózisa 1,6 mg/m² intravénás infúzióban 60 perc alatt beadva 21 naponta a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig (lásd 5.2 pont). A közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeket monitorozni kell a fokozott mellékhatások szempontjából. A csökkentett kezdeti dózissal járó mellékhatások esetén legfeljebb két további, egyenként 20%-kal történő dóziscsökkentés megengedett (lásd az 1. táblázatot a 4.2 pontban).

A ZEPZELCA súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazását (összbilirubin > 3 × ULN) kerülni kell. Ha a ZEPZELCA alkalmazása nem kerülhető el, akkor az ajánlott dózis 1,6 mg/m² intravénás infúzióban 60 perc alatt beadva 21 naponta a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig (lásd 5.2 pont). A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket monitorozni kell a fokozott mellékhatások szempontjából. A csökkentett kezdeti dózissal járó mellékhatások esetén legfeljebb két további, egyenként 20%-kal történő dóziscsökkentés megengedett (lásd az 1. táblázatot a 4.2 pontban).

Gyermekek és serdülők

A ZEPZELCA-nak az SCLC kezelésében gyermekeknél és serdülőknél nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A ZEPZELCA kizárólag intravénásan alkalmazható. Intravénás infúzióban kell beadni egy óra alatt.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

A ZEPZELCA-t az alkalmazás előtt fel kell oldani, majd tovább kell hígítani.

Az extravazáció (lásd 4.4 pont) és a thrombophlebitis kockázatának csökkentése érdekében mérlegelni kell centrális vénás katéter alkalmazását, különösen korlátozott vénás hozzáféréssel rendelkező betegeknél.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A hatóanyaggal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.
- Szoptatás (lásd a 4.6 pontot).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mieloszüpresszió

A ZEPZELCA súlyos és életveszélyes mieloszüpressziót okozhat, beleértve a lázas neutropéniát és a szepszist.

A ZEPZELCA nem adható olyan betegeknél, akiknél a kiindulási neutrofilszám kevesebb mint $1,5 \times 10^9/l$, és a trombocitaszám kevesebb mint $100 \times 10^9/l$.

A teljes vérképet, beleértve a differenciált fehérvérsejtszámot és vérlemezkesszámot, a kiinduláskor és minden ciklus előtt ellenőrizni kell. Dózismódosításokra lehet szükség (lásd a 4.2 pontban a 2. táblázatot).

500/mm³ alatti neutrofilszám vagy fertőzéssel/szepszissel összefüggő normálérték alsó határa alatti érték esetén a G-CSF alkalmazása javasolt.

Hepatotoxicitás

A ZEPZELCA esetében GPT és GOT emelkedéseket jelentettek (lásd 4.8 pont).

A májteszteket, beleértve a GPT-t, GOT-t és bilirubint, monitorozni kell a ZEPZELCA elkezdése előtt, és a kezelés során rendszeresen, ha klinikailag indokolt. Dózismódosításokra lehet szükség (lásd a 4.2 pontban a 1. táblázatot).

Szövetnekrózist eredményező extravazáció

Előfordulhat a ZEPZELCA bőr- és lágyszöveti sérüléssel járó extravazációja, beleértve a sebtisztítást igénylő nekrózist is (lásd 4.8 pont).

Az extravazáció kockázatának csökkentése érdekében mérlegelni kell centrális vénás katéter használatát, különösen korlátozott vénás hozzáféréssel rendelkező betegeknél. A ZEPZELCA infúzió beadása alatt a betegeknél figyelni kell az extravazáció jeleit és tüneteit.

Ha extravazáció fordul elő, az infúziót azonnal abba kell hagyni, az infúziós katétert ki kell venni, és a beteget monitorozni kell a szövethalás jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. Az extravazációt követően kialakuló nekrosisig eltelt idő változhat. Az extravazáció jeleinek és tüneteinek kezelése érdekében szükség szerint támogató ellátást kell biztosítani, és megfelelő szakorvossal kell konzultálni. A további infúziókhoz olyan beadási helyet kell választani, amelyet nem befolyásolt az extravazáció.

Rhabdomyolysis

ZEPZELCA-val kezelt betegeknél rhabdomyolysissről számoltak be (lásd 4.8 pont).

A kreatin-foszfokinázt (CPK) monitorozni kell a ZEPZELCA elkezdése előtt, és a kezelés során rendszeresen, ha klinikailag indokolt.

Ha rhabdomyolysis fordul elő, azonnal meg kell kezdeni a szupportív intézkedéseket, mint például a parenterális hidratálást, a vizelet lúgosítását és a dialízist, a javallatok szerint. A súlyosság alapján a ZEPZELCA-kezelést fel kell függeszteni, vagy a dózist csökkenteni kell (lásd a 4.2 pontban a 2. táblázatot).

Körültekintően kell eljárni, ha a rhabdomyolysissel ismertén kapcsolatba hozható gyógyszereket (pl. sztatínokat) lurbinektedinnel együtt alkalmazzák, mivel a rhabdomyolysis kockázata fokozódhat.

Tumorlízis-szindróma (TLS)

Az esetleg halálos kimenetelű tumorlízis-szindróma (TLS) nagyon ritka eseteiről számoltak be ZEPZELCA-kezelésnél. Az egészségügyi szakembereknek azt tanácsoljuk, hogy gondosan monitorozzák a betegeket a TLS szempontjából, különösen azokat, akiknél nagy a tumorterhelés. A legfontosabb óvintézkedések közé tartozik a kiszáradás megelőzése és az elektrolit-egyensúly felborulásának kezelése. Ha TLS alakul ki, akkor az azonnal kezelendő, valamint a kezelés megszakításának vagy abbahagyásának potenciális szükségessége mérlegelendő (lásd 4.2 pont).

Erős CYP3A-induktorokkal való egyidejű alkalmazás

Kerülni kell az erős CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazását (lásd 4.5 pont).

Embrionális-magzati toxicitás

A lurbinektedin terhes nőknek adva magzati károsodást okozhat. Fogamzóképes nőknél a kezelés megkezdése előtt terhességi teszt javasolt.

A fogamzóképes nőbetegeknek nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó dózis után még 7 hónapig.

Fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfi betegeknek óvszert kell használniuk a kezelés alatt és az utolsó dózis után még 4 hónapig. A fogamzóképes női partnereknek ugyanebben az időszakban nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd 4.6 és 5.3 pont).

Betegségsspecifikus óvintézkedések – SCLC

Azokat a betegeket, akiknél az ECOG teljesítménystatusz ≥ 2 ; központi idegrendszeri (CNS) metasztázisok, autoimmun betegség a kórtörténetben vagy szisztémás immunszuppresszív gyógyszerek adása a bevonást megelőző 1 héten belül, kizárták az SCLC pivotális vizsgálatából (lásd 5.1 pont). Az adatok hiányában az atezolizumabbal kombinált lurbinektedint körültekintően kell alkalmazni ezekben a populációkban, miután egyéni alapon gondosan mérlegelték a potenciális előnyt/kockázatot.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az erős vagy közepesen erős CYP3A-gátlók hatása a lurbinektedinre

Az itraconazollal (egy erős CYP3A4-gátló) végzett, erre a célra irányuló gyógyszerkölsönhatási vizsgálatban (n=8) a teljes lurbinektedin szisztémás expozíciója körülbelül 2,7-szeresére ($AUC_{0-\infty}$) emelkedett, és a teljes plazma clearance 63%-kal csökkent, amikor a lurbinektedint itraconazollal egyidejűleg adták (a teljes napi dózis 200 mg volt 12 napon át, 4 nappal a lurbinektedin beadása előtt, legfeljebb 8 nappal azt követően).

Kerülni kell a ZEPZELCA egyidejű alkalmazását erős vagy közepesen erős CYP3A-gátlókkal. Ha erős CYP3A-gátlókkal (pl. ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, lopinavir, ritonavir, szakvinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, boceprevir, telaprevir) vagy közepesen erős CYP3A-gátlókkal (pl. aprepitant, ciprofloxacin, eritromicin, ciklosporin, flukonazol, diltiazem, verapamil) történő egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a ZEPZELCA dózisát a jóváhagyott dózis 50%-ával kell csökkenteni (lásd 4.2 pont). A csökkentett kezdeti dózissal járó mellékhatások esetén legfeljebb két további, egyenként 20%-kal történő dóziscsökkentés megengedett (lásd az 1. táblázatot a 4.2 pontban).

