

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZEPZELCA 2 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
ZEPZELCA 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZEPZELCA 2 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino di polvere contiene 2 mg di lurbinectedina.

ZEPZELCA 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino di polvere contiene 4 mg di lurbinectedina.

Un mL di soluzione ricostituita contiene 0,5 mg di lurbinectedina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere da bianca a biancastra

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ZEPZELCA, in combinazione con atezolizumab, è indicato per il trattamento di mantenimento di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC) la cui malattia non è progredita dopo la terapia di induzione di prima linea con atezolizumab, carboplatino ed etoposide.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con ZEPZELCA deve essere iniziata e supervisionata da operatori sanitari esperti nell'uso di prodotti antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata di lurbinectedina è 3,2 mg/m² ogni 21 giorni fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile quando viene somministrata in combinazione con atezolizumab.

Quando si somministra lurbinectedina nello stesso giorno, atezolizumab deve essere somministrato per primo (vedere paragrafo 5.1).

Per la dose endovenosa o sottocutanea raccomandata di atezolizumab, nonché per le raccomandazioni relative alla modifica della dose a causa di tossicità, fare riferimento alle rispettive informazioni di prescrizione.

Il trattamento con ZEPZELCA dovrebbe essere iniziato solo se la conta assoluta dei neutrofilici (ANC) è di almeno $1,5 \times 10^9/L$ e la conta delle piastrine è di almeno $100 \times 10^9/L$.

Continuazione del trattamento e ritardi nel trattamento

Ulteriori cicli di trattamento (ovvero, ciclo 2 o successivi) saranno somministrati ogni 21 giorni se il paziente soddisfa tutti i criteri di continuazione del trattamento elencati sopra (vedere anche la Tabella 2 per i criteri di modifica della dose per le reazioni avverse a ZEPZELCA).

Se un paziente non soddisfa i requisiti per la continuazione del trattamento il Giorno 1 di qualsiasi ciclo successivo al Ciclo 1, il trattamento sarà sospeso fino a recupero appropriato, per un massimo di 21 giorni dopo la data prevista per il trattamento. Se non vi è recupero dopo un ritardo di 21 giorni, il trattamento deve essere interrotto.

Nel caso in cui atezolizumab venga interrotto a causa di una grave reazione avversa immuno-correlata, il trattamento con lurbinectedina può essere continuato alla sua dose attuale come agente singolo. Se la tossicità immunitaria si ripresenta nonostante l'interruzione di atezolizumab, deve essere interrotto anche il trattamento con lurbinectedina.

Farmaci pre-infusione

I seguenti farmaci pre-infusione devono essere somministrati per la profilassi antiemetica:

- Corticosteroidi (desametasone per via endovenosa 8 mg o equivalente)
- Antagonisti della serotonina (ondansetron per via endovenosa 8 mg o equivalente)

Farmaci post-infusione

La profilassi primaria con fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) è raccomandata per ridurre il rischio di neutropenia grave/neutropenia febbrile.

Se necessario, la post-medicazione può includere la somministrazione di un trattamento antiemetico prolungato per 2 giorni:

- Corticosteroidi (desametasone orale 4 mg o equivalente), oppure
- Antagonisti della serotonina (ondansetron orale 8 mg o equivalente), oppure
- Metoclopramide (per via endovenosa od orale 10 mg o equivalente ogni 8 ore)

Aggiustamento della dose per le reazioni avverse

Le riduzioni della dose raccomandate per le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 1.

Tabella 1: Riduzione della dose di ZEPZELCA per le reazioni avverse

Dose iniziale raccomandata	1 ^a riduzione della dose	2 ^a riduzione della dose	3 ^a riduzione della dose
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Interruzione
1,6 mg/m ² *	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Interruzione

*Schema di riduzione della dose applicabile alla dose ridotta del 50% (ovvero, 1,6 mg/m²) utilizzata nei casi di insufficienza epatica moderata o somministrazione concomitante con inibitori forti o moderati del CYP3A.

Le modifiche della dose raccomandate per le reazioni avverse sono presentate nella Tabella 2.

Tabella 2: Criteri di modifica della dose di ZEPZELCA per le reazioni avverse

Reazione avversa	Gravità ^a	Modifica della dose
Neutropenia ^b (vedere paragrafo 4.4)	Grado 4 OPPURE neutropenia febbrile di qualsiasi grado OPPURE associata a infezione/sepsi di qualsiasi grado	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere ZEPZELCA fino al Grado ≤ 1 e alla risoluzione di qualsiasi febbre/infezione/sepsi associata, E Riprendere ZEPZELCA a una dose ridotta^b
Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	Grado 3 con sanguinamento OPPURE Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere ZEPZELCA fino a piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$, E Riprendere ZEPZELCA alla dose ridotta
Epatotossicità (vedere paragrafo 4.4) e altre reazioni avverse	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere ZEPZELCA fino al Grado ≤ 1 (per AST e ALT fino a ≤ 3 ULN), E Riprendere ZEPZELCA alla stessa dose
	Grado ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere ZEPZELCA fino al Grado ≤ 1 (per AST e ALT fino a ≤ 3 ULN), E Riprendere ZEPZELCA alla dose ridotta
Rabdomiolisi	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere ZEPZELCA fino al Grado ≤ 1, E Riprendere ZEPZELCA alla stessa dose
	Grado ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrompere definitivamente ZEPZELCA
Tossicità non ematologica	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere ZEPZELCA fino al Grado ≤ 1, E Riprendere ZEPZELCA alla stessa dose
	Grado ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere ZEPZELCA fino al Grado ≤ 1, E Riprendere ZEPZELCA alla dose ridotta
Sindrome da lisi tumorale	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere ZEPZELCA fino al Grado ≤ 1, E Riprendere ZEPZELCA alla stessa dose
	Grado ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrompere definitivamente ZEPZELCA
Qualsiasi reazione avversa che richieda frequenti o prolungati (> 2 settimane) ritardi nella	-	<ul style="list-style-type: none"> Ridurre la dose di ZEPZELCA o interrompere

somministrazione della dose		
-----------------------------	--	--

^a Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI CTCAE) versione 5.0.

^b I pazienti con neutropenia isolata di Grado 4 (conta dei neutrofili inferiore a 500 cellule/mm³) e che non hanno ricevuto G-CSF come profilassi primaria, possono ricevere la profilassi con G-CSF piuttosto che sottoporsi alla riduzione della dose di lurbinectedina.

