

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

ZEPZELCA 2 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
ZEPZELCA 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

ZEPZELCA 2 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas með stofni inniheldur 2 mg af lúrbinedíni.

ZEPZELCA 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas með stofni inniheldur 4 mg af lúrbinedíni.

Einn ml af blandaðri lausn inniheldur 0,5 mg af lúrbinedíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).

Hvítur til beinhvítur stofn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ZEPZELCA í samsettri meðferð með atezolizumabi, er ætlað sem viðhaldsmeðferð fyrir fullorðna sjúklinga með útbreitt lungnakrabbamein af smáfrumugerð (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) þar sem sjúkdómurinn hefur ekki versnað eftir fyrstavalsundirbúningsmeðferð með atezolizumabi, karbóplatíni og etopósíði.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með ZEPZELCA skal hafin og vera undir eftirliti læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af lúrbinedíni er 3,2 mg/m² á 21 dags fresti fram að versnun sjúkdóms eða þar til óásættanleg eituráhrif koma fram þegar það er gefið í samsettri meðferð með atezolizumabi.

Þegar lúrbinedín er gefið sama dag, skal gefa atezolizumab fyrst (sjá kafla 5.1).

Skoða skal lyfjaupplýsingar atezolizumabs varðandi ráðlagðan skammt af atezolizumabi í bláæð eða undir húð, sem og fyrir ráðleggingar varðandi skammtabreytingar vegna eiturverkana.

Meðferð með ZEPZELCA skal aðeins hafin ef heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) er að minnsta kosti $1,5 \times 10^9/l$ og blóðflagnafjöldi er að minnsta kosti $100 \times 10^9/l$.

Áframhaldandi meðferð og frestun meðferðar

Seinni meðferðarlotur (þ.e. lota 2 og síðari lotur) verða gefnar á 21 dags fresti ef sjúklingurinn uppfyllir öll skilyrði fyrir áframhaldandi meðferð sem talin eru upp hér að ofan (sjá einnig töflu 2 varðandi viðmið fyrir skammtabreytingar vegna aukaverkana af ZEPZELCA).

Ef sjúklingur uppfyllir ekki skilyrði fyrir áframhaldandi meðferð á 1. degi hvaða lotu sem er eftir 1. lotu, skal meðferð frestað þar til viðeigandi bati hefur náðst, í að hámarki 21 dag eftir áætlaðan meðferðardag. Ef enginn bati hefur náðst eftir 21 dags frestun skal meðferð hætt.

Ef notkun atezolizumabs er hætt vegna alvarlegra aukaverkana sem tengjast ónæmiskerfi, má halda meðferð með lúrbinedíni áfram sem einlyfjameðferð við núverandi skammta. Ef ónæmiseiturverkanir koma aftur fram þrátt fyrir að meðferð með atezolizumabi sé hætt, skal einnig hætta meðferð með lúrbinedíni.

Lyfjagiðf áður en innrennsli er hafið

Gefa skal eftirfarandi lyf áður en innrennsli er hafið til fyrirbyggja ógleði:

- Barksterar (dexametason 8 mg eða samsvarandi gefið í bláæð)
- Serótónínblokkar (ondansetrón 8 mg í bláæð eða samsvarandi)

Lyfjagiðf eftir innrennsli

Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð með kyrningavaxtarþætti (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) til að draga úr hættu á alvarlegri daufkyrningafæð/daufkyrningafæð með hita.

Ef þörf krefur getur meðferð eftir innrennsli falið í sér áframhaldandi gjöf ógleðistillandi lyfja í 2 daga:

- Barksterar (dexametason til inntöku 4 mg eða samsvarandi), eða
- Serótónínblokkar (ondansetrón 8 mg til inntöku eða samsvarandi) eða
- Metóklópramíð (gefið í bláæð eða til inntöku, 10 mg eða samsvarandi á 8 klst. fresti)

Skammtaaðlögun vegna aukaverkana

Ráðlagðar skammtaminnkanir vegna aukaverkana eru taldar upp í töflu 1.

Tafla 1: ZEPZELCA skammtaminnkun vegna aukaverkana

Ráðlagður upphafsskammtur	Fyrsta skammtaminnkun	Önnur skammtaminnkun	Þriðja skammtaminnkun
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Stöðvun
1,6 mg/m ² *	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Stöðvun

*Skammtaminnkunarátætlun sem á við um 50% minnkaðan skammt (þ.e. 1,6 mg/m²) sem notaður er við miðlungsmikla lifrarskerðingu eða samhliða gjöf með öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A hemlum.

Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana eru teknar saman í töflu 2.

Tafla 2: Viðmið fyrir skammtabreytingar fyrir ZEPZELCA vegna aukaverkana

Aukaverkun	Alvarleiki ^a	Skammtabreyting
Daufkyrningafæð ^b (sjá kafla 4.4)	Stig 4 EÐA daufkyrningafæð með hita af hvaða stigi sem er EÐA	<ul style="list-style-type: none">• Hlé gert á notkun ZEPZELCA þar til 1. stigi eða minna er náð og hiti/sýking/sýklasótt hefur gengið til baka, hafi það fylgt. OG

	í tengslum við sýkingu/sýklasótt af hvaða stigi sem er	<ul style="list-style-type: none"> Halda má meðferð með ZEPZELCA áfram með minnkuðum skammti^b
Blóðflagnafæð (sjá kafla 4.4)	Stig 3 með blæðingu EÐA Stig 4	<ul style="list-style-type: none"> Hlé gert á notkun ZEPZELCA þar til blóðflagnafjöldi er $\geq 100 \times 10^9/l$, OG Halda má meðferð með ZEPZELCA áfram með minnkuðum skammti
Eituráhrif á lifur (sjá kafla 4.4) og aðrar aukaverkanir	Stig 2	<ul style="list-style-type: none"> Hlé gert á notkun ZEPZELCA þar til 1. stigi eða minna er náð (fyrir ASAT og ALAT þar til ≤ 3 efri eðlileg mörk (ULN)), OG Halda má meðferð með ZEPZELCA áfram með sama skammti
	Stig ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Hlé gert á notkun ZEPZELCA þar til 1. stigi eða minna er náð (fyrir ASAT og ALAT þar til ≤ 3 efri eðlileg mörk (ULN)). OG Halda má meðferð með ZEPZELCA áfram með minnkuðum skammti
Rákvöðvalýsa	Stig 2	<ul style="list-style-type: none"> Hlé gert á notkun ZEPZELCA þar til 1. stigi er minna er náð, OG Halda má meðferð með ZEPZELCA áfram með sama skammti
	Stig ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Hætta varanlega notkun ZEPZELCA
Eituráhrif sem ekki tengjast blóði	Stig 2	<ul style="list-style-type: none"> Hlé gert á notkun ZEPZELCA þar til 1. stigi er minna er náð, OG Halda má meðferð með ZEPZELCA áfram með sama skammti
	Stig ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Hlé gert á notkun ZEPZELCA þar til 1. stigi er minna er náð, OG Halda má meðferð með ZEPZELCA áfram með minni skammti
Æxlislýsuheilkenni	Stig 2	<ul style="list-style-type: none"> Hlé gert á notkun ZEPZELCA þar til 1. stigi er minna en náð, OG Halda má meðferð með ZEPZELCA áfram með sama skammti
	Stig ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Hætta varanlega notkun ZEPZELCA
Sérhver aukaverkun sem krefst tíðrar eða langvarandi (> 2 vikur) skammtafrestunar.	-	<ul style="list-style-type: none"> Minnka skal skammta af ZEPZELCA eða hætta notkun

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) útgáfa 5,0.

^b Sjúklingar með staka 4. stigs daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga færri en 500 frumur/mm³) og sem ekki hafa fengið kyrningavaxtarþátt sem fyrirbyggjandi meðferð, geta fengið fyrirbyggjandi meðferð með kyrningavaxtarþætti frekar en að minnka skammta af lúrbinedíni.

Skammtaaðlögun við samhliða gjöf með öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A hemlum

Samhliða gjöf lúrbinedíns með öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A hemlum ber að forðast. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða gjöf skal minnka lúrbinedín skammtinn um 50% af samþykktum skammti (sjá kafla 4.5). Ef aukaverkanir koma fram við lækkaðan upphafsskammt er heimilt að lækka skammta allt að tvisvar sinnum, um 20% í hvort skipti (sjá töflu 1 í kafla 4.2).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum ≥ 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta (CrCL 60-89 ml/mín.) eða meðalskerta (CrCL 30-59 ml/mín.) nýrnastarfsemi.

Lúrbinedín hefur ekki verið metið hjá nægilegum fjölda sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCL < 30 ml/mín.) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi til að hægt sé að meta áhættuna; því skal ekki að gefa þessum sjúklingum lyfið. (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með meðferð með lúrbinedíni hjá sjúklingum með hækkað ASAT eða ALAT (ASAT eða ALAT > 3 × efri eðlileg mörk (ULN)) vegna takmarkaðrar reynslu.

Ekki er mælt með skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildargallrauði \leq ULN og ASAT > ULN, eða heildargallrauði 1 til $\leq 1,5 \times$ ULN og hvaða ASAT sem er).

Hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (heildargallrauði > 1,5 til $\leq 3 \times$ ULN og hvaða ASAT gildi sem er) er ráðlagður skammtur af ZEPZELCA 1,6 mg/m² gefið með innrennsli í bláæð á 60 mínútum á 21 dags fresti þar til sjúkdómurinn ágerist eða eituráhrif verða óásættanleg (sjá kafla 5.2). Fylgjast skal með sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi með tilliti til aukinna aukaverkana. Ef aukaverkanir koma fram við lækkaðan upphafsskammt er heimilt að lækka skammta allt að tvisvar sinnum, um 20% í hvort skipti (sjá töflu 1 í kafla 4.2).

Forðast skal gjöf ZEPZELCA hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (heildargallrauði > 3 × ULN). Ef ekki er hægt að komast hjá gjöf ZEPZELCA er ráðlagður skammtur 1,6 mg/m² gefinn með innrennsli í bláæð á 60 mínútum á 21 dags fresti þar til sjúkdómurinn ágerist eða eituráhrif verða óásættanleg (sjá kafla 5.2). Fylgjast skal með sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi með tilliti til aukinna aukaverkana. Ef aukaverkanir koma fram við lækkaðan upphafsskammt er heimilt að lækka skammta allt að tvisvar sinnum, um 20% í hvort skipti (sjá töflu 1 í kafla 4.2).

Börn

Notkun ZEPZELCA á ekki við hjá börnum við meðferð á lungnakrabbameini af smáfrumugerð.

Lyfjagjöf

ZEPZELCA er eingöngu til notkunar í bláæð. Gefa skal lyfið með innrennsli í bláæð á einni klukkustund.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Blanda skal ZEPZELCA og þynna það síðan enn frekar fyrir lyfjagjöf.

Íhuga skal notkun miðlægs æðaleggs til að draga úr hættu á utanæðaleka (sjá kafla 4.4) og segabláæðabólgu, sérstaklega hjá sjúklingum með takmarkað aðgengi að bláæðum.

Sjá leiðbeiningar um blöndun og þynningu lyfsins fyrir lyfjagjöf í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mergbæling

ZEPZELCA getur valdið verulegri og lífshættulegri mergbælingu, þ.m.t. daufkyrningafæð með hita og sýklasótt.

ZEPZELCA skal ekki gefið sjúklingum með daufkyrningafjölda undir $1,5 \times 10^9/l$ og blóðflagnafjölda undir $100 \times 10^9/l$ í upphafi.

Fylgjast skal með heildarblóðkornatalningu, þar með talið aðgreinandi hvítkornatalningu og blóðflagnatalningu í upphafi og fyrir hverja lotu. Skammtabreytingar gætu verið nauðsynlegar (sjá töflu 2 í kafla 4.2).

Ef fjöldi daufkyrninga er minni en $500/mm^3$ eða ef gildi eru lægri en neðri mörk eðlilegra gilda og tengjast sýkingu/sýklasótt, er mælt með notkun kyrningavaxtarþáttar.

Eituráhrif á lifur

Greint hefur verið frá hækkun á ALAT og ASAT við notkun ZEPZELCA (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með lifrarprófum, þar á meðal ALAT, ASAT og gallrauða, áður en meðferð með ZEPZELCA er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til. Skammtabreytingar gætu verið nauðsynlegar (sjá töflu 1 í kafla 4.2).

Utanæðaleki sem leiðir til vefjadreps

Utanæðaleki ZEPZELCA getur valdið áverkum á húð og mjúkvefjum, þar með talið drepri sem krefst sárahreinsunar (sjá kafla 4.8).

Íhuga á notkun miðlægs æðaleggs til að draga úr hættu á utanæðaleka, sérstaklega hjá sjúklingum með takmarkað aðgengi að bláæðum. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna utanæðaleka meðan á innrennsli með ZEPZELCA stendur.

Ef fram kemur utanæðaleki skal stöðva innrennsli lyfsins tafarlaust, fjarlægja innrennslislegginn og fylgjast skal með sjúklingnum með tilliti til teikna og einkenna um vefjadrep. Tíminn sem það tekur drep að koma fram eftir utanæðaleka getur verið breytilegur. Veita skal stuðningsmeðferð og ráðfæra sig við viðeigandi sérfræðilækni eftir þörfum til að meðhöndla teikn og einkenni utanæðaleka. Síðari innrennsli skal gefa á stað sem utanæðalekinn hafði ekki áhrif á.

Rákvöðvalýsa

Greint hefur verið frá rákvöðvalýsu hjá sjúklingum sem fá meðferð með ZEPZELCA (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með kreatínkínasa áður en meðferð með ZEPZELCA er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til.

Ef rákvöðvalýsa kemur fram skal tafarlaust grípa til stuðningsaðgerða eins og vökvagjafar í æð, lýting þvags (alkalinisation) og skilun, eftir þörfum. Stöðva skal meðferð með ZEPZELCA eða minnka skammtinn allt eftir alvarleika, [sjá töflu 2 í kafla 4.2].

Gæta skal varúðar ef lyf sem vitað er að tengjast rákvöðvalýsu (t.d. statín) eru gefin samhliða lúrbinedíni, þar sem hætta á rákvöðvalýsu getur aukist.

Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome, TLS)

Tilkynnt hefur verið um tilfelli af æxlislýsuheilkenni sem geta verið banvæn eftir ZEPZELCA meðferð. Heilbrigðisstarfsmönnum er ráðlagt að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til æxlislýsuheilkennis, sérstaklega þeim sem eru með mikla æxlisbyrði. Lykilvarúðarráðstafanir eru meðal annars að koma í veg fyrir ofþornun og meðhöndla ójafnvægi í blóðsöltum. Ef æxlislýsuheilkenni kemur fyrir skal meðhöndla það tafarlaust og meta skal hugsanlega þörf á að gera hlé á meðferð eða hætta henni (sjá kafla 4.2).

Samhliða gjöf með öflugum CYP3A virkjum

Forðast skal samhliða gjöf með öflugum CYP3A virkjum (sjá kafla 4.5).

Eituráhrif á fósturvísi og fóstur

Lúrbinedín getur valdið fósturskaða ef það er gefið þunguðum konum. Þungunarpróf eru ráðlögð fyrir konur á barneignaraldri áður en meðferð hefst.

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan meðferð stendur og í 7 mánuði eftir síðasta skammt.

Karlar sem eiga kvenkyns maka sem geta orðið þungaðar verða að nota smokk meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir síðasta skammt. Kvenkyns makar sem geta orðið þungaðar verða að nota mjög örugga getnaðarvörn á sama tímabili (sjá kafla 4.6 og 5.3).

Sjúkdómssértækar varúðarráðstafanir - lungnakrabbamein af smáfrumugerð

Sjúklingar með ECOG getumat ≥ 2 ; meinvörp í miðtaugakerfi, sögu um sjálfsnæmissjúkdóma eða gjöf altækra ónæmisbælandi lyfja innan viku fyrir þátttöku voru útilokaðir frá þátttöku í lykilorannsókn á lungnakrabbameini af smáfrumugerð (sjá kafla 5.1). Þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir skal gæta varúðar við notkun lúrbinedíns ásamt atezolizumabi hjá þessum hópum eftir vandlega íhugun á hugsanlegum ávinningi/áhættu fyrir hvern einstakling.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Verkun öflugra eða miðlungi öflugra CYP3A hemla á lúrbinedín

Í sérstakri rannsókn á milliverkunum lyfja ($n = 8$) með ítracónazóli, öflugum CYP3A4 hemli, jókst altæk útsetning fyrir heildar lúrbinedíni u.þ.b. 2,7-falt ($AUC_{0-\infty}$) og heildar plasmaúthreinsun minnkaði um 63% þegar lúrbinedín var gefið samhliða ítracónazóli (heildardagskammtur 200 mg í 12 daga, 4 daga fyrir og allt að 8 daga eftir gjöf lúrbinedíns).

Forðast skal samhliða gjöf ZEPZELCA með öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A hemlum. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða gjöf með öflugum CYP3A hemlum (t.d. ketócónazóli, ítracónazóli, posakónazóli, voricónazóli, claritrómýcín, telitrómýcín, lopinavíri, ritonavíri, sakvínavíri, nelfínavíri, atazanavíri, indinavíri, boceprevíri, telaprevíri) eða miðlungi öflugum CYP3A hemlum (t.d. aprepítanti, ciprofloxacín, erýtrómýcín, cíclósporín, flúcónazóli, díltiazemí, verapamíl), skal minnka skammtinn af ZEPZELCA um 50% af samþykktum skammti (sjá kafla 4.2). Ef aukaverkanir koma fram við lækkaðan upphafsskammt er heimilt að lækka skammta allt að tvisvar sinnum, um 20% í hvort skipti (sjá töflu 1 í kafla 4.2).

Áhrif öflugra CYP3A virkja á lúrbínectedín

Í sérstakri rannsókn á milliverkunum lyfja ($n = 8$) með bósentani, miðlungi öflugum CYP3A4 virkja, minnkaði altæk útsetning fyrir heildar lúrbínectedíni um það bil 20% ($AUC_{0-\infty}$) og heildar plasmaúthreinsun jókst um 25% þegar lúrbínectedín var gefið samhliða bósentani (125 mg tvisvar á dag í 5 daga). Þess vegna útilokar umfang þessara breytinga klínískt marktæk áhrif samhliða gjafar miðlungi öflugra CYP3A4 virkja (t.d. bósentans, cenobamats, dabrafenibs, efavirenz, etravíríns, lorlatiníbs, pexidartiníbs, fenóbarbítals, primídons, sotorasíbs) á útsetningu fyrir lúrbínectedíni og ekki er þörf á skammtaaðlögun.