Az erős CYP3A-induktorok hatása a lurbinektedinre

Egy boszentánnal (közepesen erős CYP3A4-induktor), erre a célra végzett gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatban (n=8) a teljes lurbinektedin szisztémás expozíciója körülbelül 20%-kal csökkent ($AUC_{0-\infty}$), és a teljes plazma clearance 25%-kal emelkedett, amikor a lurbinektedint egyidejűleg adták boszentánnal (125 mg naponta kétszer 5 napon át). Ezért ezeknek a változásoknak a nagysága kizárja a közepesen erős CYP3A4-induktorok (pl. bozentán, cenobamát, dabrafenib, efavirenz, etravirin, lorlatinib, pexidartinib, fenobarbitál, primidon, szotorazib) együttes alkalmazásának klinikailag releváns hatását a lurbinektedin expozícióra, és nincs szükség dózismódosításra.

Kerülni kell az erős CYP3A-induktorok (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) és a ZEPZELCA egyidejű alkalmazását. Fontolja meg a kisebb CYP3A indukcióval rendelkező alternatív gyógyszerek alkalmazását (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A lurbinektedin-kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes nőknél terhességi teszt ajánlott.

A fogamzóképes nőknek nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó dózis után még 7 hónapig.

Fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfi betegeknek óvszert kell használniuk a kezelés alatt és az utolsó dózis után még 4 hónapig. A fogamzóképes női partnereknek nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk ugyanebben az időszakban (lásd 4.4 és 5.3 pont).

Terhesség

A lurbinektedin terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Állatokkal végzett vizsgálatok erős embrionális-magzati toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

A lurbinektedin nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a terhes nő klinikai állapota szükségessé teszi a lurbinektedin alkalmazását.

A fogamzóképes terhes vagy nem terhes nőt tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatokról. Ha a ZEPZELCA-t terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg teherbe esik a ZEPZELCA alkalmazása alatt, akkor tájékoztatni kell a beteget a magzatot érintő lehetséges kockázatról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a lurbinektedin/metabolitok kiválasztódnak-e az anyatejbe.

A szoptatott gyermek vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni.

A lurbinektedin alkalmazása ellenjavallt a szoptatás időszakában.

Termékenység

Bár nem végeztek specifikus vizsgálatokat a lurbinektedinnel való kezelés alatt a termékenység felmérésére, és toxicitási vizsgálatokban nem figyeltek meg a reproduktív szervek toxicitására utaló egyértelmű jeleket, a vegyület (citotoxikus és mutagén) természete miatt valószínűleg befolyásolja a reproduktív kapacitást.

A kezelés előtt tanácsot kell kérni a petesejtek vagy a sperma konzerválására vonatkozóan, mivel fennáll a lurbinektedin-kezelés következtében kialakuló irreverzibilis terméketlenség lehetősége. Genetikai tanácsadás is ajánlott azon betegek számára, akik a kezelés után szeretnének gyermeket.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A ZEPZELCA közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A fáradékonyságot, szédülést, vertigót és hányingert tapasztaló betegeknek azt kell tanácsolni, hogy ne vezessenek és ne kezeljenek gépeket, amíg a tünetek el nem múlnak (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások a hányinger (37,6%), a kimerültség* (34,3%), az anémia (33,9%), a trombocitopénia (27,7%) és a neutropénia (25,2%) voltak.

A leggyakoribb 3/4-es fokozatú mellékhatások a neutropénia (12,4%), a trombocitopénia (11,2%), az anémia (9,5%) és a kimerültség* (5,0%) voltak.

Súlyos mellékhatások a ZEPZELCA-t atezolizumabbal együtt kapó betegek 34,3%-ánál fordultak elő. A leggyakoribb súlyos mellékhatások a trombocitopénia (2,9%), a tüdőgyulladás (3,7%), a légúti fertőzés (2,5%) és a nehézlégzés (2,1%) voltak. Halálos mellékhatások a ZEPZELCA-t atezolizumabbal együtt kapó betegek 5%-ánál fordultak elő, a legtöbb esetben tüdőgyulladás és más tüdőfertőzések miatt.

A ZEPZELCA-kezelést véglegesen leállították mellékhatások miatt azon betegek 5,8%-ánál, akik az atezolizumabbal kombinált ZEPZELCA-kezelést kapták. A ZEPZELCA végleges abbahagyását igénylő leggyakoribb mellékhatás a neutropénia volt (1,7%).

Az atezolizumabbal együtt adott ZEPZELCA-kezelést kapó betegeknél a ZEPZELCA-kezelés megszakításához vezető mellékhatások a betegek 28,9%-ánál fordultak elő; a megszakításhoz vezető

leggyakoribb mellékhatások a neutropénia (5,4%), az anémia (5,0%), a kimerültség* (4,6%) és a trombocitopénia (3,3%) voltak.

A ZEPZELCA-t atezolizumabbal együtt kapó betegeknek fellépő nemkívánatos reakció miatti ZEPZELCA dóziscsökkentés a betegek 16,1%-ánál fordult elő. A ZEPZELCA-t atezolizumabbal együtt kapó betegeknek dóziscsökkentést igénylő leggyakoribb mellékhatások a trombocitopénia (4,1%), a kimerültség* (3,3%), a hányinger (2,1%) és a hányás (2,1%) voltak.

*Az egyesített preferált kifejezéseket lásd a 3. táblázat lábjegyzetében.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az IMforte klinikai vizsgálatban jelentett mellékhatások a MedDRA szervrendszer osztály és gyakoriság szerint vannak felsorolva a 3. táblázatban.

A mellékhatások gyakorisága az IMforte klinikai vizsgálatban 242, atezolizumabbal kombinált lurbinektedint kapó betegnél azonosított, bármilyen okból bekövetkező nemkívánatos események gyakoriságán alapul, a kezelés 4,4 hónapos medián időtartama alatt (a klinikai vizsgálat résztvevőinek fő jellemzőivel kapcsolatos információkért lásd 5.1 pont). A forgalomba hozatalt követően további mellékhatásokat jelentettek.

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); „nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)”. Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyosságú sorrendben jelennek meg.

3. táblázat: Az atezolizumabbal kombinált ZEPZELCA-val kezelt betegeknek tapasztalt mellékhatások

Gyakorisági kategória (bármilyen fokozat)	Nemkívánatos reakció szervrendszeri osztály szerint	Bármilyen fokozat (%)	≥ 3 . fokozat (%)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések			
Gyakori	Pneumónia	5,4	3,3
	Húgyúti fertőzés ^a	5,4	0,4
	Fertőzés	3,3	1,2
	Bőrfertőzés ^b	2,1	0,4
Nem gyakori	Szepszis	0,4	0,4
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Anémia	33,9	9,5
	Trombocitopénia	27,7	11,2
	Neutropénia	25,2	12,4
	Leukopénia	12,4	2,9
Gyakori	Limfopénia	5,4	2,1
	Lázás neutropénia	1,7	1,7
Nem gyakori	Pancitopénia	0,4	0,4
Endokrin betegségek és tünetek			
Gyakori	Hipotireózis	7,9	0
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Csökkent étvágy	18,2	0,8
Gyakori	Hipomagnezémia	5,4	0,4
	Hipokalcémia	4,5	0,8
Nagyon ritka	Tumorlízis szindróma ^c	nem ismert	-
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Gyakori	Perifériás neuropátia ^d	8,3	0,8
	Fejfájás	6,6	0
	Diszgeuzia	2,9	0
Érbetegségek és tünetek			