Aggiustamento della dose per la somministrazione concomitante con inibitori forti o moderati del CYP3A

La somministrazione concomitante di lurbinectedina con inibitori forti o moderati del CYP3A deve essere evitata. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, la dose di lurbinectedina deve essere ridotta del 50% della dose approvata (vedere paragrafo 4.5). In caso di reazioni avverse con la dose iniziale ridotta, sono consentite successivamente fino a due riduzioni della dose del 20% ciascuna (vedere la Tabella 1 al paragrafo 4.2).

Popolazione speciale

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni.

Compromissione renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (CrCL 60-89 mL/min) o moderata (CrCL 30-59 mL/min).

La lurbinectedina non è stata valutata in un numero sufficiente di pazienti con compromissione renale grave (CrCL < 30 mL/min) o malattia renale allo stadio terminale per stimare il rischio; pertanto, non deve essere somministrata a questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Il trattamento con lurbinectedina non è raccomandato nei pazienti con AST o ALT elevate (AST o ALT > 3 × ULN), a causa dell'esperienza clinica limitata.

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale \leq ULN e AST > ULN o bilirubina totale da 1 a $\leq 1,5 \times$ ULN e qualsiasi AST).

Nei pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale da > 1,5 a $\leq 3 \times$ ULN e qualsiasi AST), la dose raccomandata di ZEPZELCA è di 1,6 mg/m² mediante infusione endovenosa nell'arco di 60 minuti ogni 21 giorni fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 5.2). I pazienti con compromissione epatica moderata devono essere monitorati per rilevare un eventuale aumento delle reazioni avverse. In caso di reazioni avverse con la dose iniziale ridotta, sono consentite successivamente fino a due riduzioni della dose del 20% ciascuna (vedere la Tabella 1 al paragrafo 4.2).

La somministrazione di ZEPZELCA in pazienti con compromissione epatica grave (bilirubina totale > 3 × ULN) deve essere evitata. Se la somministrazione di ZEPZELCA non può essere evitata, la dose raccomandata è di 1,6 mg/m² mediante infusione endovenosa nell'arco di 60 minuti ogni 21 giorni fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 5.2). I pazienti con compromissione epatica grave devono essere monitorati per rilevare un eventuale aumento delle reazioni avverse. In caso di reazioni avverse con la dose iniziale ridotta, sono consentite successivamente fino a due riduzioni della dose del 20% ciascuna (vedere la Tabella 1 al paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ZEPZELCA nella popolazione pediatrica per il trattamento del SCLC.

Modo di somministrazione

ZEPZELCA è solo per uso endovenoso. Deve essere somministrato mediante infusione endovenosa nell'arco di un'ora.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

ZEPZELCA deve essere ricostituito e poi ulteriormente diluito prima della somministrazione.

Per ridurre il rischio di stravasamento (vedere paragrafo 4.4) e di tromboflebite, in particolare nei pazienti con accesso venoso limitato, è necessario prendere in considerazione l'uso di un catetere venoso centrale.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Mielosoppressione

ZEPZELCA può causare mielosoppressione grave e potenzialmente letale, tra cui neutropenia febbrile e sepsi.

ZEPZELCA non deve essere somministrato a pazienti che al basale presentano conta dei neutrofilari inferiore a $1,5 \times 10^9/L$ e conta delle piastrine inferiore a $100 \times 10^9/L$.

L'emocromo completo, compresi i globuli bianchi differenziali e la conta delle piastrine, deve essere monitorato al basale e prima di ogni ciclo. Potrebbero essere necessarie modifiche della dose (vedere la Tabella 2 al paragrafo 4.2).

In caso di conta dei neutrofilari inferiore a $500/mm^3$ o qualsiasi valore inferiore al limite inferiore della norma associato a infezione/sepsi, si raccomanda l'uso di G-CSF.

Epatotossicità

Con ZEPZELCA sono stati segnalati aumenti di ALT e AST (vedere paragrafo 4.8).

Gli esami del fegato, tra cui ALT, AST e bilirubina, devono essere monitorati prima di iniziare il trattamento con ZEPZELCA e periodicamente durante il trattamento come clinicamente indicato. Potrebbero essere necessarie modifiche della dose (vedere la Tabella 1 al paragrafo 4.2).

Stravaso con conseguente necrosi tissutale

Può verificarsi uno stravaso di ZEPZELCA con conseguente lesione della cute e dei tessuti molli, compresa la necrosi che richiede sbrigliamento (vedere paragrafo 4.8).

Per ridurre il rischio di stravaso, in particolare nei pazienti con accesso venoso limitato, è necessario prendere in considerazione l'uso di un catetere venoso centrale. I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di stravaso durante l'infusione di ZEPZELCA.

In caso di stravaso, l'infusione deve essere immediatamente interrotta, il catetere per infusione deve essere rimosso e il paziente deve essere monitorato per rilevare eventuali segni e sintomi di necrosi tissutale. Il tempo all'insorgenza della necrosi dopo lo stravaso può variare. Devono essere somministrate cure di supporto e deve essere consultato uno specialista medico appropriato, se necessario, per la gestione dei segni e sintomi di stravaso. Le infusioni successive devono essere somministrate in un sito non interessato da stravaso.

Rabdomiolisi

È stata segnalata rabdomiolisi in pazienti trattati con ZEPZELCA (vedere paragrafo 4.8).

La creatinfosfochinasi (CPK) deve essere monitorata prima dell'inizio di ZEPZELCA e periodicamente durante il trattamento come clinicamente indicato.

In caso di rabdomiolisi, devono essere prontamente stabilite misure di supporto come idratazione parenterale, alcalinizzazione urinaria e dialisi, come indicato. In base alla gravità, il trattamento con ZEPZELCA deve essere sospeso o la dose deve essere ridotta [vedere la Tabella 2 al paragrafo 4.2].

Occorre prestare attenzione nel caso in cui vengono somministrati medicinali con nota associazione con rabdomiolisi (per es., statine) in concomitanza con lurbinectedina, poiché il rischio di rabdomiolisi può aumentare.

Sindrome da lisi tumorale (SLT)

È stata segnalata sindrome da lisi tumorale (SLT), che può essere fatale, con la terapia con ZEPZELCA. Si consiglia agli operatori sanitari di monitorare attentamente i pazienti per la SLT, in particolare quelli con un elevato carico tumorale. Le precauzioni chiave includono la prevenzione della disidratazione e la gestione degli squilibri elettrolitici. Se si sviluppa SLT, deve essere trattata tempestivamente e si deve valutare la potenziale necessità di sospendere o interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

Tossicità embrio-fetale

La lurbinectedina può causare danni al feto se somministrata a una donna in gravidanza. Il test di gravidanza è raccomandato nelle donne in età fertile prima di iniziare il trattamento.