Forðast skal samhliða gjöf öflugra CYP3A örva (t.d. karbamasepíns, fenóbarbítals, fenýtóíns, rífampicíns, rífabútíns, rífapentíns, jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*)) og ZEPZELCA. Íhuga skal önnur lyf með minni CYP3A virkjun (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir karla og kvenna

Pungunarpróf eru ráðlögð hjá konum á barneignaraldri áður en meðferð með lúrbínectedíni hefst.

Kvenkyns sjúklingar sem geta orðið þungaðar verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir síðasta skammt.

Karlar sem eiga kvenkyns maka sem geta orðið þungaðar verða að nota smokk meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir síðasta skammt. Kvenkyns makar sem geta orðið þungaðar verða að nota mjög örugga getnaðarvörn á sama tímabili (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lúrbínectedíns hjá þunguðum konum.

Dýrarannsóknir hafa sýnt alvarlegar eiturverkanir á þroskun fósturvísis og fósturs (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota lúrbínectedín á meðgöngu, nema ef meðferð með lúrbínectedíni er nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Upplýsa skal þungaðar konur eða konur á barneignaraldri um hugsanlega áhættu fyrir fóstur. Ef ZEPZELCA er notað á meðgöngu eða ef sjúklingur verður þungaður meðan á meðferð með ZEPZELCA stendur skal upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstur.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort lúrbínectedín/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjól.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylkinga.

Ekki má nota lúrbínectedín meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Þó að engar sértækar rannsóknir hafi verið gerðar til að meta frjósemi með lúrbinedíni og engin skýr merki um eitúráhrif á æxlunarferri hafi komið fram í rannsóknum á eitúráhrifum, er líklegt að það hafi áhrif á æxlunargetu vegna eðlis efnisins (frumudrepanði og stökkbreytandi).

Leita skal ráða um varðveislu eggfruma eða sæðis áður en meðferð hefst vegna möguleika á óafturkræfri ófrjósemi af völdum meðferðar með lúrbinedíni. Einnig er mælt með erfðaráðgjöf fyrir sjúklinga sem vilja eignast börn eftir meðferð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

ZEPZELCA hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum sem finna fyrir þreytu, sundli, svima og ógleði að aka ekki eða nota vélar fyrr en einkenni hafa horfið (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar voru ógleði (37,6%), þreyta* (34,3%), blóðleysi (33,9%), blóðflagnafæð (27,7%) og daufkyrningafæð (25,2%).

Algengustu 3./4. stigs aukaverkanirnar voru daufkyrningafæð (12,4%), blóðflagnafæð (11,2%), blóðleysi (9,5%) og þreyta* (5,0%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fyrir hjá 34,3% sjúklinga sem fengu ZEPZELCA ásamt atezolizumabi. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru blóðflagnafæð (2,9%), lungnabólga (3,7%), sýkingar í öndunarvegi (2,5%) og mæði (2,1%). Banvænar aukaverkanir komu fyrir hjá 5% sjúklinga sem fengu ZEPZELCA ásamt atezolizumabi, í flestum tilfellum vegna lungnabólgu og annarra lungnasýkinga.

Meðferð með ZEPZELCA var stöðvuð til frambúðar vegna aukaverkana hjá 5,8% sjúklinga sem fengu ZEPZELCA í samsettri meðferð með atezolizumabi. Algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð með ZEPZELCA var stöðvuð til frambúðar var daufkyrningafæð (1,7%).

Aukaverkanir sem leiddu til þess að gera þurfti hlé á notkun ZEPZELCA hjá sjúklingum sem fengu ZEPZELCA ásamt atezolizumabi komu fyrir hjá 28,9% sjúklinga; algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til meðferðarhlés voru daufkyrningafæð (5,4%), blóðleysi (5,0%), þreyta* (4,6%) og blóðflagnafæð (3,3%).

Minnkun skammta af ZEPZELCA vegna aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu ZEPZELCA ásamt atezolizumabi átti sér stað hjá 16,1% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem urðu til þess að minnka þurfti skammta hjá sjúklingum sem fengu ZEPZELCA með atezolizumabi voru blóðflagnafæð (4,1%), þreyta* (3,3%), ógleði (2,1%) og uppköst (2,1%).

* Sjá neðanmálsgrein í töflu 3 varðandi samantekin kjörhugtök.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá í klínísku rannsókninni IMforte eru skráðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni í töflu 3.

Tíðni aukaverkana er byggð á tíðni aukaverkana af öllum orsökum sem greindust hjá 242 sjúklingum sem fengu lúrbinedín í samsettri meðferð með atezolizumabi; miðgildi tímalengdar meðferðar var 4,4 mánuðir í klínísku rannsókninni IMforte (sjá kafla 5.1 fyrir upplýsingar um helstu einkenni þátttakenda í þessari klínísku rannsókn). Frekari aukaverkanir voru tilkynntar eftir markaðssetningu.

Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); „tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)“. Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 3: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu ZEPZELCA í samsettri meðferð með atezolizumabi

Tíðniflokkur (öll stig)	Aukaverkanir flokkaðar eftir líffæraflokki	Öll stig (%)	Stig ≥ 3 (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
Algengar	Lungnabólga	5,4	3,3
	Þvagfærasýkingar ^a	5,4	0,4
	Sýking	3,3	1,2
	Húðsýking ^b	2,1	0,4
Sjaldgæfar	Sýklasótt	0,4	0,4
Blóð og eitlar			
Mjög algengar	Blóðleysi	33,9	9,5
	Blóðflagnafæð	27,7	11,2
	Daufkyrningafæð	25,2	12,4
	Hvítfrumnafæð	12,4	2,9
Algengar	Eitilfrumnafæð	5,4	2,1
	Daufkyrningafæð með hita	1,7	1,7
Sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð	0,4	0,4
Innkirtlar			
Algengar	Skjaldvakabrestur	7,9	0
Efnaskipti og næring			
Mjög algengar	Minnkuð matarlyst	18,2	0,8
Algengar	Blóðmagnésíumlækkun	5,4	0,4
	Blóðkalsíumlækkun	4,5	0,8
Koma örsjaldan fyrir	Æxlislýsuheilkenni ^c	tíðni ekki þekkt	-
Taugakerfi			
Algengar	Útlægur taugakvilli ^d	8,3	0,8
	Höfuðverkur	6,6	0
	Bragðtruflun	2,9	0
Æðar			
Algengar	Bláæðabólga	7,0	0
	Segabláæðabólga	4,5	0,4
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Mjög algengar	Mæði	10,7	2,5
Algengar	Hósti	9,9	0
	Millivefslungnabólga	4,5	0,8
	Hósti með slími	4,1	0
Meltingarfæri			
Mjög algengar	Ógleði	37,6	2,9
	Niðurgangur	15,7	0,4
	Uppköst	14,9	0,8
	Hægðatregða	12,8	0
Algengar	Kviðverkir ^e	9,9	0,4
	Meltingartruflanir	4,5	0
	Munnbólga	2,5	0
Húð og undirhúð			
Algengar	Klái	7,9	0,4
	Útbrot	5,8	0

Tíðniflokkur (öll stig)	Aukaverkanir flokkaðar eftir líffæraflokki	Öll stig (%)	Stig ≥ 3 (%)
Stoðkerfi og bandvefur			
Mjög algengar	Stoðkerfisverkur ^f	15,7	0,8
Algengar	Líðverkir	8,3	1,2
Mjög sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa ^c	tíðni ekki þekkt	-
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Mjög algengar	Þreyta ^g	34,3	5,0
Algengar	Bjúgur ^h	6,2	0,4
	Hiti	5,4	0
	Útlimabjúgur	4,5	0,4
	Utanæðaleki ⁱ	3,3	0
	Slímhúðarbólga	2,5	0
Rannsóknaniðurstöður			
Algengar	Hækkuð gildi transamínasa ^j	9,1	2,9
	Hækkuð gildi kreatínins í blóði	5,4	0
	Hækkuð gildi gamma-glútamýltransferasa	3,3	0,8
	Hækkuð gildi kreatínínasa í blóði	2,1	0,4
	Þyngdartap	3,3	0
^a Þ.m.t. þvagfærasýking, blöðrubólga. ^b Þ.m.t. húðsýking, netjubólga. ^c Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum), greint frá eftir markaðssetningu (upplýsingar um stig eru ekki tiltækar). ^d Þ.m.t. snertiskynsminnkun, útlægur taugakvilli, náladofi, útlægur skyntaugakvilli. ^e Þ.m.t. óþægindi í kvið, þaninn kviður, kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar. ^f Þ.m.t. bakverkir, stoðkerfisverkir í brjósti, stoðkerfisverkir, vöðvaverkir, hálsverkir, verkir í útlimum. ^g Þ.m.t. þróttleysi, þreyta. ^h Þ.m.t. bjúgur, útlægur bjúgur. ⁱ Í fáeinum tilfellum var greint frá vefjadrepi. ^j Þ.m.t. aukinn alanín amínótransferasi, aukinn aspartat amínótransferasi, auknir transamínasar.			