Gyakorisági kategória (bármilyen fokozat)	Nemkívánatos reakció szervrendszeri osztály szerint	Bármilyen fokozat (%)	≥ 3. fokozat (%)
Gyakori	Phlebitis	7,0	0
	Thrombophlebitis	4,5	0,4
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Diszpnoé	10,7	2,5
Gyakori	Köhögés	9,9	0
	Pneumonitisz	4,5	0,8
	Produktív köhögés	4,1	0
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Hányinger	37,6	2,9
	Hasmenés	15,7	0,4
	Hányás	14,9	0,8
	Székrekedés	12,8	0
Gyakori	Hasi fájdalom ^e	9,9	0,4
	Diszpepszia	4,5	0
	Szomatitisz	2,5	0
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Gyakori	Pruritusz	7,9	0,4
	Kiütés	5,8	0
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori	Csont- és izomrendszeri fájdalom ^f	15,7	0,8
Gyakori	Artralgia	8,3	1,2
Ritka	Rabdomiolízis ^c	nem ismert	-
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Nagyon gyakori	Kimerültség ^g	34,3	5,0
Gyakori	Ödéma ^h	6,2	0,4
	Pirexia	5,4	0
	Perifériás duzzanat	4,5	0,4
	Extravazáció ⁱ	3,3	0
	Nyálkahártya-gyulladás	2,5	0
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Gyakori	Emelkedett transzaminázszint ^j	9,1	2,9
	Emelkedett kreatininszint a vérben	5,4	0
	Emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint	3,3	0,8
	Emelkedett kreatin-foszfokináz-vérszint	2,1	0,4
	Testtömegcsökkenés	3,3	0

^a beleértve a húgyúti fertőzést, cisztitist
^b beleértve a bőrfertőzést, cellulitist.
^c nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg), forgalombahozatal után jelentve (besorolással kapcsolatos információ nem áll rendelkezésre)
^d beleértve a hipoesztéziát, perifériás neuropátiát, paresztéziát, perifériás szenzoros neuropátiát.
^e beleértve a hasi diszkomfortérzést, hasi puffadást, hasi fájdalmat, felső hasi fájdalmat.
^f ezen belül hátfájás, csont- és izomrendszeri mellkasi fájdalom, csont- és izomrendszeri fájdalom, izomfájdalom, nyaki fájdalom, végtagfájdalom.
^g beleértve az aszténiát, a kimerültséget.
^h beleértve az ödémát, a perifériás ödémát.
ⁱ néhány esetben szövetelhalásról számoltak be.
^j beleértve a glutamát-piruvát-transzamináz, a glutamát-oxálacetát-transzamináz és a transzaminázok szintjének növekedését.

A kiválasztott mellékhatás leírása

Neutropénia

Az IMforte vizsgálatban a betegek 25,2%-ánál fordult elő neutropénia (összes fokozat), 12,4%-ánál fordult elő 3/4-es fokozatú neutropénia, 1,7%-ánál lázas neutropénia és 0,4%-nál szepszis. A neutropénia első jelentkezéséig eltelt medián idő* (összes fokozat) 10 (tartomány: 7–29) nap volt. A medián időtartam 11 (tartomány: 1–196) nap volt. A neutropénia* a betegek 1,7%-ánál eredményezett dóziscsökkentést, illetve 5,4%-ánál kezelésmegszakítást. A kezelést a betegek 1,7%-ánál véglegesen leállították.

Hepatotoxicitás

Az IMforte vizsgálatban a GPT emelkedését a betegek 6,6%-ánál jelentették (2,5% $\geq$ 3-as fokozat), míg a GOT emelkedését a betegek 7,0%-ánál (1,2% $\geq$ 3-as fokozat) jelentették. A GPT emelkedés első jelentkezéséig eltelt medián idő (összes fokozat) 7 (tartomány: 3–22) nap volt. A medián időtartam 17 (tartomány: 7–21) nap volt. A GPT emelkedés a betegek 0,4%-ánál vezetett dóziscsökkentéshez és 0,4%-ánál a kezelés megszakításához. A GOT első jelentkezéséig eltelt medián idő (minden fokozat) 4 (tartomány: 3–8) nap volt. A medián időtartam 9 (tartomány: 6–21) nap volt. A GOT emelkedése a betegek 0,8%-ánál eredményezett dóziscsökkentést.

Rhabdomyolysis

Rhabdomyolysis eseteiről számoltak be a ZEPZELCA forgalomba hozatal utáni alkalmazásával kapcsolatban. Nem jelentettek halálos kimenetelű eseteket.

Extravazáció

A ZEPZELCA forgalomba hozatal utáni alkalmazása során nem gyakori gyakorisággal jelentettek helyi irritációval járó extravazációt. Néhány esetben feltisztítást igénylő szövetelhalást jelentettek.

Tumorlízis-szindróma

A ZEPZELCA forgalomba hozatal utáni alkalmazása során tumorlízis-szindróma eseteiről számoltak be.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás gyanúja esetén gondosan monitorozza a beteget a mieloszuppresszió és májenzimek tekintetében, és szükség szerint alkalmazzon támogató intézkedéseket.

Lurbinektedin-túlادagolásra nincs ismert antidotum.

A hemodialízis várhatóan nem fokozza a lurbinektedin eliminációját, mivel a lurbinektedin erősen kötődik a plazmafehérjékhez (99%), és a vesekiválasztás elhanyagolható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb cytostaticumok, ATC kód: L01XX69

Hatásmechanizmus

A lurbinektedin gátolja az onkogén transzkripció folyamatot: (i) a fehérjekódoló gének promótereiben található CG-ben gazdag DNS szekvenciákhoz kötődésén; (ii) onkogén transzkripció faktorok kötődési helyükről való kiszorításán keresztül; és (iii) az RNS-polimeráz II megnyúlásának leállítása és annak az ubikvitin/proteaszóm mechanizmus általi specifikus lebontása által; mindezen a folyamatok pedig a sejtciklus leállításához és a tumorsejtek apoptózisához vezetnek.

A lurbinektedin elnyomja a gyulladásos és motilitással kapcsolatos gének expresszióját nem toxikus nanomoláris koncentrációkban *in vitro*, miközben gátolja a sejtek elvándorlását és adhézióját is. Magasabb koncentrációkban apoptózist indukál a monocitákban és makrofágokban a kaspáz-8 aktiválásán keresztül. *In vivo* (egérmodellek), a daganatellenes adagolás (0,18–0,20 mg/ttkg) korlátozza a tumor növekedését, csökkenti a specifikus immunsejt-populációkat és csökkenti a tumor érrendszerét.

Farmakodinámiás hatások

Szív elektrofiziológia

A QTc-intervallum megnyúlásának lehetőségét lurbinekteddinnel 39, előrehaladott daganatos betegségben szenvedő betegnél értékelték. QTc-intervallumra gyakorolt nagy (> 10 ms) hatásokat nem észleltek 21 naponként 3,2 mg/m² dózisú lurbinektedin esetén.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Kiterjedt stádiumú kissejtes tüdőrák

Az atezolizumabbal kombinált ZEPZELCA fenntartó kezelés hatásosságát 483 első vonalbeli ES-SCLC-ben szenvedő betegnél vizsgálták IMforte vizsgálatban egy randomizált, multicentrikus, nyílt vizsgálatban. A résztvevők akkor voltak alkalmasak a randomizálásra, ha a RECIST v1.1 alapján CR-t, PR-t vagy SD-t értek el a randomizálást megelőző 28 napon belül, miután befejezték az atezolizumabbal, karboplatinval és etopoziddal végzett 4 indukciós kezelési ciklust, és az ECOG teljesítményszűzük 0 vagy 1 volt. Az alkalmas betegeket 1:1 arányban vagy lurbinektedin + atezolizumab vagy önmagában adott atezolizumab fenntartó kezelésre randomizálták. Hacsak nem ellenjavallt, a lurbinektedin és atezolizumab karra kijelölt betegek elsődleges G-CSF profilaxist kaptak. A vizsgálat kizárta a központi idegrendszeri metasztázisban szenvedő betegeket, az anamnézisben szereplő autoimmun betegségeket vagy szisztémás immunszuppresszív gyógyszerek alkalmazását a bevonást megelőző 1 héten belül. A randomizálás rétegzése az ECOG teljesítményszűz (0 vs. 1), laktát-dehidrogenáz (LDH) ($\leq$ ULN vs. $>$ ULN), májállapot jelenléte a bevonáskor (igen vs. nem) és a profilaktikus koponya-besugárzás előzetes alkalmazása (igen vs. nem) alapján történt.