Le pazienti di sesso femminile in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e per 7 mesi dopo l'ultima dose.

I pazienti di sesso maschile con compagne in età fertile devono utilizzare il preservativo durante il trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima dose. Le compagne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace per lo stesso periodo (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Precauzioni specifiche per la malattia - SCLC

I pazienti con stato di validità ECOG ≥ 2 ; metastasi al sistema nervoso centrale (SNC), anamnesi di malattia autoimmune o somministrazione di prodotti medicinali immunosoppressori sistemici entro 1 settimana prima dell'arruolamento sono stati esclusi dallo studio cardine nel SCLC (vedere paragrafo 5.1). In assenza di dati, la lurbinectedina in combinazione con atezolizumab deve essere usata con cautela in queste popolazioni dopo un'attenta valutazione del potenziale rapporto rischio/beneficio su base individuale.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di inibitori forti o moderati del CYP3A sulla lurbinectedina

In uno studio dedicato all'interazione farmaco-farmaco (n=8) con itraconazolo, forte inibitore del CYP3A4, quando la lurbinectedina è stata somministrata in concomitanza con itraconazolo (dose giornaliera totale di 200 mg durante 12 giorni, 4 giorni prima fino a 8 giorni dopo la somministrazione della lurbinectedina), l'esposizione sistemica della lurbinectedina totale è stata aumentata di circa 2,7 volte ($AUC_{0-\infty}$) e la clearance plasmatica totale è stata ridotta del 63%.

La somministrazione concomitante di ZEPZELCA con inibitori forti o moderati del CYP3A deve essere evitata. In caso di somministrazione concomitante di forti inibitori del CYP3A (per es., ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina, lopinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, boceprevir, telaprevir) o di inibitori moderati del CYP3A (per es., aprepitant, ciprofloxacina, eritromicina, ciclosporina, fluconazolo, diltiazem, verapamil), la dose di ZEPZELCA deve essere ridotta del 50% della dose approvata (vedere paragrafo 4.2). In caso di reazioni avverse con la dose iniziale ridotta, sono consentite successivamente fino a due riduzioni della dose del 20% ciascuna (vedere la Tabella 1 al paragrafo 4.2).

Effetto di forti induttori del CYP3A sulla lurbinectedina

In uno studio dedicato all'interazione farmaco-farmaco (n=8) con bosentan, un moderato induttore del CYP3A4, quando la lurbinectedina è stata somministrata in concomitanza con bosentan (125 mg due volte al giorno per 5 giorni), l'esposizione sistemica della lurbinectedina totale è diminuita di circa il 20% ($AUC_{0-\infty}$) e la clearance plasmatica totale è aumentata del 25%. Pertanto, l'entità di queste variazioni preclude un effetto clinicamente rilevante della somministrazione concomitante di moderati induttori del CYP3A4 (per es., bosentan, cenobamate, dabrafenib, efavirenz, etravirina, lorlatinib, pexidartinib, fenobarbital, primidone, sotorasib) sull'esposizione alla lurbinectina e non è necessario alcun aggiustamento della dose.

La somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A (per es., carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, iberico (*Hypericum perforatum*)) con ZEPZELCA deve essere evitata. Considerare agenti alternativi con minore induzione del CYP3A (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

Il test di gravidanza è raccomandato nelle donne in età fertile prima di iniziare il trattamento con lurbinectedina.

Le pazienti in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e per 7 mesi dopo l'ultima dose.

I pazienti di sesso maschile con compagne in età fertile devono utilizzare il preservativo durante il trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima dose. Le compagne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace per lo stesso periodo (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di lurbinectedina in donne in gravidanza non esistono o sono limitati.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una grave tossicità nello sviluppo embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3).

La lurbinectedina non deve essere utilizzata durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con lurbinectedina.

Le donne in gravidanza o non in gravidanza in età fertile devono essere informate del potenziale rischio per il feto. Se ZEPZELCA viene usato durante la gravidanza o se una paziente rimane incinta mentre riceve ZEPZELCA, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se lurbinectedina/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

La lurbinectedina è controindicata durante l'allattamento.

Fertilità

Sebbene non siano stati condotti studi specifici per valutare la fertilità con lurbinectedina e non siano stati osservati chiari segnali di tossicità degli organi riproduttivi nell'ambito degli studi di tossicità, a causa della natura del composto (citotossico e mutageno) è probabile che influisca sulla capacità riproduttiva.

Prima del trattamento è necessario chiedere consiglio sulla conservazione di ovuli o spermatozoi a causa della possibilità di infertilità irreversibile dovuta alla terapia con lurbinectedina. Consigli e test di genetica sono raccomandati anche per i pazienti che desiderano avere figli dopo la terapia.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ZEPZELCA altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Ai pazienti che manifestano affaticamento, capogiri, vertigini e nausea deve essere consigliato di non guidare veicoli e di non usare macchinari fino a quando i sintomi non si attenuano (vedere paragrafo 4.8)

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state nausea (37,6%), affaticamento* (34,3%), anemia (33,9%), trombocitopenia (27,7%) e neutropenia (25,2%).

Le reazioni avverse di Grado 3/4 più frequenti sono state neutropenia (12,4%), trombocitopenia (11,2%), anemia (9,5%) e affaticamento* (5,0%).

Reazioni avverse serie si sono verificate nel 34,3% dei pazienti che hanno ricevuto ZEPZELCA con atezolizumab. Le reazioni avverse serie più frequenti sono state trombocitopenia (2,9%), polmonite (3,7%), infezione delle vie respiratorie (2,5%) e dispnea (2,1%). Reazioni avverse fatali si sono verificate nel 5% dei pazienti che hanno ricevuto ZEPZELCA con atezolizumab, nella maggior parte dei casi a causa di polmonite e altre infezioni polmonari.

Il trattamento con ZEPZELCA è stato interrotto definitivamente a causa di reazioni avverse nel 5,8% dei pazienti che ricevevano ZEPZELCA in combinazione con atezolizumab. La reazione avversa più frequente che ha reso necessaria l'interruzione permanente di ZEPZELCA è stata la neutropenia (1,7%).

Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione di ZEPZELCA in pazienti che hanno ricevuto ZEPZELCA con atezolizumab si sono verificate nel 28,9% dei pazienti; le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione sono state neutropenia (5,4%), anemia (5,0%), affaticamento* (4,6%) e trombocitopenia (3,3%).

Le riduzioni della dose di ZEPZELCA dovute a una reazione avversa in pazienti che hanno ricevuto ZEPZELCA con atezolizumab sono state necessarie nel 16,1% dei pazienti. Le reazioni avverse più frequenti che hanno richiesto riduzioni della dose in pazienti che hanno ricevuto ZEPZELCA con atezolizumab includevano trombocitopenia (4,1%), affaticamento* (3,3%), nausea (2,1%) e vomito (2,1%).

* Per i termini preferiti uniti, vedere la nota a piè di pagina nella Tabella 3.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nello studio clinico IMforte sono elencate mediante la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e per frequenza nella Tabella 3.

Le frequenze delle reazioni avverse si basano sulle frequenze degli eventi avversi per qualsiasi causa identificate in 242 pazienti esposti a lurbinectedina in combinazione con atezolizumab durante una durata mediana del trattamento di 4,4 mesi nello studio clinico IMforte (vedere il paragrafo 5.1 per informazioni sulle caratteristiche principali dei partecipanti a questo studio clinico). Ulteriori reazioni avverse sono state segnalate dopo la commercializzazione.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto rara ($< 1/10\ 000$); "non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)". All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3. Reazioni avverse manifestate dai pazienti trattati con ZEPZELCA in combinazione con atezolizumab

Categoria di frequenza (di qualsiasi grado)	Reazione avversa per classificazione per sistemi e organi	Qualsiasi grado (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infezioni ed infestazioni			
Comune	Polmonite	5,4	3,3
	Infezione delle vie urinarie ^a	5,4	0,4
	Infezione	3,3	1,2
	Infezione cutanea ^b	2,1	0,4
Non comune	Sepsi	0,4	0,4
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Molto comune	Anemia	33,9	9,5
	Trombocitopenia	27,7	11,2
	Neutropenia	25,2	12,4
	Leucopenia	12,4	2,9
Comune	Linfopenia	5,4	2,1
	Neutropenia febbrile	1,7	1,7
Non comune	Pancitopenia	0,4	0,4

Categoria di frequenza (di qualsiasi grado)	Reazione avversa per classificazione per sistemi e organi	Qualsiasi grado (%)	Grado ≥ 3 (%)
Patologie endocrine			
Comune	Ipotiroidismo	7,9	0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Molto comune	Appetito ridotto	18,2	0,8
Comune	Ipomagnesiemia	5,4	0,4
	Ipocalcemia	4,5	0,8
Molto raro	Sindrome da lisi tumorale ^c	frequenza non nota	-
Patologie del sistema nervoso			
Comune	Neuropatia periferica ^d	8,3	0,8
	Cefalea	6,6	0
	Disgeusia	2,9	0
Patologie vascolari			
Comune	Flebite	7,0	0
	Tromboflebite	4,5	0,4
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Molto comune	Dispnea	10,7	2,5
Comune	Tosse	9,9	0
	Pneumonite	4,5	0,8
	Tosse produttiva	4,1	0
Patologie gastrointestinali			
Molto comune	Nausea	37,6	2,9
	Diarrea	15,7	0,4
	Vomito	14,9	0,8
	Stitichezza	12,8	0
Comune	Dolore addominale ^e	9,9	0,4
	Dispepsia	4,5	0
	Stomatite	2,5	0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Comune	Prurito	7,9	0,4
	Eruzione cutanea	5,8	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Molto comune	Dolore muscoloscheletrico ^f	15,7	0,8
Comune	Artralgia	8,3	1,2
Raro	Rabdomiolisi ^c	frequenza non nota	-
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Molto comune	Affaticamento ^g	34,3	5,0
Comune	Edema ^h	6,2	0,4
	Piressia	5,4	0
	Gonfiore periferico	4,5	0,4
	Stravaso ⁱ	3,3	0
	Infiammazione della mucosa	2,5	0
Esami diagnostici			
Comune	Aumento delle transaminasi ^j	9,1	2,9
	Aumento della creatinina ematica	5,4	0
	Aumento della gamma-glutamilttransferasi	3,3	0,8
	Aumento della creatinfosfochinasi ematica	2,1	0,4
	Riduzione del peso	3,3	0

^a inclusa infezione delle vie urinarie, cistite.

^b inclusa infezione cutanea, cellulite.

Categoria di frequenza (di qualsiasi grado)	Reazione avversa per classificazione per sistemi e organi	Qualsiasi grado (%)	Grado ≥ 3 (%)
^c frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili), segnalato in ambito post-immissione in commercio (informazioni relative al grado non disponibili). ^d incluse ipoestesia, neuropatia periferica, parestesia, neuropatia sensitiva periferica. ^e incluso fastidio addominale, distensione addominale, dolore addominale, dolore addominale superiore. ^f incluso dolore alla schiena, dolore toracico muscolo-scheletrico, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo, dolore a un arto. ^g inclusi astenia, affaticamento. ^h incluso edema, edema periferico. ⁱ in pochi casi è stata segnalata necrosi tissutale. ^j incluso aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento delle transaminasi.			

Descrizione della reazione avversa selezionata

Neutropenia

Nello studio IMforte, il 25,2% dei pazienti ha manifestato neutropenia (tutti i gradi), il 12,4% ha manifestato neutropenia di Grado 3/4, l'1,7% ha manifestato neutropenia febbrile e lo 0,4% sepsi. Il tempo mediano alla prima insorgenza di neutropenia* (tutti i gradi) era di 10 (intervallo: 7-29) giorni. La durata mediana era di 11 (intervallo: 1-196) giorni. La neutropenia* ha portato a una riduzione o all'interruzione della dose rispettivamente nell'1,7% o nel 5,4% dei pazienti. Il trattamento è stato interrotto definitivamente nell'1,7% dei pazienti.