Lýsing á völdum aukaverkunum

Daufkyrningafæð

Í IMforte rannsókninni fengu 25,2% sjúklinga daufkyrningafæð (öll stig), 12,4% fengu daufkyrningafæð af 3./4. stigi og 1,7% fengu daufkyrningafæð með hita og 0,4% sýklasótt. Miðgildi tímans þar til daufkyrningafæð* (af öllum stigum) kom fyrst fram var 10 dagar (á bilinu: 7-29). Miðgildi tímalengdar sem hún stóð yfir var 11 dagar (á bilinu: 1-196). Daufkyrningafæð* leiddi til skammtalækkunar hjá 1,7% sjúklinga og meðferðarhlés hjá 5,4% sjúklinga. Meðferð var endanlega stöðvuð hjá 1,7% sjúklinga.

Eituráhrif á lifur

Í IMforte var greint frá hækkuðum á ALAT hjá 6,6% sjúklinga (2,5% ≥ 3. stig) á meðan greint var frá hækkuðum á ASAT hjá 7,0% sjúklinga (1,2% ≥ 3. stig). Miðgildi tímans þar til hækkað ALAT (af öllum stigum) kom fyrst fram var 7 dagar (á bilinu: 3-22). Miðgildi tímalengdar sem það varði var 17 dagar (á bilinu: 7-21). ALAT* leiddi til skammtalækkunar eða meðferðarhlés hjá 0,4% sjúklinga. Miðgildi tímans þar til hækkað ASAT (af öllum stigum) kom fyrst fram var 4 dagar (á bilinu: 3-8). Miðgildi tímalengdar sem það varði var 9 dagar (á bilinu: 6-21). Hækkað ASAT* leiddi til skammtalækkunar hjá 0,8% sjúklinga.

Rákvöðvalýsa

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilfelli af rákvöðvalýsu við notkun ZEPZELCA. Engin banvæn tilfelli hafa verið tilkynnt.

Utanaðaleki

Í sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá utanaðaleka með staðbundinni ertingu við notkun ZEPZELCA eftir markaðssetningu. Í fáeinum tilfellum var greint frá vefjadrepi sem krafðist sárahreinsunar.

Æxlislýsuheilkenni

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilfelli af æxlislýsuheilkenni við notkun ZEPZELCA.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ef grunur leikur á ofskömmun skal fylgjast náið með sjúklingnum með tilliti til mergbælingar og lifrarendis og veita stuðningsmeðferð sé þess þörf.

Ekkert þekkt mótefni er til við ofskömmun lúrbínectedíns.

Ekki er búist við að blóðskilun auki útskilnað lúrbínectedíns þar sem lúrbínectedín er mjög bundið plasmapróteinum (99%) og útskilnaður um nýru er hverfandi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XX69

Verkunarháttur

Lúrbínectedín hamlar umritunarferli krabbameinsvaldandi efna með því að (i) bindast við CG-ríkar DNA-raðir, sem eru staðsettar innan stýrisvæðis prótein-kóðandi gena; (ii) losa umritunarþætti krabbameinsvaldandi efna af bindistöðum sínum; og (iii) fresta lengingu RNA pólýmerasa II og niðurbrot þess með úbíkítín/próteasóm verkunarháttinum, og öll þessi ferli leiða til síðari stöðvunar frumufurils og stýrðs æxlisfrumudauða.

Lúrbínectedín bælir tjáningu bólgu- og hreyfigetutengdra gena við nanómólþéttni sem ekki veldur eitrunaráhrifum *in vitro*, en hindrar einnig frumufletning og viðloðun. Við hærri þéttni veldur það frumudauða í einkjörnungum og gleypifrumum með virkjun caspase-8. Í *in vivo* (í músalíkönunum) hamlar æxlishefjandi skömmun (0,18–0,20 mg/kg) æxlisvexti, dregur úr tilteknum ónæmisfrumum og minnkar æðakerfi æxlisins.

Lyfhrif

Raflifeðlisfræði hjartans

Möguleiki á lengingu QTc-bils með lúrbinedíni var metinn hjá 39 sjúklingum með langt gengið krabbamein. Ekki komu fram mikil áhrif (> 10 ms) á QTc-bilið með 3,2 mg/m² skammti af lúrbinedíni á 21 dags fresti.

Verkun og öryggi

Útbreitt lungnakrabbamein af smáfrumugerð

Virgni viðhaldsmeðferðar með ZEPZELCA í samsettri meðferð með atezolizumabi var rannsökuð hjá 483 sjúklingum sem fyrstavalsmeðferð við útbreiddu lungnakrabbameini af smáfrumugerð í IMforte, slembiraðaðri, fjölsetra, opinni rannsókn. Þátttakendur voru hæfir fyrir slembiröðun ef þeir höfðu náð CR, PR eða SD samkvæmt RECIST útgáfu 1.1 byggt á mati með röntgenmyndum, innan 28 daga fyrir slembival eftir að hafa lokið 4 lotum af undirbúningsmeðferð með atezólizumabi, carboplatíni og etópósíð og ef þeir höfðu ECOG getumat 0 eða 1. Hæfum sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá viðhaldsmeðferð annaðhvort með lúrbinedíni ásamt atezólizumabi eða atezólizumabi einu sér. Sjúklingar sem raðað var í lúrbinedín ásamt atezolizumab meðferðararminn fengu meðferð með kyrningavaxtarþætti nema um væri að ræða frábendingu fyrir þeirri meðferð. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með meinvörp í miðtaugakerfi, sögu um sjálfsmæmissjúkdóma og sjúklinga sem höfðu fengið altæk ónæmisbælandi lyf innan við viku fyrir skráningu. Slembiröðun var lagskipt eftir ECOG getumati (0 á móti 1), laktatdehýdrógenasa (\leq efri eðlileg mörk (ULN) á móti > ULN), tilvist lifrarmeinvarpa við skráningu (já á móti nei) og fyrri fyrirbyggjandi geislameðferð á höfuðkúpu (já á móti nei).

Sjúklingum var slembiraðað í annan af tveimur eftirfarandi meðferðarörmum:

- ZEPZELCA 3,2 mg/m² inndæling í bláæð með atezólizumabi 1.200 mg inndæling í bláæð einu sinni á 3 vikna fresti þar til sjúkdómurinn ágerist eða eituráhrif verða óásættanleg, eða
- Atezólizumab 1.200 mg inndæling í bláæð einu sinni á 3 vikna fresti þar til sjúkdómurinn ágerist eða eituráhrif verða óásættanleg.

Aðalendapunktur voru heildarlifun (*overall survival*, OS) og lifun án versunar (*progression-free survival*, PFS) metin af óháðri rannsóknarstofnun (*independent review facility*, IRF) samkvæmt RECIST [Response Evaluation Criteria in Solid Tumours] v1.1 viðmiðum í slembivalda hópnum (sjá töflu 5).

Alls var 483 sjúklingum slembiraðað: 242 í ZEPZELCA með atezolizumab meðferðararminn og 241 í atezolizumab meðferðararminn. Miðgildi aldurs var 66 ár (á bilinu 35 til 85 ár, þar sem 13% voru \geq 75 ár). Meirihluti sjúklinganna voru hvítir (81,6%); 12,8% voru asískir, 6,6% voru frá rómönsku Ameríku og < 1% voru svartir eða Ameríkanar af afrískum uppruna. Flestir sjúklinganna voru karlar (62,5%) og 97,5% voru núverandi eða fyrrverandi reykingarmenn. ECOG getumat við upphaf var 0 (42,9%) eða 1 (57,1%).

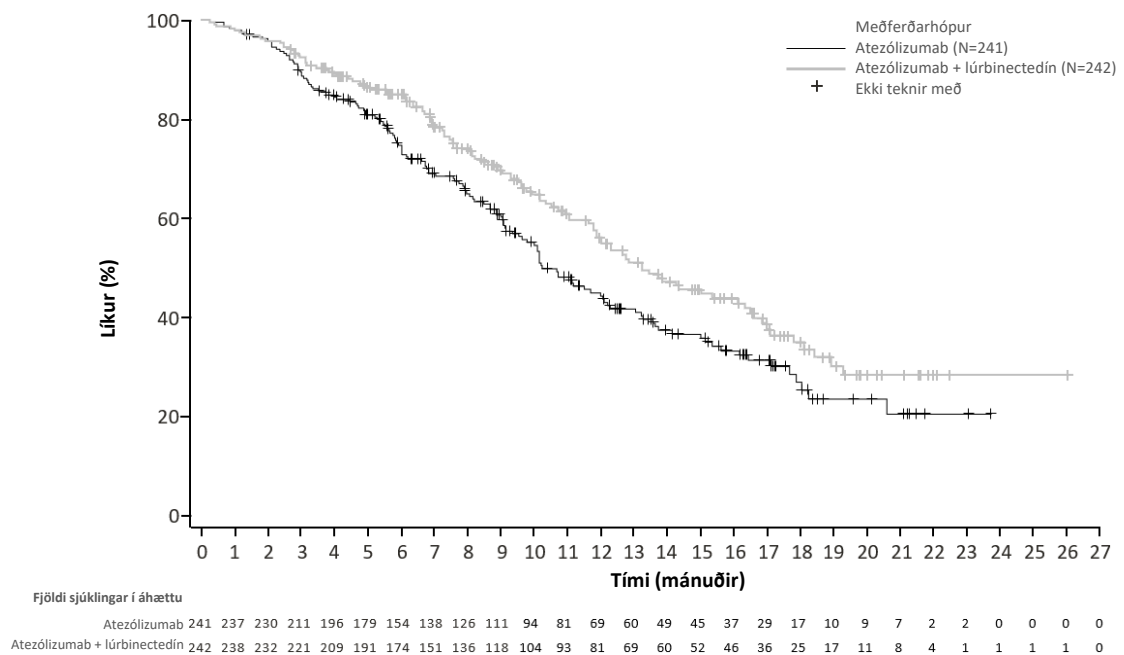
Niðurstöður verkunar eru settar fram í töflu 5 og á myndum 1 og 2.