A betegeket az alábbi két kezelési kar egyikébe randomizálták:

- ZEPZELCA 3,2 mg/m² intravénásan. 1200 mg intravénás atezolizumabbal 3 hetente egyszer a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig, vagy
- 1200 mg atezolizumab intravénásan. 3 hetente egyszer a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig.

Az elsődleges hatásossági végpontok a teljes túlélés (OS) és a Független Felülvizsgáló Létesítmény (IRF) által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) voltak a Választértékelési Kritériumok Szolid Tumorok esetén (RECIST) 1.1-es verziója szerint a randomizált populációban (lásd 5 táblázat).

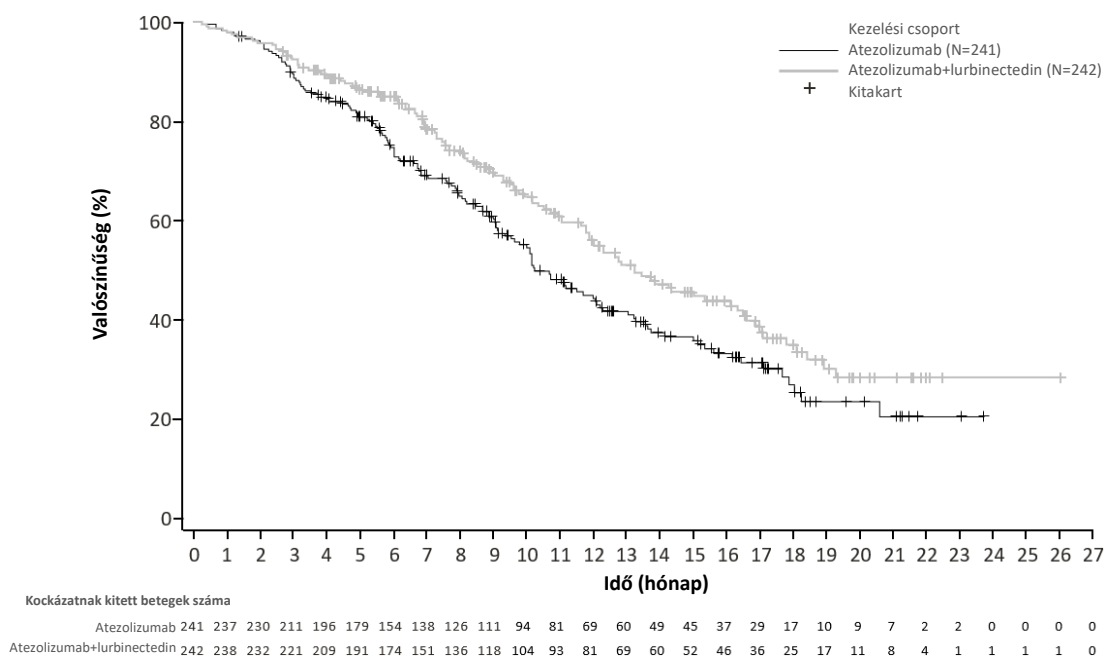
Összesen 483 beteget randomizáltak: 242-t az atezolizumabbal kombinált ZEPZELCA karra és 241-et az atezolizumab karra. A medián életkor 66 év volt (tartomány: 35–85 év, 13% $\geq$ 75 év). A betegek többsége fehér bőrű (81,6%) volt; 12,8% ázsiai, 6,6% hispán és < 1% fekete bőrű vagy afroamerikai volt. A legtöbb beteg férfi volt (62,5%), és 97,5% volt jelenlegi vagy korábbi dohányos. A kiindulási ECOG teljesítménystatusz 0 (42,9%) vagy 1 (57,1%) volt.

A hatásossági eredményeket az 5. táblázat, valamint az 1. és 2. ábra mutatja be.

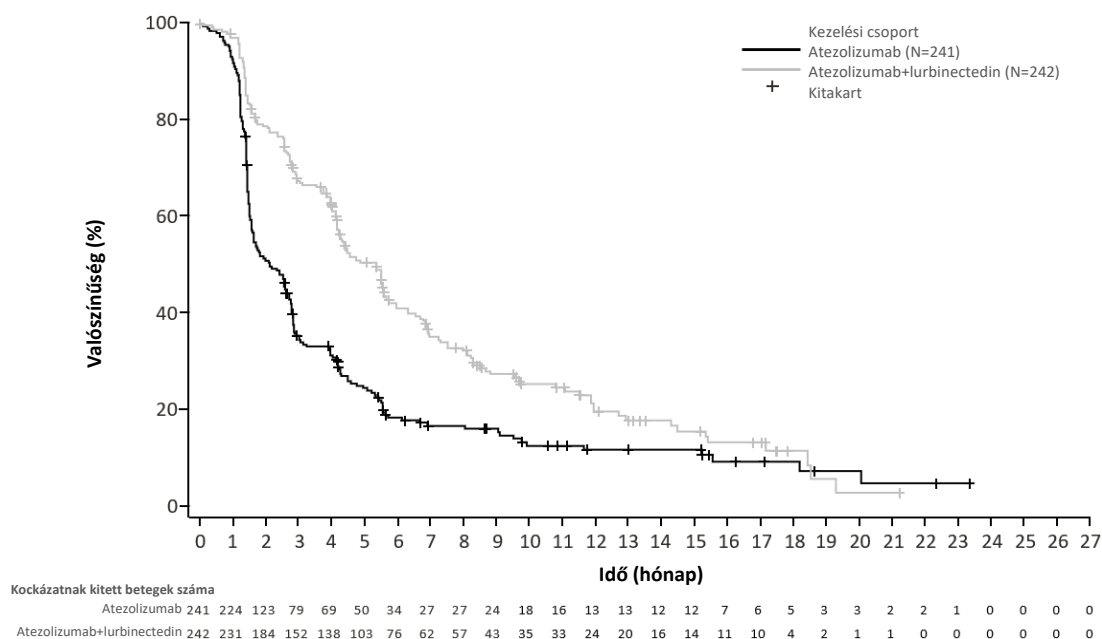
4. táblázat: Az IMforte hatásossági eredményei

	lurbinectedin atezolizumabbal N=242	atezolizumab N=241
Teljes túlélés¹		
Halálozások (%)	113 (46,7%)	136 (56,4%)
Medián, hónap (95%-os CI)	13,2 (11,9; 16,4)	10,6 (9,5; 12,2)
Kockázati arány ² (95%-os CI) p-érték ^{3, 6}	0,73 (0,57, 0,95) 0,0174	
Progressziómentes túlélés^{1, 4, 5}		
Események száma (%)	174 (71,9%)	202 (83,8%)
Medián, hónap (95%-os CI)	5,4 (4,2; 5,8)	2,1 (1,6; 2,7)
Kockázati arány ² (95%-os CI) p-érték ^{3, 7}	0,54 (0,43; 0,67) < 0,0001	
Adatbáziszárás: 2024. július 29. ¹ A randomizálás időpontjától mérve ² Az ECOG teljesítménystatusz, az LDH szint, a májértékek jelenléte és a profilaktikus koponyabesugárzás előzetes alkalmazása szerint rétegezve ³ Rétegezett log-rank teszt alapján ⁴ Az IRF meghatározása szerint ⁵ a RECIST v1.1 szerint ⁶ A 0,0313-as (kétoldalas) alfával összehasonlítva ennél az időközi OS elemzésnél. ⁷ A végső PFS elemzésnél kijelölt 0,001-es (kétoldalas) alfával összehasonlítva. CI = konfidenciaintervallum		

1. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier grafikonja az IMforte vizsgálatban



2. ábra: Az IRF által értékelt progressziómentes túlélés Kaplan–Meier grafikonja az IMforte vizsgálatban



Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint ZEPZELCA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az SCLC kezelésében, (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

3,2 mg/m² lurbinektedin 1 órás intravénás infúzióban beadott dózis után a teljes plazma C_{max} értékeinek geometriai átlaga 107 µg/l, AUC_∞ értékeinek pedig 551 µg*h/l volt. A plazmában 21 naponta ismételt adagolás esetén nem figyelhető meg a lurbinektedin felhalmozódása.