Epatotossicità

In IMforte, è stato riportato un aumento dell'ALT nel 6,6% dei pazienti (2,5% \geq Grado 3), mentre l'aumento dell'AST è stato riportato nel 7,0% dei pazienti (1,2% \geq Grado 3). Il tempo mediano alla prima insorgenza di aumento dell'ALT (tutti i gradi) era di 7 (intervallo: 3-22) giorni. La durata mediana era di 17 (intervallo: 7-21) giorni. L'aumento dell'ALT ha portato a una riduzione o all'interruzione della dose rispettivamente nello 0,4% dei pazienti. Il tempo mediano alla prima insorgenza di aumento dell'AST (tutti i gradi) era di 4 (intervallo: 3-8) giorni. La durata mediana era di 9 (intervallo: 6-21) giorni. L'aumento dell'AST ha portato a una riduzione della dose nello 0,8% dei pazienti.

Rabdomiolisi

Casi di rabdomiolisi sono stati segnalati nell'uso post-marketing di ZEPZELCA. Non sono stati segnalati casi fatali.

Stravaso

Casi di stravaso con irritazione locale sono stati segnalati raramente nell'uso post-immissione in commercio di ZEPZELCA. In alcuni casi, è stata segnalata necrosi tissutale che ha richiesto lo sbrigliamento.

Sindrome da lisi tumorale

Casi di sindrome da lisi tumorale sono stati segnalati nell'uso post-immissione in commercio di ZEPZELCA.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Se si sospetta un sovradosaggio, monitorare attentamente il paziente per la mielosoppressione e gli enzimi epatici e istituire misure di cure di supporto come appropriato.

Non esiste un antidoto noto per il sovradosaggio con lurbinectedina.

Non si prevede che l'emodialisi aumenti l'eliminazione della lurbinectedina, in quanto la lurbinectedina è altamente legata alle proteine plasmatiche (99%) e l'escrezione renale è trascurabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antineoplastico, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX69

Meccanismo d'azione

La lurbinectedina inibisce il processo di trascrizione oncogenica attraverso (i) il suo legame alle sequenze ricche di CG del DNA, localizzate all'interno dei promotori dei geni codificanti le proteine; (ii) l'espulsione dei fattori di trascrizione oncogenica dai loro siti di legame; e (iii) lo stallo dell'allungamento della RNA polimerasi II e della sua degradazione specifica da parte del sistema di ubiquitina/proteasoma con tutti questi processi che portano al conseguente arresto del ciclo cellulare e all'apoptosi delle cellule tumorali.

La lurbinectedina sopprime l'espressione dei geni infiammatori e correlati alla motilità a concentrazioni nanomolari non tossiche *in vitro*, inibendo al contempo la migrazione e l'adesione cellulare. A concentrazioni più elevate, induce l'apoptosi nei monociti e nei macrofagi attraverso l'attivazione della caspasi-8. In vivo (modelli murini), la somministrazione antitumorale (0,18-0,20 mg/kg) limita la crescita tumorale, riduce le specifiche popolazioni di cellule immunitarie e riduce la vascolarizzazione tumorale.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

Il potenziale di prolungamento del QTc con lurbinectedina è stato valutato in 39 pazienti con tumore in stadio avanzato. Non sono stati rilevati grandi effetti (>10 ms) sull'intervallo QTc con lurbinectedina somministrata a 3,2 mg/m² ogni 21 giorni.

Efficacia e sicurezza clinica

Carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso

L'efficacia del trattamento di mantenimento con ZEPZELCA in combinazione con atezolizumab è stata studiata in 483 pazienti con ES-SCLC di prima linea in IMforte, uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto. I partecipanti erano idonei alla randomizzazione se avevano ottenuto CR, PR o SD secondo i criteri RECIST v1.1 in base alla valutazione radiografica entro 28 giorni prima della randomizzazione dopo il completamento di 4 cicli di trattamento di induzione con atezolizumab, carboplatino ed etoposide e se presentavano uno stato di validità ECOG pari a 0 o 1. I pazienti idonei sono stati randomizzati 1:1 a ricevere il trattamento di mantenimento con lurbinectedina in combinazione con atezolizumab o atezolizumab in monoterapia. A meno che non fosse controindicata, la profilassi primaria con G-CSF è stata somministrata ai pazienti assegnati al braccio lurbinectedina con atezolizumab. Lo studio ha escluso i pazienti con metastasi al SNC, anamnesi di malattia autoimmune o somministrazione di farmaci immunosoppressori sistemici entro 1 settimana prima dell'arruolamento. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato di validità ECOG (0 rispetto a 1), alla lattato deidrogenasi (LDH) (\leq ULN rispetto a $>$ ULN), alla presenza di metastasi epatiche all'arruolamento (sì rispetto a no) e alla precedente ricezione di irradiazione cranica profilattica (sì rispetto a no).

I pazienti sono stati randomizzati a uno dei seguenti due bracci di trattamento:

- ZEPZELCA 3,2 mg/m² per via endovenosa con atezolizumab 1 200 mg per via endovenosa una volta ogni 3 settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile, oppure
- Atezolizumab 1 200 mg per via endovenosa una volta ogni 3 settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Gli endpoint di efficacia primari erano la sopravvivenza complessiva (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dalla struttura di revisione indipendente (IRF) secondo i Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) v1.1 nella popolazione randomizzata (vedere la Tabella 5).

Un totale di 483 pazienti è stato randomizzato: 242 al braccio ZEPZELCA con atezolizumab e 241 al braccio atezolizumab. L'età mediana era di 66 anni (intervallo da 35 a 85 anni, ovvero il 13% \geq 75 anni). La maggior parte dei pazienti era caucasica (81,6%); il 12,8% era asiatico, il 6,6% era ispanico e $<$ 1% era nero o afroamericano. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (62,5%) e il 97,5% era fumatore attualmente o in precedenza. Lo stato di validità ECOG al basale era pari a 0 (42,9%) o 1 (57,1%).

I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 5 e nelle Figure 1 e 2.

Tabella 4: Risultati di efficacia di IMforte

	lurbinectedina con atezolizumab N = 242	atezolizumab N = 241
Sopravvivenza complessiva¹		
Decessi (%)	113 (46,7%)	136 (56,4%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	13,2 (11,9; 16,4)	10,6 (9,5; 12,2)
Rapporto di rischio ² (IC al 95%)	0,73 (0,57; 0,95)	
Valore p ^{3, 6}	0,0174	
Sopravvivenza libera da progressione^{1, 4, 5}		
Numero di eventi (%)	174 (71,9%)	202 (83,8%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	5,4 (4,2; 5,8)	2,1 (1,6; 2,7)
Rapporto di rischio ² (IC al 95%)	0,54 (0,43; 0,67)	
Valore p ^{3, 7}	$<$ 0,0001	

Cut-off: 29 luglio 2024

¹Misurato dal momento della randomizzazione

²Stratificato in base allo stato di validità ECOG, al livello di LDH, alla presenza di metastasi epatiche e alla precedente ricezione di irradiazione cranica profilattica

³In base al test dei ranghi logaritmici stratificato

⁴Determinata dall'IRF

⁵Secondo i criteri RECIST v1.1

⁶Rispetto all'alfa assegnato di 0,0313 (bilaterale) per questa analisi ad interim dell'OS.