Tafla 4: Niðurstöður verkunar úr IMforte

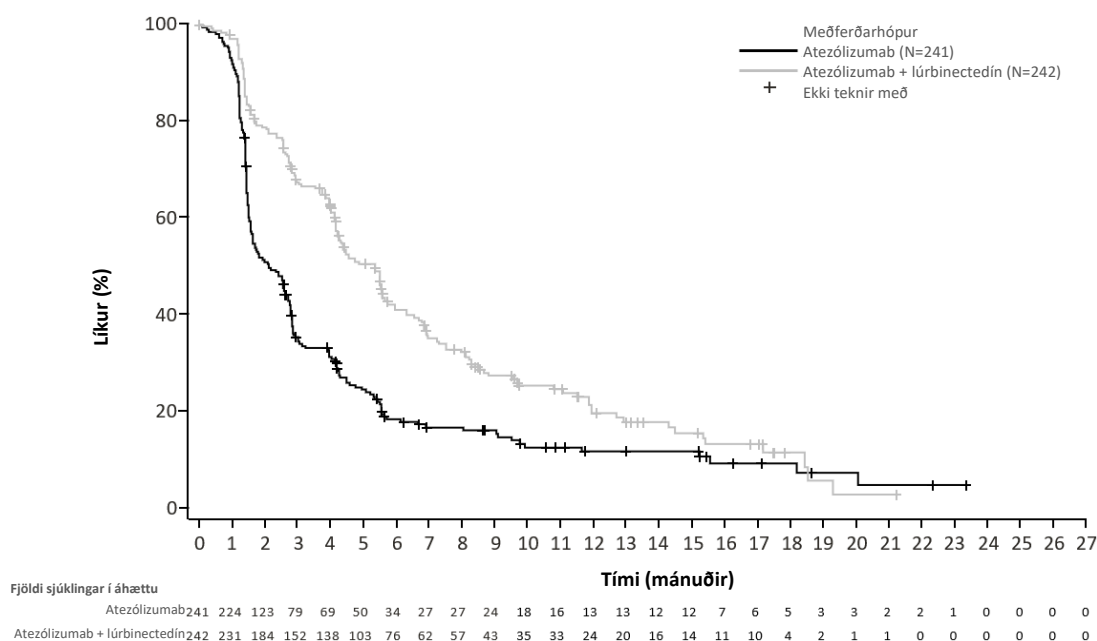
	lúrbinedín með atezólizumabi N = 242	atezólizumab N = 241
Heildarlifun¹		
Dauðsföll (%)	113 (46,7%)	136 (56,4%)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	13,2 (11,9; 16,4)	10,6 (9,5; 12,2)
Áhættuhlutfall ² (95% CI) p-gildi ^{3, 6}		0,73 (0,57; 0,95) 0,0174

Lifun án versunar ^{1, 4, 5}		
Fjöldi tilvika (%)	174 (71,9%)	202 (83,8%)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	5,4 (4,2; 5,8)	2,1 (1,6; 2,7)
Áhættuhlutfall ² (95% CI)	0,54 (0,43; 0,67)	
p-gildi ^{3, 7}	< 0,0001	
Lokadagur: 29. júlí 2024		
¹ Mælt frá því slembiröðun var gerð		
² Lagskipt eftir ECOG getumati, LDH-gildum, tilvist lifrarmeinvarpa og fyrri fyrirbyggjandi geislameðferðar á höfuðkúpu		
³ Byggt á lagskiptu log-rank prófi		
⁴ Samkvæmt ákvörðun óháðrar rannsóknarstofnunar		
⁵ Samkvæmt RECIST v1.1		
⁶ Samanborið við úthlutað alfa upp á 0,0313 (tvíhliða) fyrir þessa milligreiningu á heildarlifun.		
⁷ Samanborið við úthlutaðan alfa upp á 0,001 (tvíhliða) fyrir þessa loka greiningu á lifun án versunar.		
CI = öryggisbil		

Mynd 1: Kaplan-Meier graf af heildarlifun í Imforte



Mynd 2: Kaplan-Meier graf eftir mati óháðrar rannsóknastofnunar á lifun án versnunar í Imforte



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ZEPZELCA hjá öllum undirhópum barna við meðferð á lungnakrabbameini af smáfrumugerð (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir gjöf 3,2 mg/m² skammts af lúrbinededíni sem innrennsli í bláæð á 1 klukkustund var margfeldis meðaltal C_{max} í plasma 107 µg/l og AUC_∞ 551 µg*klst/l. Engin uppsöfnun lúrbinededín í plasma sést við endurtekna gjöf á 21 dags fresti.

Dreifing

Dæmigert dreifingarrúmmál lúrbinededíns við jafnvægi er 504 l. Binding við plasmaprótein er um það bil 99%, bæði við albúmín og α-1-sýru glýkóprótein, með útreiknuðu blóð-til-plasma skiptingarhlutfalli upp á 0,68.

Umbrot

Rannsóknir *in vitro*

Rannsóknir *in vitro* með frymisagnir (e. microsomes) og frymisrisa (e. supersomes) úr lifur manna benda til þess að CYP3A4 sé aðal CYP ensímið sem ber ábyrgð á umbroti lúrbinededíns í lifur.

Cýtókróm P450 (CYP) ensím: Lúrbinededín er ekki hemill á CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eða CYP3A4. Lúrbinededín örvar ekki CYP1A2 eða CYP3A4. Geta lúrbinededíns til að örva CYP2B6 er ekki þekkt.

Flutningskerfi: Lúrbinededín er hvarfefni MDR1 (P-gp) en ekki hvarfefni OATB1P1, OATP1B3, OCT1 eða MATE1. Lúrbinededín sýndi hamlandi getu *in vitro* gagnvart MDR1, OATP1B1, OATP1B3 og OCT1 hins vegar eru þessar niðurstöður ekki taldar vera klínískt mikilvægar. Lúrbinededín er ekki hemill BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 eða OCT2.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími lúrbínectedíns er 51 klukkustund. Heildarúthreinsun lúrbínectedíns úr plasma er 11 l/klst.

Helsta útskilnaðarleið geislavirkni tengdri lúrbínectedíni var með hægðum (89% af skammti), þar sem aðeins snefilmagn af óbreyttu lúrbínectedíni greindist í hægðum (< 0,2% af skammti). Útskilnaður í þvagi var minniháttar (6% af skammti), aðallega sem óbreytt efnasamband (1% af skammti) og eitt umbrotsefni (allt að 1% af skammti).

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf lúrbínectedíns eru línuleg á skammtabilinu 0,02-6,9 mg/m².

Sérstakir sjúklingahópar

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum sýndi að þyngd (á bilinu 39-154 kg), aldur (á bilinu 18-85 ár) og kyn hafa ekki klínískt mikilvæg áhrif á altæka útsetningu fyrir lúrbínectedíni.

Skert lifrarstarfsemi

Sérstök rannsókn var framkvæmd til að meta áhrif mismunandi stiga lifrabilunar á lúrbínectedín hjá sjúklingum með langt gengin föst æxli. Sjúklingar voru flokkaðir samkvæmt NCI-ODWG flokkun [National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group] með ýmist eðlilega lifrarstarfsemi eða vægt skerta (heildargallrauði ≤ ULN og ASAT > ULN, eða heildargallrauði > 1 til ≤ 1,5 × ULN og ASAT = hvað sem er), miðlungsskerta (heildargallrauði > 1,5 til ≤ 3 × ULN og ASAT = hvað sem er) eða verulega skerta (heildargallrauði > 3 × ULN) lifrarstarfsemi. Sjúklingar með eðlilega lifrarstarfsemi og vægt skerta lifrarstarfsemi fengu lúrbínectedín 3,2 mg/m² og sjúklingar með miðlungsskerta og verulega skerta lifrarstarfsemi fengu lúrbínectedín 1,6 mg/m². Enginn tölfraðilega marktækur munur sást á lyfjahlvörfum heildar lúrbínectedíns milli hópa. Tölfraðilega marktækt herra skammtaleiðrétt hlutfall M1 AUC umbrotsefna/óbreyttra efna (*metabolite/parent ratio*, MPR) kom fram hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (hlutfall: 5,95, 90% öryggisbil: 2,54–13,98) og miðlungsskertra lifrarstarfsemi (hlutfall: 8,65, 90% öryggisbil: 3,94–19,01) samanborið við sjúklinga með vægt skerta lifrarstarfsemi. Enginn tölfraðilega marktækur munur sást á M4 MPR eftir hópum með mismikla skerðingu á lifrarstarfsemi.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum sást enginn augljós munur á lyfjahlvörfum hjá 125 sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi sem fengu lúrbínectedín 3,2 mg/m² á 21 dagafresti samanborið við 625 sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á lúrbínectedíni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum sást enginn greinilegur munur á lyfjahlvörfum hjá 165 sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (CrCL 60-89 ml/mín.), 73 sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi (CrCL 30-59 ml/mín.) og einum sjúklingi með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCL 26 ml/mín.) sem fengu lúrbínectedín 3,2 mg/m² á 21 dags fresti samanborið við 166 sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Lyfjahlvörfraðilegir eiginleikar lúrbínectedíns hjá sjúklingum með CrCL < 30 ml/mín. eða sjúklingum í skilun eru óþekktir.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræði

Aðalmarkmið eiturhrifa sem greindust í forklínískum tegundum (rottum, hundum og primötum öðrum en mönnum) einkenndist af verulegri, afturkræfri og óuppsafnaðri rýrnun beinmergs, sem tengdist skammtaháðri hvítfrumnafæð, sem og blóðflagnafæð og blóðleysi. Að auki upplifðu dýr sem fengu lúrbinedín frávik í lifur (margir dökkir fletir eða bólgin lifur, aukning á mörkum um lifrarstarfsemi, gallgangsskemmdir með drepri og/eða bjúg, og hrönnun/sjálfdreyðing lifrarfrumna og ofvöxtur lifrarfrumna í kringum portæð). Frekari niðurstöður komu fram í meltingarvegi (slímhúðarrýrnun), nýrum (hrönnun í nýrilberki og frymisbólumyndun), hjarta (staðbundin, væg til miðlungi mikil hrönnun í hjartavöðva og/eða drep) og viðbrögð á stungustað (bólguviðbrögð umhverfis æðar/í æðum). Fullur bati, eftir að skömmtun var hætt, kom fram fyrir flestar af þessum breytingum.

Erfðaeituráhrif

Jákvæðar niðurstöður fyrir erfðaeituráhrif komu fram *in vitro* fyrir spendýrafrumulínur sem sýndu skammtaháð eituráhrif við alla prófaða styrkleika (á bilinu 48 til 0,188 ng/ml). Jákvæðar niðurstöður fyrir erfðaeituráhrif eru væntanlegar fyrir lúrbinedín sem æxlishefjandi lyf sem hefur áhrif á DNA (sjá kafla 4.6).

Krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum lúrbinedíns.

Æxlun og þroski

Lúrbinedín olli eiturverkunum á móður við stakan skammt af hámarksþolanlegum skammti sem nam 0,6 mg/m² á 10. degi eftir mökun og alvarlegum eituráhrifum á fósturvísi, sem leiddu til 100% fósturláta (sjá kafla 4.4 og 4.6).

6. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi
Mjólkursýra
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

ZEPZELCA 2 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

18 mánuðir

ZEPZELCA 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

5 ár

Blönduð og þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við í 24 klukkustundir við annaðhvort 2 °C til 8 °C eða 25 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef það er ekki gert eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og eiga yfirleitt ekki að vera umfram 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C, nema blöndun/þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát. Ef blöndun/þynning hefur farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát má geyma tilbúna lyfið í allt að 24 klukkustundir við annaðhvort +2 °C til +8 °C eða +25 °C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C til 8 °C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

ZEPZELCA 2 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

20 ml hettuglas (glært gler af gerð 1) með tappa (bútýlgúmmi) og hvítu innsigli (ál), sem inniheldur 2 mg af lúrbinedíni.

Pakkningastærð með 1 hettuglasi.

ZEPZELCA 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

30 ml hettuglas (glært gler af gerð 1) með tappa (bútýlgúmmi) og bláu innsigli (ál), sem inniheldur 4 mg af lúrbinedíni.

Pakkningastærð með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fylgja verður viðeigandi verklagsreglum um rétta meðhöndlun og förgun frumudrepani lyfja.

Nauðsynlegt er að þú hafir hlotið þjálfun í réttum aðferðum við að blanda og þynna ZEPZELCA og nauðsynlegt er að þú notir hlífðarklæðnað, þ.m.t. grímu, gleraugu og hanska, bæði meðan á blöndun og þynningu stendur. Komist lyfið af vangá í snertingu við húð, augu eða slímhúðir verður að þvo viðkomandi svæði strax með ríkulegu magni af vatni. Þú mátt ekki að meðhöndla lyfið ef þú ert þunguð.

Útbúið innrennslislyf, lausn að viðhafðri smitgát á eftirfarandi hátt:

- Dælið 8 ml (fyrir 4 mg styrkleika) eða 4 ml (fyrir 2 mg styrkleika) af vatni fyrir stungulyf inn í hettuglasið, þannig að lausnin innihaldi 0,5 mg/ml af lúrbinedíni. Hristið hettuglasið þar til duftið er alveg uppleyst. Blandaða lausnin er tær, litlaus eða örllítið gulleit lausn, laus við sýnilegar agnir. Skoðið lausnina með tilliti til agna og upplitunar.
- Reiknið út nauðsynlegt rúmmál af blandaðri lausn á eftirfarandi hátt:
$$\text{Rúmmál (ml)} = \frac{\text{líkamsyfirborð (m}^2\text{)} \times \text{stakur skammtur (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

- Til að gefa lyfið í gegnum miðlægan bláæðalegg skal draga viðeigandi magn af blandaðri lausn úr hettuglasinu og bæta því í innrennslisílát sem inniheldur að minnsta kosti 100 ml af annaðhvort þynningarvökvanum 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til innrennslis eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til innrennslis.
- Til að gefa lyfið í gegnum innrennslisslöngu í útlæga bláæð skal draga viðeigandi magn af blandaðri lausn úr hettuglasinu og bæta því í innrennslisílát sem inniheldur að minnsta kosti 250 ml af annaðhvort þynningarvökvanum 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til innrennslis eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til innrennslis.

Eftirfarandi efni eru samrýmanleg við þynnta ZEPZELCA lausn:

- Ílát úr pólýólefini (pólýetýlen, pólýprópýlen og blöndur af þeim).
- Innrennslissett úr PVC (sem inniheldur ekki DEHP), pólýúretan og pólýólefin (pólýetýlen, pólýprópýlen og pólýbútadíen).
- Pólýetersúlfón siur á innrennslisslöngum með opastærð upp á 0,22 míkron.
- Ígræddur búnaður til lyfjagjafar í bláæð með lyfjabrunni úr titani og plastresíni og með pólýúretan eða sílikon bláæðaleggjum

ZEPZELCA má gefa með eða án síu í innrennslisslöngunni.

Ekki má nota innrennslisslöngur sem innihalda síuhimnur úr næloni þegar blandaða ZEPZELCA lausnin er þynnt með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til innrennslis.

Lúrbínectedín er frumudrepani lyf. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAPPAASKJA ZEPZELCA 2 mg

1. HEITI LYFS

ZEPZELCA 2 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn lúrbinectedín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með stofni inniheldur 2 mg af lúrbinectedíni. Einn ml af blandaðri lausn inniheldur 0,5 mg af lúrbinectedíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: súkrósa, mjólkursýru og natríumhýdroxíð

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og frekari þynningu. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepanði: Meðhöndlið af varúð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Sjá fylgiseðil varðandi geymsluskilyrði fyrir blandaðar og þynntar lausnir.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Pharma Mar, S.A.

Avda. de los Reyes 1

Pol. Ind. La Mina

28770 Colmenar Viejo (Madrid)

Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2032/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ZEPZELCA HETTUGLAS 2 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ZEPZELCA 2 mg stofn fyrir þykkni
lúrbinedín
Til i.v. notkunar eftir blöndun og þynningu

2. LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

Frumudrepandi
PharmaMar, S.A. (firmamerki)

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAPPAASKJA ZEPZELCA 4 mg

1. HEITI LYFS

ZEPZELCA 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn lúrbinctedín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með stofni inniheldur 4 mg af lúrbinctedíni. Einn ml af blandaðri lausn inniheldur 0,5 mg af lúrbinctedíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: súkrósa, mjólkursýru og natríumhýdroxíð

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og frekari þynningu. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepanði: Meðhöndlið af varúð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Sjá fylgiseðil varðandi geymsluskilyrði fyrir blandaðar og þynntar lausnir.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2032/002

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA ENINGA

ZEPZELCA HETTUGLAS 4 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ZEPZELCA 4 mg stofn fyrir þykkni
lúrbinedín
Til i.v. notkunar eftir blöndun og þynningu

2. LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI ENINGA

6. ANNAD

Frumudrepandi
PharmaMar, S.A. (firmamerki)

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

ZEPZELCA 2 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn ZEPZELCA 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn lúrbínectedín

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um ZEPZELCA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ZEPZELCA
3. Hvernig nota á ZEPZELCA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ZEPZELCA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ZEPZELCA og við hverju það er notað

ZEPZELCA er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið lúrbínectedín.

ZEPZELCA er notað fullorðnum til meðferðar á tegund lungnakrabbameins af smáfrumugerð sem hefur dreift sér um lungun eða aðra líkamshluta (langt gengið lungnakrabbamein af smáfrumugerð). Það er notað ásamt atezólizumabi sem viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum þar sem krabbamein hefur ekki versnað eftir meðferð með atezólizumabi, karbóplatíni og etopósíði (önnur krabbameinslyf).

Virka efnið lúrbínectedín í ZEPZELCA virkar með því að bindast erfðaefninu (DNA) í krabbameinsfrumum. Þetta skaðar DNA og truflar frumuvöxt og fjölgun, sem leiðir til dauða krabbameinsfrumna. Það dregur einnig úr virkni ákveðinna ónæmisfrumna sem hjálpa æxlisvexti.