Eloszlás

A lurbinektedin dinamikus egyensúlyi állapotban jellemző megoszlási térfogata 504 l. A plazmafehérjékhez való kötődés körülbelül 99%-os, mind az albuminhoz, mind az α-1-savas glikoproteinhez, 0,68-as számított vér-plazma megoszlási arány mellett.

Biotranszformáció

In vitro vizsgálatok

Humán máj mikroszómákkal és szuperszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a CYP3A4 a lurbinektedin májanyagcseréjéért felelős fő CYP enzim.

Citokróm P450 (CYP) enzimek: A lurbinektedin nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vagy CYP3A4 enzimeket. A lurbinektedin nem indukálja a CYP1A2-t vagy a CYP3A4-et. Nem ismert, hogy a lurbinektedin indukálhatja-e a CYP2B6-ot.

Szállítórendszerek: A lurbinektedin az MDR1 (P-gp) szubsztrátja, de nem az OATB1P1, OATP1B3, OCT1 vagy MATE1 szubsztrátja. *In vivo* a lurbinektedin gátló potenciált mutatott az MDR1, OATP1B1, OATP1B3 és OCT1 esetében, mindazonáltal ezek a megállapítások nem tekinthetők klinikailag relevánsnak. A lurbinektedin nem gátolja a BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 vagy OCT2 enzimeket.

Elimináció

A lurbinektedin terminális felezési ideje 51 óra. A lurbinektedin teljes plazma clearance-e 11 l/h.

A lurbinekteddinnel kapcsolatos radioaktivitás kiválasztásának fő útvonala a széklet volt (a dózis 89%-a), és a székletben csak a változatlan lurbinektedin maradványok mutathatók ki (a dózis < 0,2%-a). A vizelettel való kiválasztás volt a kisebb útvonal (a dózis 6%-a), főként változatlan vegyületeként (a dózis 1%-a) és egy metabolitként (a dózis legfeljebb 1%-a).

Linearitás/nonlinearitás

A lurbinektedin farmakokinetikája lineáris a 0,02–6,9 mg/m² dózistartományban.

Különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatták, hogy a testtömeg (tartomány: 39–154 kg), az életkor (tartomány: 18–85 év) és a nem klinikailag nem befolyásolja a lurbinektedin szisztémás expozícióját.

Májkárosodás

Külön vizsgálatot végeztek a májkárosodás (HI) különböző fokainak lurbinektedinre gyakorolt hatása értékelésére előrehaladott szolid tumorban szenvedő betegeknél. A betegeket a Nemzeti Rákkutató Intézet szervi diszfunkció munkacsoportja (NCI-ODWG) osztályozása szerint normál májfunkciójú vagy enyhe (összbilirubin $\leq$ ULN és GOT $>$ ULN vagy összbilirubin > 1 és $\leq 1,5 \times$ ULN és GOT = bármely), közepes fokú (összbilirubin $> 1,5$ és $\leq 3 \times$ ULN és GOT = bármely) vagy súlyos (összbilirubin $> 3 \times$ ULN) HI kategóriába sorolták. A normális májfunkciójú és enyhe májkárosodásban szenvedő betegek 3,2 mg/m² lurbinektedint kaptak, míg a közepes és súlyos májkárosodásban szenvedő betegek 1,6 mg/m² lurbinektedint kaptak. A teljes lurbinektedin farmakokinetikájában nem figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbségeket a kohorszok között. A súlyos HI-ben (arány: 5,95, 90%-os CI: 2,54–13,98) és a közepes fokú HI-ben (arány: 8,65, 90%-os CI: 3,94–19,01) szenvedő betegeknél statisztikailag szignifikánsan magasabb dózisnormalizált M1 AUC metabolit/alaparányt (MPR) figyeltek meg, összehasonlítva az enyhe HI-ben szenvedő betegekkal. A HI csoportok szerint nem figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbségeket az M4 MPR-ben.

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján nem figyeltek meg nyilvánvaló farmakokinetikai különbséget az enyhe májkárosodásban szenvedő, 125 olyan beteg esetében, akik 21 naponta 3,2 mg/m² lurbinektedint kaptak, a normális májfunkciójú 625 beteghez képest.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek külön lurbinektedin vizsgálatot. A populációs farmakokinetikai elemzések alapján, 21 naponként 3,2 mg/m² lurbinektedint kapó, 165 enyhe vesekárosodásban szenvedő betegnél (CrCL 60–89 ml/perc), 73 közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegnél (CrCL 30–59 ml/perc) és egy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegnél (CrCL 26 ml/perc) nem figyeltek meg látszólagos farmakokinetikai különbséget szemben a normál veseműködésű 166 betegével. A lurbinektedin farmakokinetikai jellemzői < 30 ml/perc CrCL-ben szenvedő vagy dializált betegeknél nem ismertek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Toxikológia

A nem klinikai fajokban (patkány, kutya és nem ember főemlős [NHP]) azonosított toxicitás elsődleges célpontját a csontvelő súlyos, reverzibilis és nem kumulatív atrófiája jellemezte, amely a dózissal összefüggő leukopéniával, valamint trombocitopéniával és anémiával társult. Ezenkívül a lurbinekteddinnel kezelt állatok májrendellenességeket tapasztaltak (több sötét terület vagy megduzzadt máj, emelkedett májfunkciós markerek, nekrozissal és/vagy ödémával járó epevezeték-károsodás, valamint hepatocelluláris degeneráció/apoptózis és periportális hepatociták hipertrófiája). További leleteket találtak a gyomor-bél rendszeri traktusban (nyálkahártya-atrófia), a vesékben (kortikális tubuláris degeneráció és vacuoláció), a szívben (fokális, enyhe-közepes miokardiális degeneráció és/vagy nekrozis) és az injekció beadási helyén (perivaszkuláris/vaszkuláris gyulladásos reakciók). Az adagolás abbahagyása után teljes felépülést figyeltek meg ezen változások többségénél.

Genotoxicitás

Pozitív genotoxicitási eredményeket kaptak *in vitro* emlős sejtvonalakban, amelyek dózissal kapcsolatos toxicitást mutattak minden vizsgált koncentrációban (48 és 0,188 ng/mL közötti tartomány). A lurbinektedin, mint DNS-interakciós antineoplasztikus szer esetén pozitív genotoxicitási eredmények várhatók (lásd 4.6 pont).

Karcinogén potenciál

A lurbinektedin karcinogenitási vizsgálatát nem végezték el.

Reprodukció és fejlődés

Lurbinektedin indukálta anyai toxicitás az egyszeri dózisé, 0,6 mg/m² MTD (még tolerált maximális dózis) szinten, a párzás utáni 10. napon alkalmazva és súlyos embriótoxicitás, ami 100%-os embriói halálozáshoz vezet (lásd 4.4 és 4.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

szacharóz
tejsav
nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg

ZEPZELCA 2 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

18 hónap

ZEPZELCA 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

5 év

Feloldott és hígított oldat

A használat közbeni kémiai és fizikai stabilitást 2–8 °C-on vagy 25 °C-on 24 órán keresztül igazolták.

Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználás előtti tárolási idők és feltételek a felhasználó felelőssége, és általában 2–8 °C-on 24 óránál hosszabbak, kivéve, ha a feloldás/hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt. Ha a feloldás/hígítás kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt, a beadásra kész készítmény legfeljebb 24 órán át tárolható +2 °C és +8 °C vagy +25 °C között.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

ZEPZELCA 2 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

20 ml-es injekciós üveg (átlátszó, 1-es típusú üveg) dugóval (butilgumi) és fehérre színezett lezárással (alumínium), amely 2 mg lurbinektedint tartalmazó.

Kiszerelés 1 db injekciós üveg.

ZEPZELCA 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

30 ml-es injekciós üveg (átlátszó, 1-es típusú üveg) dugóval (butilgumi) és kékre színezett lezárással (alumínium), amely 4 mg lurbinektedint tartalmazó.