⁷Rispetto all'alfa assegnato di 0,001 (bilaterale) per questa analisi finale della PFS.

IC=intervallo di confidenza

Figura 1: Grafico di Kaplan-Meier della sopravvivenza complessiva nello studio IMforte

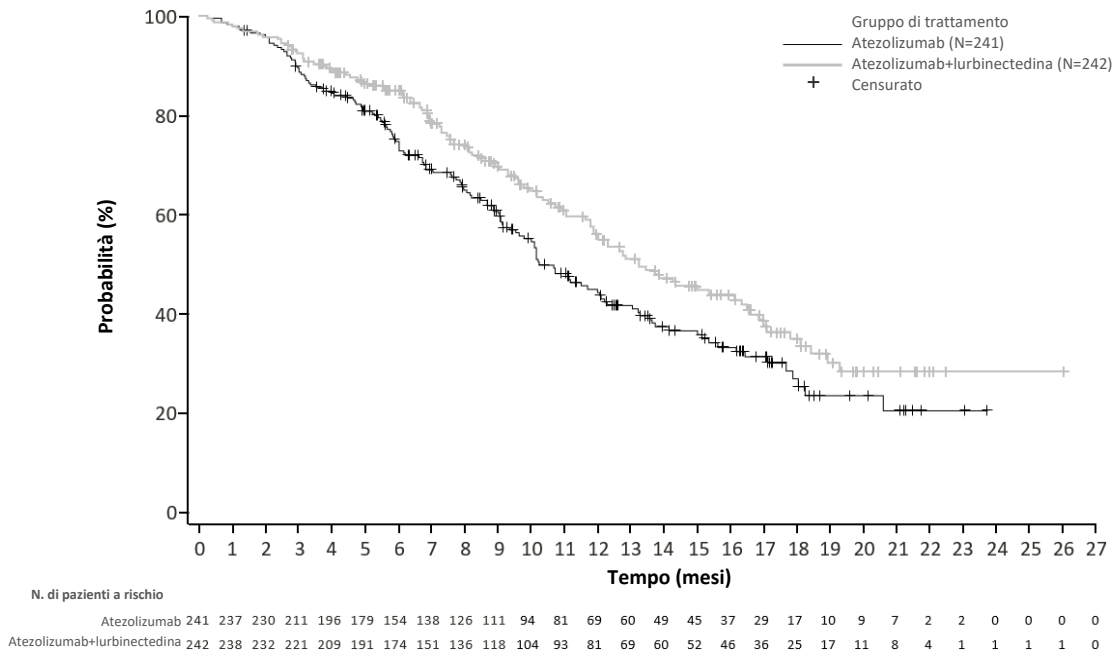
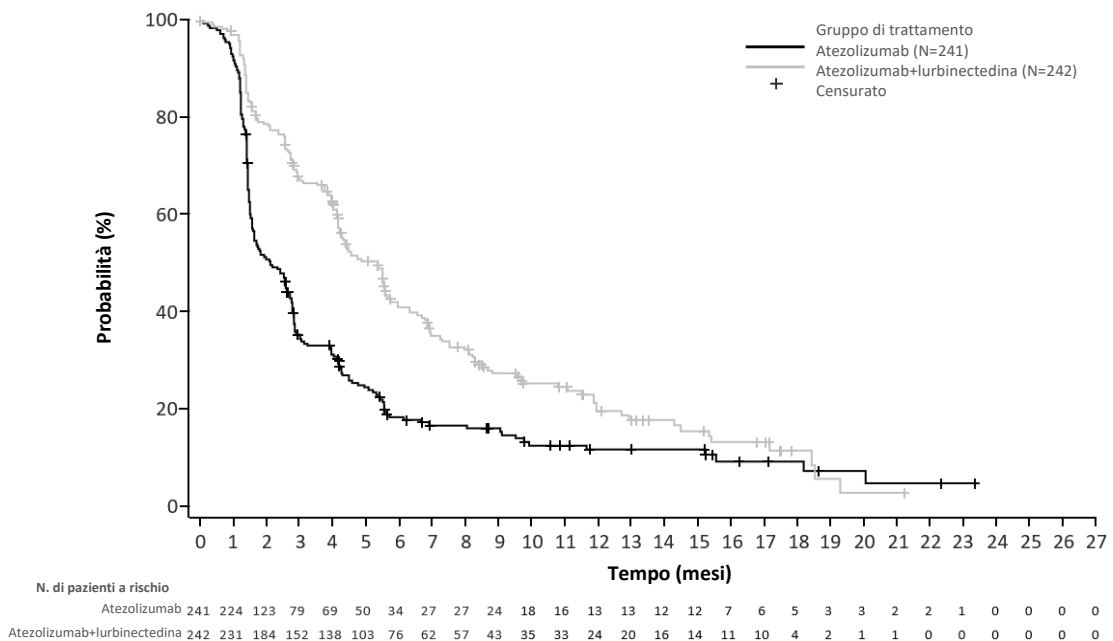


Figura 2: Grafico di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione valutata dall'IRF nello studio IMforte



Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ZEPZELCA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del SCLC (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo una dose di 3,2 mg/m² di lurbinectedina somministrata mediante infusione endovenosa di 1 ora, le medie geometriche della C_{max} plasmatica totale e dell'AUC_∞ erano rispettivamente di 107 µg/L e 551 µg*h/L. Non si osserva accumulo di lurbinectedina nel plasma in seguito a somministrazioni ripetute ogni 21 giorni.

Distribuzione

Il volume di distribuzione tipico della lurbinectedina allo stato stazionario è di 504 l. Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 99%, sia all'albumina che alla glicoproteina acida α-1, con un rapporto di ripartizione sangue-plasma calcolato di 0,68.

Biotrasformazione

Studi in vitro

Studi *in vitro* con microsomi epatici umani e supersomi indicano che CYP3A4 è il principale enzima CYP responsabile del metabolismo epatico della lurbinectedina.