Zepzelca má gefa í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum. Mikilvægt er að þú lesir einnig fylgiseðla annarra krabbameinslyfja sem þú gætir verið að fá. Ræðið við lækninn varðandi spurningar sem þú hefur um þessi lyf.

2. Áður en byrjað er að nota ZEPZELCA

Ekki má nota ZEPZELCA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir lúrbínectedíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en ZEPZELCA ef þú ert með lifrarvandamál.

Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækninn áður en þér er gefið ZEPZELCA.

Minnkaður fjöldi blóðkorna

ZEPZELCA getur valdið mikilli og lífshættulegri mergbælingu (ástand þar sem beinmergurinn getur ekki framleitt nægar blóðfrumur). Þetta getur leitt til daufkyrningafæðar með hita (fækkun daufkyrninga, hvítra blóðkorna sem berjast gegn sýkingum, með hita) og fækkun blóðflagna, hluti blóð sem hjálpa blóðinu að storkna. Læknirinn mun taka blóðprufur til að athuga blóðgildi þín áður en meðferð með ZEPZELCA hefst og fyrir hverja meðferðarlotu.

Látið heilbrigðisstarfsmann vita ef þú færð einkenni sýkingar, svo sem:

- hita,
- kuldaþroll,
- þreytu,
- beinverki,
- hósta;

eða merki um lág gildi blóðflagna, svo sem:

- marbletti,
- blæðingu úr tannholdi eða nefi,
- blóð í þvagi eða í hægðum,
- skurði sem blæðir úr lengi.

Lifrarvandamál

ZEPZELCA getur valdið aukningu á lifrarendímum sem getur verið einkenni lifrarvandamála. Læknirinn mun taka blóðprufur til að fylgjast með lifrarstarfsemi áður en meðferð hefst og á meðan meðferð með ZEPZELCA stendur.

Alvarleg áhrif á vöðva (rákvöðvalýsa)

ZEPZELCA getur valdið vöðvaskaða, sem eykur magn ensíms í blóði sem kallast kreatínínasi. Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú finnur fyrir miklum vöðvaverkjum eða máttleysi. Læknirinn mun taka blóðprufur til að athuga þessi ensímgildi áður en meðferð hefst og síðan reglulega yfir meðferðina með ZEPZELCA.

Innrennsli lekur úr bláæð (utanæðaleki)

Láttu heilbrigðisstarfsmann vita tafarlaust ef þú tekur eftir að ZEPZELCA innrennsli lekur úr bláæð meðan á gjöf stendur, eða ef þú tekur eftir roða, bólgu, kláða eða óþægindum á íkomustaðnum á hvaða tímapunkti sem er. Það gæti leitt til vefjaskemmda og dreps í kringum íkomustaðinn (vefjadrep, sjá einnig kafla 4) sem getur þurft að beita skurðaðgerð við.

Æxlislýsuheilkenni (tumor lysis syndrome, TLS)

ZEPZELCA getur valdið því að krabbameinsfrumur brotna of hratt niður. Þegar mikið af frumum brotna samtímis niður, losa þær efni út í blóðið sem geta raskað eðlilegu jafnvægi líkamans. Þetta getur skaðað nýrun og valdið lífshættulegum vandamálum, svo sem óeðlilegum hjartslætti og flogum.

Börn og unglingar

Ekki má gefa lyfið börnum og unglungum á aldrinum 0 til 18 ára þar sem notkun ZEPZELCA er ekki viðeigandi fyrir meðferð á lungnkrabbamein af smáfrumugerð fyrir þennan hóp.

Notkun annarra lyfja samhliða ZEPZELCA

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. lyf sem fengin eru án lyfseðils og náttúrulyf.

Eftirfarandi lyf geta dragið úr verkun ZEPZELCA með því að draga úr magni ZEPZELCA í líkamanum:

- fenýtóín, fenóbarbital eða karbamazepín (við flogum);
- rifampicín, rifapentín og rifabútín (við berklum);
- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, náttúrulyf við þunglyndi og depurð).

Eftirfarandi lyf geta aukið áhættu á aukaverkunum af völdum ZEPZELCA þar sem þau auka magn ZEPZELCA í líkamanum:

- ketókónazól, ítrakónazól, posacónazól, flúconazól eða vorikónazól (við sveppasýkingum);
- klaritrómýsín, erýtrómýsín, telítrómýsín, ciprofloxasín (við bakteríusýkingum);
- indínavír, lopinavír, nelfínavír, rítónavír, sakvínavír, atazanavír, bóceprevír, telaprevír (við HIV-sýkingu);
- aprepitant (lyf notað til að þessa að hindra ógleði og uppköst);
- ciclósporín (lyf sem notað er til að hafa hamlandi áhrif á varnarkerfi líkamans);
- verapamíl, diltíazem (við háum blóðþrýstingi);
- flúvoxamín (lyf sem gefið er við þunglyndi).

Forðast skal notkun þessara lyfja samhliða ZEPZELCA, ef mögulegt er.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

ZEPZELCA á ekki að nota á meðgöngu.

Þetta er vegna þess að dýrarannsóknir hafa sýnt að ZEPZELCA getur valdið ófæddu barni skaða. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Nauðsynlegt er að hætta brjóstagjöf áður en meðferð með ZEPZELCA er hafin og ekki má byrja að gefa brjóst aftur fyrir en lækningarnir hefur staðfest að það sé óhætt. Þetta er vegna þess að ekki vitað hvort ZEPZELCA berst út í brjóstamjólk. Þess vegna er ekki hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn.

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð verður að framkvæma þungunarpróf áður en meðferð með ZEPZELCA hefst.

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð verður þú að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með ZEPZELCA stendur og í 7 mánuði eftir síðasta skammtinn.

Ef þú ert karl með kvenkyns maka sem getur orðið þunguð, verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ZEPZELCA stendur og í 4 mánuði eftir síðasta skammtinn af ZEPZELCA.

Ráðfærðu þig við læknum eða hjúkrunarfræðing um viðeigandi getnaðarvarnir fyrir þig og maka þinn.

ZEPZELCA getur haft áhrif á getu þína til að eignast barn þar sem það getur leitt til skemmda á frumum (frumudrepani) og getur leitt til breytinga í erfðaeftni (stökkbreytandi). Ræðið við læknum til að fá ráð varðandi varðveislu á eggjum eða sæði áður en þú notar ZEPZELCA.

Akstur og notkun véla

Meðan á meðferð með ZEPZELCA stendur gæti orðið vart þreytu, sundls, svima og ógleði. Akið ekki eða notið tæki eða vélar ef vart verður við einhverjar slíkar aukaverkanir.

ZEPZELCA inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á ZEPZELCA

Meðferð með ZEPZELCA skal hafin og vera undir umsjón læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja á sjúkrahúsi eða heilsugæslustofnun.

ZEPZELCA skammturinn er í samræmi við yfirborð líkama þíns, sem er reiknað út frá hæð þinni og þyngd. Ráðlagður skammtur er 3,2 mg/m² líkamamyfirborðs.

ZEPZELCA er gefið sem innrennsli (dreypi) í bláæð á einni klukkustund. Til að draga úr hættu á leka úr bláæð (utanæðaleka) og bólgu í bláæðum sem valda blóðtappa (segabláæðabólgu), á að gefa þetta lyf í gegnum innrennisslöngu í miðlæga bláæð (þunnt, sveigjanlegt rör sem sett er í stóra bláæð, venjulega í brjósti eða hálsi, sem gerir kleift að gefa lyf beint út í blóðrásina).

Það er gefið á 21 dags fresti. Fyrir hvern skammt mun lækurinn athuga blóðgildi þín, virkni lifrar og nýrna og járnildi og samkvæmt þessum niðurstöðum mun lækurinn fylgjast náið með þér og ákveða þann skammt af þessu lyfi sem hentar best fyrir þig. Meðferð getur haldið áfram þar til krabbamein sjúklingsins versnar eða hann finnur fyrir alvarlegum aukaverkunum.

Gefa skal ZEPZELCA eftir gjöf atezólizumabs ef bæði lyfin eru gefin sama dag.

Ef þú færð alvarlegar aukaverkanir, gæti meðferð verið stöðvuð tímabundið eða henni hætt til frambúðar.

Þér verður gefið lyf eins og barkstera og serótónínblokka fyrir meðferðina með ZEPZELCA til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst. Ef þörf er á er hægt að halda meðferðinni með þessum lyfjum áfram eftir ZEPZELCA meðferðina.

Þér verður gefið lyf eins og kyrningavaxtarþátt (G-CSF) eftir meðferð með ZEPZELCA til að koma í veg fyrir hita sem tengist lægri fjölda hvíttra blóðkorna en eðlilegt er (daufkyrningafæð).

Ef hætt er að nota ZEPZELCA

Ekki hætta meðferð með þessu lyfi nema í samráði við lækni. Þetta er vegna þess að stöðvun meðferðar gæti stöðvað áhrif lyfsins.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef þú áttar þig ekki fyllilega á eftirfarandi aukaverkunum skaltu biðja lækinn að útskýra þær nánar fyrir þér.