Kiszerezés 1 db injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Be kell tartani a citotoxikus gyógyszerek megfelelő kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó megfelelő eljárásokat. Önnek képzésben kellett részesülnie a ZEPZELCA feloldásának és hígításának helyes módszereiről, és védőruházatot kell viselnie, beleértve a maszkot, szemüveget és kesztyűt a feloldás és hígítás során. A bőrrel, szemmel vagy nyálkahártyával való véletlen érintkezést azonnal bőséges mennyiségű vízzel kell kezelni. Ha terhes, nem szabad ezzel a gyógyszerrel dolgoznia.

Aszeptikus módszerrel készítse elő az oldatos infúziót az alábbiak szerint:

- Fecskendezzen be 8 ml (4 mg-os hatáserősség esetén) vagy 4 ml (2 mg-os hatáserősség esetén) injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe, ami 0,5 g/ml lurbinektedint tartalmazó oldatot eredményez. Rázza fel az injekciós üveget, amíg tartalma teljesen fel nem oldódik. Az elkészített oldat tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás oldat, amely lényegében látható részecskéktől mentes. Szemrevételezéssel ellenőrizze az oldatot, hogy nincs-e benne részecske vagy elszíneződés.
- Számítsa ki az elkészített oldat szükséges térfogatát az alábbiak szerint:
$$\text{Térfogat (ml)} = \frac{\text{Testfelület (m}^2\text{)} \times \text{Egyéni dózis (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$
- Központi vénás vezetéken keresztül történő beadáshoz szívja fel az injekciós üvegből a megfelelő mennyiségű elkészített oldatot, és adjon hozzá legalább 100 ml 9 mg/ml (0,9%) hígító-nátrium-klorid oldatos infúziót vagy 50 mg/ml (5%) glukóz oldatos infúziót tartalmazó infúziós tartályhoz.
- Perifériás vénás vezetéken keresztül történő beadáshoz szívja fel az injekciós üvegből a megfelelő mennyiségű elkészített oldatot, és adjon hozzá legalább 250 ml 9 mg/ml (0,9%) hígító-nátrium-klorid infúziós oldatot vagy 50 mg/ml (5%) glukóz oldatos infúziót tartalmazó infúziós tartályhoz.

A következő anyagok kompatibilisek a ZEPZELCA hígított oldattal:

- Poliolefin tartályok (polietilén, polipropilén és keverékek).
- PVC (nem DEHP-tartalmú), poliuretán és poliolefin infúziós készletek (polietilén, polipropilén és polibutadién).
- Poliéter-szulfon soros szűrők 0,22 mikron pórusmérettel.
- Beültethető vénás hozzáférési rendszerek titán és műanyag gyanta nyílásokkal, valamint poliuretán vagy szilikon intravénás katéterekkel.

A ZEPZELCA soros szűrővel vagy anélkül is beadható.

Nejlon membránszűrőket tartalmazó infúziós vezetékeket nem szabad használni, ha az elkészített ZEPZELCA oldatot 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldattal hígítják.

A lurbinektedin citotoxikus gyógyszerkészítmény. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**ZEPZELCA DOBOZ 2 mg****1. A GYÓGYSZER NEVE**

ZEPZELCA 2 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
lurbinektedin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg lurbinektedint tartalmaz injekciós üvegenként
Az elkészített oldat 0,5 mg lurbinektedint tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz továbbá: szacharózt, tejsavat és nátrium-hidroxidot

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS -TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra feloldás és további hígítás után.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus: óvatosan kezelendő.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Az elkészített és hígított oldatok tárolási feltételeit lásd a használati utasításban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2032/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ZEPZELCA ÜVEG 2 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ZEPZELCA 2 mg por koncentrátumhoz

lurbinektedin

I.v. alkalmazás feloldás és hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

PharmaMar, S.A. (logo)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ ZEPZELCA 4 mg****1. A GYÓGYSZER NEVE**

ZEPZELCA 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
lurbinektedin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg lurbinektedint tartalmaz injekciós üvegenként
Az elkészített oldat 0,5 mg lurbinektedint tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz továbbá: szacharózt, tejsavat és nátrium-hidroxidot

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS -TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra feloldás és további hígítás után.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus: óvatosan kezelendő.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Az elkészített és hígított oldatok tárolási feltételeit lásd a használati utasításban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2032/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ZEPZELCA INJEKCIÓS ÜVEG 4 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ZEPZELCA 4 mg por koncentrátumhoz

lurbinektedin

I.v. alkalmazás feloldás és hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

PharmaMar, S.A. (logo)

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

ZEPZELCA 2 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz ZEPZELCA 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz lurbinektedin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdheti alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a ZEPZELCA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a ZEPZELCA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a ZEPZELCA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a ZEPZELCA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a ZEPZELCA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A ZEPZELCA daganatellenes gyógyszer, amely lurbinektedin hatóanyagot tartalmaz.

A ZEPZELCA a „kissejtes tüdőrák” (SCLC) nevű tüdőrákban szenvedő felnőttek kezelésére szolgál, akiknél betegség a tüdőben vagy a szervezet más részeiben terjedt el (kiterjedt stádiumú SCLC). Atezolizumabbal együtt alkalmazzák fenntartó kezelésként olyan felnőtteknél, akiknél a daganat nem terjedt tovább a atezolizumab-, karboplatin- és etopozid- (más daganat elleni gyógyszerekkel való) kezelés után.

A ZEPZELCA hatóanyaga, a lurbinektedin úgy hat, hogy a daganatos sejtekben lévő genetikai anyaghoz (DNS) kötődik. Ez károsítja a DNS-t, és zavarja a sejtnövekedést és szaporodást, ami daganatos sejtek halálához vezet. Csökkenti bizonyos immunsejtek aktivitását is, amelyek segítik a daganatok növekedését.

A Zepzelca más daganatellenes gyógyszerrel együtt is adható. Fontos, hogy elolvassa a többi daganatellenes gyógyszer betegájékoztatóját is, amelyeket esetleg kap. Ha bármilyen kérdése van ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók a ZEPZELCA használata előtt

Ne alkalmazza a ZEPZELCA-t:

- ha allergiás a lurbinektedinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha Ön szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A ZEPZELCA alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha májproblémái vannak:

Amennyiben nem biztos valamiben a ZEPZELCA alkalmazása előtt, kérdezze meg kezelőorvosát.

Csökkent vérsejtszám

A ZEPZELCA súlyos és életveszélyes mielosuppressziót okozhat (olyan kórállapot, amelyben a csontvelő nem tud elegendő vérsejtet termelni). Ez lázas neutropeniához (a fertőzések leküzdésében szerepet játszó fehérvérsejtek, a neutrofilek számának csökkenéséhez, lázzal) és a vérlemezkék számának csökkenéséhez vezethet, amelyek a vér alvadását segítik. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végez vérképe ellenőrzése céljából a ZEPZELCA-kezelés megkezdése előtt és minden kezelési ciklus előtt.

Tájékoztassa az Önt kezelő egészségügyi szakembert, ha fertőzésre utaló jeleket észlel, például:

- láz,
- hidegrázás,
- kimerültség,
- testi fájdalom,
- köhögés;

vagy az alacsony vérlemezkeszám jelei, mint például:

- véraláfutás,
- ínyvérzés vagy orrvérzés,
- vér a vizeletben vagy székletben
- hosszú ideig vérző sérülések.

Májproblémák

A ZEPZELCA a májenzimek mennyiségének növekedését okozhatja, ami jelezheti, hogy májproblémái vannak. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végez májfunkciójának ellenőrzésére a ZEPZELCA-kezelés előtt és során.

Súlyos izomproblémák (rhabdomiolízis).

A ZEPZELCA károsíthatja az izomzatot, ami növeli a vérben lévő egyik enzim, az úgynevezett kreatin-foszfokináz (CPK) szintjét. Azonnal forduljon orvoshoz, ha súlyos izomfájdalmat vagy izomgyengeséget tapasztal.

Kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni, hogy ellenőrizze ennek az enzimnek a szintjét, mielőtt elkezdené a ZEPZELCA-kezelést, és azt követően is rendszeresen.