Enzimi del citocromo P450 (CYP): la lurbinectedina non è un inibitore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. La lurbinectedina non è un induttore di CYP1A2 o CYP3A4. Il potenziale della lurbinectedina di indurre CYP2B6 non è noto.

Sistemi di trasporto: la lurbinectedina è un substrato di MDR1 (P-gp), ma non è un substrato di OATB1P1, OATP1B3, OCT1 né MATE1. *In vitro*, la lurbinectedina ha dimostrato potenziale inibitorio nei confronti di MDR1, OATP1B1, OATP1B3 e OCT1, tuttavia questi risultati non sono considerati clinicamente rilevanti. La lurbinectedina non è un inibitore di BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 né OCT2.

Eliminazione

L'emivita terminale della lurbinectedina è di 51 ore. La clearance plasmatica totale della lurbinectedina è di 11 l/h.

La principale via di escrezione della radioattività correlata alla lurbinectedina è stata attraverso le feci (89% della dose), con solo tracce di lurbinectedina immodificata rilevate nelle feci (<0,2% della dose). L'escrezione nelle urine è stata la via minore (6% della dose), principalmente come composto immodificato (1% della dose) e un metabolita (fino all'1% della dose).

Linearità/non linearità

La farmacocinetica della lurbinectedina è lineare all'intervallo di dosaggio di 0,02-6,9 mg/m².

Popolazioni speciali

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno dimostrato che il peso (intervallo: 39-154 kg), l'età (intervallo: 18-85 anni) e il sesso non hanno un'influenza clinicamente significativa sull'esposizione sistemica di lurbinectedina.

Compromissione epatica

È stato condotto uno studio dedicato per valutare l'influenza di vari gradi di compromissione epatica (HI) sulla lurbinectedina in pazienti con tumori solidi in stadio avanzato. I pazienti sono stati classificati in base alla classificazione della National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) come aventi funzionalità epatica normale o compromissione epatica lieve (bilirubina totale \leq ULN e AST $>$ ULN, o bilirubina totale da > 1 a $\leq 1,5 \times$ ULN e AST = qualsiasi), moderata (bilirubina totale da $> 1,5$ a $\leq 3 \times$ ULN e AST = qualsiasi) o grave (bilirubina totale $> 3 \times$ ULN). I pazienti con funzionalità epatica normale e HI lieve hanno ricevuto lurbinectedina a $3,2 \text{ mg/m}^2$ mentre i pazienti con HI moderata e grave hanno ricevuto lurbinectedina a $1,6 \text{ mg/m}^2$. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nella farmacocinetica totale della lurbinectedina tra le coorti. È stato osservato un rapporto metabolita/farmaco originario M1 AUC (MPR) normalizzato statisticamente significativo con dose più elevata nei pazienti con compromissione epatica grave (rapporto: 5,95, IC al 90%: 2,54-13,98) e compromissione epatica moderata (rapporto: 8,65, IC al 90%: 3,94-19,01) rispetto ai pazienti con compromissione epatica lieve. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nella MPR M4 in base ai gruppi con compromissione epatica.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, non è stata evidenziata alcuna differenza farmacocinetica evidente in 125 pazienti con HI lieve che hanno ricevuto lurbinectedina $3,2 \text{ mg/m}^2$ ogni 21 giorni rispetto a 625 pazienti con funzionalità epatica normale.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi dedicati sulla lurbinectedina in pazienti con compromissione renale. Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione, non è stata osservata alcuna differenza farmacocinetica evidente in 165 pazienti con compromissione renale lieve (CrCL di 60-89 mL/min), 73 pazienti con compromissione renale moderata (CrCL di 30-59 mL/min) e un paziente con compromissione renale grave (CrCL di 26 mL/min) dopo aver ricevuto lurbinectedina $3,2 \text{ mg/m}^2$ ogni 21 giorni rispetto a 166 pazienti con funzione renale normale. Le caratteristiche farmacocinetiche della lurbinectedina in pazienti con CrCL < 30 mL/min o pazienti in dialisi non sono note.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia

Il target primario di tossicità identificato nelle specie non cliniche (ratto, cane e NHP) è stato caratterizzato da atrofia del midollo osseo grave, reversibile e non cumulativa, associata a leucopenia correlata alla dose, nonché trombocitopenia e anemia. Inoltre, gli animali trattati con lurbinectedina hanno manifestato anomalie epatiche (molteplici aree scure o fegato gonfio, aumento dei marcatori della funzionalità epatica, danno dei dotti biliari con necrosi e/o edema e degenerazione/apoptosi epatocellulare e ipertrofia epatocitica periportale). Risultati aggiuntivi sono stati riscontrati nel tratto gastrointestinale (atrofia della mucosa), nei reni (degenerazione tubulare corticale e vacuolazione), nel cuore (degenerazione e/o necrosi focale del miocardio, da lieve a moderata) e nel sito di iniezione (reazioni infiammatorie perivascolari/vascolari). Per la maggior parte di queste alterazioni è stato osservato un recupero completo dopo la cessazione della somministrazione.

Genotossicità

Risultati positivi di genotossicità sono stati ottenuti *in vitro* in linee cellulari di mammifero che mostravano tossicità correlata alla dose a tutte le concentrazioni testate (intervallo da 48 a $0,188 \text{ ng/mL}$). Sono previsti risultati positivi di genotossicità per la lurbinectedina come agente antineoplastico che interagisce con il DNA (vedere paragrafo 4.6).

Potenziale cancerogeno

Non sono stati eseguiti test di carcinogenicità della lurbinectedina.

Riproduzione e sviluppo

La lurbinedina ha indotto tossicità materna al livello MTD alla dose singola di 0,6 mg/m² somministrata il Giorno 10 post-coito e grave tossicità embrionale, con conseguente letalità embrionale del 100% (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Acido lattico
Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

ZEPZELCA 2 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

18 mesi

ZEPZELCA 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

5 anni

Soluzione ricostituita e diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 2-8 °C o 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero essere superiori a 24 ore a 2-8 °C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate. Se la ricostituzione/diluizione è avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate, il prodotto preparato pronto per la somministrazione può essere conservato per un massimo di 24 ore a una temperatura compresa tra +2 °C e +8 °C o di +25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ZEPZELCA 2 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino da 20 mL (vetro trasparente di tipo 1) con tappo (gomma butilica) e sigillo bianco (alluminio), contenente 2 mg di lurbinectedina.

Confezione da 1 flaconcino.