Látið lækinn strax vita ef þú færð einhverjar af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- öndunarerfiðleikar (andnað)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lág gildi hvíttra blóðkorna með hita vegna sýkingar (daufkyrningafæð með hita)
- innrennsli lekur út úr æðinni (utanæðablæðing) á meðan lyfið er gefið sem veldur roða, bólgu, kláða og óþægindi á innrennissstað.

Það gæti valdið vefjaskemmdum og drepri í kringum íkomustaðinn (vefjadrep) sem getur þurft að beita skurðaðgerð við. Sum einkenni um utanæðablæðingu sjást ef til vill ekki fyrr en nokkrum klukkustundum eftir að hún varð. Blöðrur geta komið á húðina, hún flagnað og dökknad á íkomustaðnum. Það getur tekið fáeina daga áður en heildarumfang vefjaskemmdanna verður að fullu sýnilegt.

- sýking í lungnavef (lungnabólga) og hósti

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- sýking í blóði (sýklasótt)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að meta tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- niðurbrot á vöðvum sem oft leiðir til nýrnaskaða (rákvöðvalýsa)
- hröð og mikil eyðilegging krabbameinsfrumna sem losar efni út í blóðið sem geta raskað eðlilegu jafnvægi líkamans. Þetta getur skaðað nýrun og valdið lífshættulegum vandamálum, svo sem óeðlilegum hjartslætti og flogum (æxlislýsuheilkenni)

Ræðið við lækinn ef þú færð einhverjar af eftirfarandi öðrum aukaverkunum

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þreyta,
- lág gildi rauðra blóðkorna sem getur valdið þreytu og fölri húð (blóðleysi),
- lág gildi blóðflagna sem getur valdið blæðingu og mari (blóðflagnafæð),
- lág gildi daufkyrninga, tegund hvítra blóðkorna sem berjast gegn sýkingum (daufkyrningafæð),
- lág gildi hvítra blóðkorna (hvítfrumur),
- ógleði,
- uppköst,
- niðurgangur,
- hægðatregða,
- minnkuð matarlyst,
- vöðva- og beinverkir (stoðkerfisverkir).

Algengar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- há kreatíníngildi í blóði, merki um nýrnvandamál,
- aukið gildi lifrarentsímá í blóði (transamínasa og gamma-glútamýltransferasa), sem bendir til vandamála í lifrarstarfsemi,
- hækkuð gildi kreatínínasa í blóði,
- sýking í þeim líkamshlutum sem safna og losa þvag (þvagfærasýking),
- lág gildi skjaldkirtilshormóna (skjaldvakabrestur), sem getur valdið þreytu, þyngdaraukningu og breytingum á húð og hári,
- verkir í liðum,
- skemmdir á taugum í handleggjum og fótleggjum sem veldur sársauka eða dofa, sviði og náladofa (útlímataugakvilli),
- lág gildi hvítra blóðkorna sem kallast eítílfrumur (eítílfrumnafæð),
- lág gildi magnesíums í blóð,
- lág gildi kalsíums í blóði,
- magaverkir,
- höfuðverkur,
- bólga í bláæð,
- bólga í bláæðum sem veldur því að blóðtappi myndast og stíflar bláæð, það veldur roða, bólgu og sársauka á viðeigandi svæðinu (segabláæðabólga),
- hiti (sótthiti),
- bólga vegna vökvasöfnunar (bjúgur),
- bjúgur á útlimum,
- húðútbrot,
- kláði,
- sýking,
- húðsýking,

- bragðtruflun,
- verkur eða sviði í maga, þemba, mikill ropi eða ógleði (meltingartruflanir),
- bólga í slímhúð í munni (munnbólga),
- hósti eða hósti með slími,
- bólga í lungum sem veldur mæði og hósta (millivefslungnabólga),
- slímhúðarbólga og
- þyngdartap.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- lág gildi allra gerða blóðfrumna (blóðfrumnafæð)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ZEPZELCA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C–8 °C).

Upplýsingar um geymslu á blönduðum og þynntum lausnum er að finna í kaflanum fyrir heilbrigðisstarfsmenn.

Ekki má nota lyfið ef verður sýnilegra agna eftir að lyfið hefur verið leyst upp eða þynnt.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um frumudrepandi lyf.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ZEPZELCA inniheldur

ZEPZELCA 2 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

- Virka innihaldsefnið er lúrbinedín. Hvert hettuglas inniheldur 2 mg af lúrbinedíni.
- Önnur hjálparefni eru súkrósi, mjólkursýra og natríumhýdroxíð (sjá kafla 2).

ZEPZELCA 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

- Virka innihaldsefnið er lúrbinedín. Hvert hettuglas inniheldur 4 mg af lúrbinedíni.
- Önnur hjálparefni eru súkrósi, mjólkursýra og natríumhýdroxíð (sjá kafla 2).

Lýsing á útliti ZEPZELCA og pakkningastærðir

ZEPZELCA er stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

ZEPZELCA 2 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Stofninn er hvítur til beinhvítur að lit og er afgreiddur í 20 ml hettuglasi úr gleri með hvítu álinnsigli.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

ZEPZELCA 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Stofninn er hvítur til beinhvítur að lit og er afgreiddur í 30 ml hettuglasi úr gleri með bláu álinnsigli.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Pharma Mar, S.A.

Avda. de los Reyes 1

Polígono Industrial La Mina

28770 Colmenar Viejo (Madrid)

Spánn

Sími: +34 91 846 60 00

Fax: +34 91 846 60 01

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <{MM/ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um notkun, undirbúning, meðhöndlun og förgun

Fylgja verður viðeigandi verklagsreglum um rétta meðhöndlun og förgun frumudrepandi lyfja.

Nauðsynlegt er að þú hafir hlotið þjálfun í réttum aðferðum við að blanda og þynna ZEPZELCA og nauðsynlegt er að þú notir hlífðarklæðnað, þ.m.t. grímu, gleraugu og hanska, bæði meðan á blöndun og þynningu stendur. Komist lyfið af vangá í snertingu við húð, augu eða slímhúðir verður að þvo viðkomandi svæði strax með ríkulegu magni af vatni. Þú mátt ekki meðhöndla lyfið ef þú ert þunguð.

Undirbúningur fyrir innrennsli í bláæð

Blanda verður ZEPZELCA og þynna það síðan enn frekar áður en innrennsli er gefið (sjá einnig kafla 3). Nauðsynlegt er að beita fullnægjandi smitgátar aðferðum.

Ekki má gefa ZEPZELCA í blöndu með öðrum lyfjum í sama innrennsli að undanskildum þynningarvökvanum. Ekki hefur orðið vart við neinn ósamrýmanleika milli ZEPZELCA og pólýólefiníláta (pólýetýlen, pólýprópýlen og blöndur), PVC (sem inniheldur ekki DEHP), pólýúretans og pólýólefin innrennslisbúnaðar (pólýetýlen, pólýprópýlen og pólýbútadíen), pólýetersúlfón síá með 0,22 míkron opastærð og ígrædds búnaðar til lyfjagjafar í bláæð með lyfjabrunni úr titani og plastresíni og með pólýúretan eða sílikon bláæðaleggjum

Ekki má nota innrennslisslögur sem innihalda síuhimnur úr næloni þegar blandaða ZEPZELCA lausnin er þynnt með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til innrennslis.

Leiðbeiningar um blöndun

Dælið 8 ml (fyrir 4 mg styrkleika) eða 4 ml (fyrir 2 mg styrkleika) af vatni fyrir stungulyf inn í hettuglasið.

Notuð er sprauta til þess að dæla réttu magni af vatni fyrir stungulyf í hettuglasið. Hristið hettuglasið þar til duftið er alveg uppleyst. Blandaða lausnin er tær, litlaus eða örlítið gulleit og laus við sýnilegar agnir.

Þessi blandaða lausn inniheldur 0,5 mg/ml af lúrbinedín sem þynna þarf enn frekar. Lausnin er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um þynningu

Reiknið út nauðsynlegt rúmmál sem hér segir:

$$\text{Rúmmál (ml)} = \frac{\text{Líkamsyfirborð (m}^2\text{)} \times \text{einstaklingsbundinn skammtur (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Dragið viðeigandi magn af blandaðri lausninni upp úr hettuglasinu.

Ef ætlunin er að gefa lyfið í bláæð um innrennisslöngu í miðlæga bláæð, bætið þá blandaðri lausninni í innrennislispoka sem inniheldur að minnsta kosti 100 ml af þynningarvökvanum (9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til innrennisslis eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til innrennisslis).

Ef ekki er talið æskilegt að gefa lyfið inn í miðlæga bláæð og nota þarf innrennisslöngu í útlæga bláæð, bætið þá blandaðri lausninni í innrennislispoka sem inniheldur að minnsta kosti 250 ml af þynningavökvanum (9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til innrennisslis eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til innrennisslis).

Skoðið lausnina gaumgæfilega til þess að leita agna áður en hún er gefin í bláæð. Um leið og innrennisslausnin er tilbúin ber að gefa hana strax.

Stöðugleiki lausnanna eftir að lyfið er tekið notkun

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við í 24 klukkustundir við annaðhvort 2 °C til 8 °C eða 25 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef það er ekki gert eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og eiga yfirleitt ekki að vera umfram 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C, nema blöndun/þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát. Ef blöndun/þynning hefur farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát má geyma tilbúna lyfið í allt að 24 klukkustundir við annaðhvort +2 °C til +8 °C eða +25 °C.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um frumudrepani lyf.