Vénából kiszivárgó infúzió (extravazáció)

Azonnal forduljon orvoshoz, ha azt észleli, hogy a ZEPZELCA infúzió a vénájából szivárog, miközben kapja, vagy ha bármikor bőrpírt, duzzanatot, viszketést vagy kellemetlenséget észlel az injekció beadásának helyén. Ez az injekció beadási helyén szövetek sérüléséhez és elhalásához (szövetelhaláshoz, lásd még a 4. pontban) vezethet, ami műtétet tehet szükségessé.

Tumorlízis-szindróma

A ZEPZELCA a daganatos sejtek túl gyors lebomlását okozhatja. Amikor sok sejt egyszerre lebomlik, olyan anyagokat bocsátanak ki a vérbe, amelyek felboríthatják a szervezet normál egyensúlyát. Ez károsíthatja a vesét, és életveszélyes következményeket okozhat, például rendellenes szívritmust és görcsrohamokat.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 0–18 éves gyermekeknek és serdülőknek, mert nincs releváns alkalmazása a ZEPZELCA-nak az SCLC kezelésében ennél a betegcsoportnál.

Egyéb gyógyszerek és a ZEPZELCA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket és a gyógynövénykészítményeket is.

A következő gyógyszerek csökkenthetik a ZEPZELCA hatásosságát a ZEPZELCA szintjének csökkentésével a szervezetében:

- fenitoin, fenobarbitál vagy karbamazepin (görcsrohamok kezelésére);
- rifampicin, rifapentin és rifabutin (tuberkulózis kezelésére);
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*, a depresszióra és az rossz hangulatra adott gyógynövénykészítmény).

A következő gyógyszereket növelhetik a ZEPZELCA mellékhatásainak kockázatát, mivel növelik a ZEPZELCA szintjét a szervezetében:

- ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, flukonazol vagy vorikonazol (gombás fertőzésekre);
- klaritromicin, eritromicin, telitromicin, ciprofloxacín (bakteriális fertőzésekre);
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, atazanavir, boceprevir, telaprevir (HIV-fertőzésre);
- aprepitant (émelygés és hányás megelőzésére alkalmazott gyógyszer);
- ciklosporin (a szervezet védekező rendszerének gátlására használt gyógyszer);
- verapamil, diltiazem (magasvérnyomás-betegség kezelésére);
- fluvoxamin (a depresszió kezelésére használt gyógyszer).

Ha lehetséges, kerülni kell ezen gyógyszerek alkalmazását a ZEPZELCA-val együtt.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A ZEPZELCA nem alkalmazható terhesség alatt.

Ez azért van, mert állatokon végzett kísérletek kimutatták, hogy a ZEPZELCA károsíthatja a magzatot. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A ZEPZELCA-kezelés megkezdése előtt abba kell hagynia a szoptatást, és nem kezdheti újra a szoptatást, amíg kezelőorvosa meg nem erősíti, hogy ez biztonságos. Ez azért van, mert nem ismert, hogy a ZEPZELCA átjut-e az anyatejbe. Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni.

Ha Ön fogamzóképes nő, a ZEPZELCA-val történő kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végeznie.

Ha Ön fogamzóképes nő, akkor hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a ZEPZELCA-kezelés alatt és annak utolsó adagját követően még 7 hónapig.

Ha Ön férfi, és nőpartnere fogamzóképes, akkor hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a ZEPZELCA-val történő kezelés alatt és az utolsó adag után még 4 hónapig.

Beszéljen orvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel az Ön és partnere számára alkalmas fogamzásgátló módszerekről.

A ZEPZELCA befolyásolhatja a gyermekvállalási képességét, mivel károsíthatja a sejteket (citotoxikus) és változásokat okozhat a genetikai anyagokban (mutagén). A ZEPZELCA alkalmazás előtt beszéljen kezelőorvosával petesejt vagy sperma megőrzésére vonatkozó tanácsadás céljából.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A ZEPZELCA-kezelés során fáradtságot, szédülést, vertigót és émelygést tapasztalhat. Ne vezessen gépjárművet és ne használjon semmilyen szerszámot vagy kezeljen gépet, ha ezen mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

A ZEPZELCA nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a ZEPZELCA-t?

A ZEPZELCA-kezelést kórházban vagy klinikán, daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdeni és felügyelni.

A ZEPZELCA adagja a testfelületén alapul, amelyet a testmagassága és testsúlya alapján számítanak ki. Az ajánlott adag 3,2 mg/m² testfelület.

A ZEPZELCA-t egy óra alatt adják be infúzióban (csepegtetéssel) a vénába. A vénából történő infúziószivárgás (extravazáció) és vérrögképződést okozó vénák gyulladása (tromboflebitisz) kockázatának csökkentése érdekében ezt a gyógyszert egy centrális vénás vezetéken keresztül kell beadni (vékony, hajlékony cső, amelyet nagy vénába helyeznek, általában a mellkasba vagy a nyakba, ami lehetővé teszi, hogy a gyógyszerek közvetlenül a véráramba kerüljenek).

21 naponta egyszer kell beadni. Minden adag beadása előtt orvosa gondosan ellenőrzi a vérképét, a májfunkciókat és vesefunkciókat, valamint a vas szintjét. A vizsgálatok eredményei alapján kezelőorvosa javasolhatja az adag elhalasztását annak biztosítása érdekében, hogy a gyógyszerből a legmegfelelőbb adagot kapja. A kezelés addig folytatódhat, amíg a beteg daganatos betegsége nem rosszabbodik, vagy amíg súlyos mellékhatásokat nem tapasztal.

A ZEPZELCA-t az atezolizumab után kell beadni, amikor mindkét gyógyszert ugyanazon a napon adják.

Ha súlyos mellékhatások jelentkeznek Önnél, a kezelést felfüggeszthetik vagy véglegesen abbahagyhatják.

A ZEPZELCA-kezelés előtt és szükség szerint más gyógyszert is fog kapni, például kortikoszteroidokat és szerotonin antagonistát a hányinger és hányás megelőzése érdekében. Ha szükséges, ezekkel a gyógyszerekkel való kezelés folytatható a ZEPZELCA-kezelés után is.

A ZEPZELCA-kezelés után egy másik gyógyszert, például fehérvérsejt növekedési faktort (granulocita-kolónia-stimuláló faktor, G-CSF) kap, hogy megelőzze a normálisnál alacsonyabb fehérvérsejtszámmal (neutropénia) járó lázat.

Ha idő előtt abbahagyja a ZEPZELCA alkalmazását

Ne hagyja abba a kezelést ezzel a gyógyszerrel, kivéve, ha ezt megbeszélte kezelőorvosával. Ez azért van, mert a kezelés abbahagyása miatt megszűnhet a gyógyszer hatása.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha nem biztos benne, hogy melyek az alábbi mellékhatások, kérje meg kezelőorvosát, hogy magyarázza el azokat részletesebben.

Ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja, azonnal forduljon orvoshoz:

Nagyon gyakori (10 közül több mint 1 embert érinthet):

- légzési nehézség (diszpnoé).

Gyakori (10 közül legfeljebb 1 embert érinthet):

- fertőzés miatti, alacsony fehérvérsejtszámhoz társuló láz (lázás neutropénia).
- az infúzió kiszivárog a vénájából (extravazáció), amíg kapja a gyógyszert, ami bőrpírt, duzzanatot, viszketést és kellemetlenséget fog tapasztalni az infúzió beadásának helyén.

Ez az injekció beadási helyén szövetek sérüléséhez és halálához (szövetelhaláshoz) vezethet, ami műtétet tehet szükségessé. Előfordulhat, hogy az extravazáció néhány tünete vagy jele csak néhány órával a fellépést követően látható. A bőr hólyagosodása, hámlása és elsötétedése léphet fel a területen. Előfordulhat, hogy néhány napig tart, amíg a szövetkárosodás teljes mértéke látható nem lesz.

- tüdőfertőzés (pneumonia) és köhögés.

Nem gyakori (100 közül legfeljebb 1 embert érinthet):

- vérmérgezés (szepszis).

Nem ismert (A gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- az izmok lebomlása, ami gyakran vesekárosodáshoz (rhabdomiolízishez) vezet.
- a daganatos sejtek gyors és nagyfokú pusztulása, amely olyan anyagokat juttat a vérbe, amelyek felboríthatják a szervezet normál egyensúlyát. Ez károsíthatja a vesét, és életveszélyes problémát okozhat, például rendellenes szívritmust és görcsrohamokat (tumorlízis-szindróma).

Beszéljen kezelőorvosával, ha a következő mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél

Nagyon gyakori (10 közül több mint 1 embert érinthet):

- fáradtság érzés (kimerültség),
- vörösvérsejtek alacsony szintje (vérszegénység), ami fáradtságot és sápadt bőrt okoz,
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), amely vérzésekhez és véraláfutáshoz vezethet,
- neutrofilek alacsony szintje (neutropénia), a fertőzéseket leküzdő fehérvérsejteknek egy típusának,
- alacsony fehérvérsejtszám (leukociták),
- hányinger,
- hányás,
- hasmenés,
- székrekedés,
- csökkent étvágy,
- csontfájdalom és izomfájdalom (csont- és izomrendszeri fájdalom).

Gyakori (10 közül legfeljebb 1 embert érinthet):

- magas kreatininszint a vérben, veseprobléma jele,
- a májenzimek (transzaminázok és gamma-glutamil-transzferáz) emelkedett vérszintje, ami májműködési problémákat jelez,
- a kreatin-foszfokináz emelkedett szintje a vérben,
- a vizeletgyűjtő és vizeletelvezető részek fertőzése (húgyúti fertőzés),
- a pajzsmirigyhormon alacsony szintje (pajzsmirigy-alulműködés), amely fáradtságot, testsúlynövekedést és a bőr és haj változásait okozhatja,

- ízületi fájdalom (artralgia),
- idegkárosodás karokban és lábakban (perifériás neuropátia), ami fájdalmat vagy zsibbadást, égő érzést és bizsergést okozhat,
- a fehérvérsejtek, az úgynevezett limfociták alacsony szintje (limfopénia),
- alacsony magnézium-szint (hipomagnezémia),
- alacsony kalciumszint a vérben (hipokalcémia),
- hasi fájdalom,
- fejfájás,
- vénagyulladás (flebitisz),
- gyulladásos folyamat, amely vérrögöt okoz, és elzárja az egyik vénáját, amely melegséget, érzékenységet és fájdalmat okozhat az érintett területen (tromboflebitisz),
- láz (pirexia),
- túl sok folyadék van a testben (ödéma),
- perifériás duzzanat,
- bőrkiütés,
- viszketés (pruritusz),
- fertőzés,
- bőrfertőzés,
- ízérzékelési zavar (diszgeuzia),
- gyomorfájás vagy égő érzés, puffadás, túlzott bőfőgés vagy hányinger (diszpepszia),
- a szájnyalvóhártya gyulladása (sztomatitisz),
- köhögés vagy produktív köhögés,
- tüdőgyulladás, amely légszomjat és köhögést (pneumonitisz) okoz,
- nyálkahártya-gyulladás, és
- testsúlycsökkenés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a vörsejtek minden típusának alacsony szintje (páncitopénia).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a ZEPZELCA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén idő EXP után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A feloldott és hígított oldatok tárolására vonatkozó információk az egészségügyi szakembereknek szóló részben találhatók.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha látható részecskéket észlel a gyógyszer feloldása vagy hígítása után.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a ZEPZELCA?

ZEPZELCA 2 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

- A készítmény hatóanyaga a lurbinektedin. 2 mg lurbinektedint tartalmaz injekciós üvegenként.
- Egyéb segédanyagok szacharóz, tejsav és nátrium-hidroxid (lásd 2. pont).

ZEPZELCA 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

- A készítmény hatóanyaga a lurbinektedin. 4 mg lurbinektedint tartalmaz injekciós üvegenként.
- Egyéb segédanyagok szacharóz, tejsav és nátrium-hidroxid (lásd 2. pont).

Milyen a ZEPZELCA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A ZEPZELCA por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

ZEPZELCA 2 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A por fehér vagy törtfehér színű, és 20 ml-es, fehér színű alumínium zárókupakkal ellátott injekciós üvegben kerül forgalomba.

1 injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

ZEPZELCA 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A por fehér vagy törtfehér színű, és 30 ml-es, kék színű alumínium zárókupakkal ellátott injekciós üvegben kerül forgalomba.

1 injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Alkalmazási, előkészítési, kezelési és ártalmatlanítási utasítások

Be kell tartani a citotoxikus gyógyszerek helyes kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó megfelelő eljárásokat.

Önnek képzésben kellett részesülnie a ZEPZELCA feloldásának és hígításának helyes módszereiről, és védőruházatot kell viselnie, beleértve a maszkot, szemüveget és kesztyűt a feloldás és hígítás során. A bőrrel, szemmel vagy nyálkahártyával való véletlen érintkezést azonnal bőséges mennyiségű vízzel kell kezelni. Ha terhes, nem szabad ezzel a gyógyszerrel dolgoznia.

Az intravénás infúzió előkészítése

A ZEPZELCA-t az infúzió előtt fel kell oldani és tovább kell hígítani (lásd még 3. pont). Megfelelő aseptikus módszereket kell alkalmazni.

A ZEPZELCA-t nem szabad más gyógyszerekkel együtt alkalmazni ugyanabban az infúzióban, a hígításhoz használt oldószereken kívül. Nem figyeltek meg inkompatibilitást a ZEPZELCA és poliolefin tartályok (polietilén, polipropilén és keverékek), PVC (nem DEHP-tartalmú), poliuretán és poliolefin infúziós készletek (polietilén, polipropilén és polibutadién), poliéterszulfon soros szűrők és 0,22 mikron méretű pórusokkal, valamint implantálható vénás hozzáférési rendszerek és titán és műanyag gyanta portok, valamint poliuretán vagy szilikon intravénás katéterek között.

Nejlon membránszűrőket tartalmazó infúziós vezetékeket nem szabad használni, ha az elkészített ZEPZELCA oldatot 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldattal hígítják.

Feloldási utasítások

Fecskendezzen be 8 ml (4 mg hatáserősség esetén) vagy 4 ml (2 mg hatáserősség esetén) vizet az injekciós üvegbe.

Fecskendő segítségével fecskendezze be a megfelelő mennyiségű injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe. Rázza fel az injekciós üveget, amíg tartalma teljesen fel nem oldódik. Az elkészített oldat tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás színű, látható részecskéktől lényegében mentes oldat.

Ez az elkészített oldat 0,5 mg/ml lurbinektedint tartalmaz, amely további hígítást igényel. Kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Hígítási utasítások

Számítsa ki a szükséges térfogatot az alábbiak szerint:

$$\text{Térfogat (ml)} = \frac{\text{Testfelület (m}^2\text{)} \times \text{Egyéni dózis (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Szívja fel az injekciós üvegből a megfelelő mennyiségű elkészített oldatot.

Ha az intravénás beadást központi vénás vezetéken keresztül kell végezni, akkor az elkészített oldatot adja hozzá legalább 100 ml oldószert (nátrium-klorid 9 mg/ml [0,9%] oldatos infúziót vagy glükóz 50 mg/ml [5%] oldatos infúziót) tartalmazó infúziós zsákhoz.

Ha a centrális vénás hozzáférés nem kivitelezhető, és perifériás vénás vezetékot kell használni, adja hozzá az elkészített oldatot egy legalább 250 ml oldószert (nátrium-klorid 9 mg/ml [0,9%] tartalmazó infúziós zsákhoz vagy glükóz 50 mg/ml [5%] oldathoz) tartalmazó infúziós zsákhoz.

Intravénás alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy nincsenek-e részecskék a parenterális oldatban. Az infúzió elkészítése után azt azonnal be kell adni.

Az oldatok használat közbeni stabilitása

A használat közbeni kémiai és fizikai stabilitást 2–8 °C-on vagy 25 °C-on 24 órán keresztül igazolták.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználás előtti tárolási idők és körülmények a felhasználó felelőssége, és általában 2–8 °C-on, 24 óránál nem hosszabb ideig, kivéve, ha a feloldás/hígítás ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között történt. Ha a feloldás/hígítás ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között történt, a beadásra kész készítmény legfeljebb 24 órán át tárolható, +2 °C és +8 °C vagy +25 °C között.

Ártalmatlanítás

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.