ZEPZELCA 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino da 30 mL (vetro trasparente di tipo 1) con tappo (gomma butilica) e sigillo blu (alluminio), contenente 4 mg di lurbinectedina.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Attenersi alle procedure appropriate per la manipolazione e lo smaltimento corretti dei medicinali citotossici. Deve aver ricevuto una formazione sulle tecniche corrette per ricostituire e diluire ZEPZELCA e deve indossare indumenti protettivi, compresi mascherina, occhiali e guanti durante la ricostituzione e la diluizione. Il contatto accidentale con la pelle, gli occhi o le mucose deve essere trattato immediatamente con abbondante acqua. Se è in gravidanza, non deve usare questo medicinale.

Preparare la soluzione per infusione usando una tecnica asettica come segue:

- Iniettare 8 mL (per il dosaggio da 4 mg) o 4 mL (per il dosaggio da 2 mg) di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino, producendo una soluzione contenente 0,5 mg/mL di lurbinectedina. Agitare il flaconcino fino a completa dissoluzione. La soluzione ricostituita è una soluzione limpida, incolore o leggermente giallastra, essenzialmente priva di particelle visibili. Ispezionare visivamente la soluzione per verificare la presenza di particolato e scolorimento.
- Calcolare il volume richiesto di soluzione ricostituita come segue:
$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{area della superficie corporea (m}^2\text{)} \times \text{dose individuale (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/mL}}$$
- Per la somministrazione attraverso una linea venosa centrale, prelevare la quantità appropriata di soluzione ricostituita dal flaconcino e aggiungerla in un contenitore per infusione contenente almeno 100 mL di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o di soluzione per infusione di glucosio 50 mg/mL (5%).
- Per la somministrazione attraverso una linea venosa periferica, prelevare la quantità appropriata di soluzione ricostituita dal flaconcino e aggiungerla in un contenitore per infusione contenente almeno 250 mL di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o di soluzione per infusione di glucosio 50 mg/mL (5%).

I seguenti materiali sono compatibili con la soluzione diluita di ZEPZELCA:

- Contenitori in poliolefina (polietilene, polipropilene e miscele).
- Set di infusione in PVC (non contenenti DEHP), poliuretano e poliolefina (polietilene, polipropilene e polibutadiene).
- Filtri in linea in polietersolfone con dimensioni dei pori da 0,22 micron.
- Sistemi di accesso venoso impiantabili con accessi in titanio e resina plastica e con cateteri endovenosi in poliuretano o silicone.

ZEPZELCA può essere somministrato con o senza un filtro in linea.

Le linee di infusione contenenti filtri a membrana in nylon non devono essere usate quando la soluzione ricostituita di ZEPZELCA viene diluita con una soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

La lurbinectedina è un medicinale citotossico. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE ZEPZELCA 2 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZEPZELCA 2 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
lurbinededina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino di polvere contiene 2 mg di lurbinectedina.
Un mL di soluzione ricostituita contiene 0,5 mg di lurbinectedina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: saccarosio, acido lattico e idrossido di sodio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e ulteriore diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico: maneggiare con cautela.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Per le condizioni di conservazione delle soluzioni ricostituite e diluite, vedere il foglio illustrativo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2032/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
NS
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO ZEPZELCA 2 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ZEPZELCA 2 mg polvere per concentrato
lurbinectedina
Uso e.v. dopo la ricostituzione e la diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

Citotossico
PharmaMar, S.A. (logo)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE ZEPZELCA 4 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZEPZELCA 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
lurbinededina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino di polvere contiene 4 mg di lurbinectedina.
Un mL di soluzione ricostituita contiene 0,5 mg di lurbinectedina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: saccarosio, acido lattico e idrossido di sodio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e ulteriore diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico: maneggiare con cautela.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Per le condizioni di conservazione delle soluzioni ricostituite e diluite, vedere il foglio illustrativo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2032/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
NS
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO ZEPZELCA 4 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ZEPZELCA 4 mg polvere per concentrato
lurbinectedina
Uso e.v. dopo la ricostituzione e la diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

Citotossico
PharmaMar, S.A. (logo)

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

ZEPZELCA 2 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione ZEPZELCA 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione lurbinectedina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ZEPZELCA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare ZEPZELCA
3. Come usare ZEPZELCA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ZEPZELCA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è ZEPZELCA e a cosa serve

ZEPZELCA è un farmaco antitumorale che contiene il principio attivo lurbinectedina.

ZEPZELCA è utilizzato negli adulti per il trattamento di un tipo di carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC), che si è diffuso all'interno del polmone o ad altre parti del corpo (SCLC in stadio esteso). Viene usato insieme ad atezolizumab come terapia di mantenimento in adulti il cui tumore non è progredito in seguito al trattamento con atezolizumab, carboplatino ed etoposide (altri farmaci antitumorali).

Il principio attivo di ZEPZELCA, la lurbinectedina, agisce legandosi al materiale genetico (DNA) all'interno delle cellule tumorali. Ciò danneggia il DNA e interferisce con la crescita e la moltiplicazione cellulare, portando alla morte delle cellule tumorali. Riduce inoltre l'attività di alcune cellule immunitarie che aiutano i tumori a crescere.

Zepzelca può essere somministrato in combinazione con altri farmaci antitumorali. È importante che lei legga anche i foglietti illustrativi degli altri farmaci antitumorali che potrebbe ricevere. Se ha domande su questi farmaci, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di usare ZEPZELCA

Non usi ZEPZELCA

- Se è allergico alla lurbinectedina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se sta allattando

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare ZEPZELCA se ha problemi al fegato.

Se ha dubbi, si rivolga al medico prima che le venga somministrato ZEPZELCA.

Riduzione della conta delle cellule del sangue

ZEPZELCA può causare mielosoppressione (una patologia in cui il midollo osseo non è in grado di produrre abbastanza cellule del sangue) grave e potenzialmente letale. Ciò può comportare neutropenia febbrile (una riduzione dei neutrofili, globuli bianchi che combattono le infezioni, con febbre) e una riduzione delle piastrine, componenti che aiutano il sangue a coagulare.

Il medico eseguirà degli esami del sangue per controllare le sue conte ematiche prima di iniziare il trattamento con ZEPZELCA e prima di ogni ciclo di trattamento.

Informi il suo operatore sanitario se sviluppa segni di infezione come:

- febbre,
- brividi,
- affaticamento,
- dolore al corpo,
- tosse;

o segni di basso numero di piastrine nel sangue, come:

- lividi,
- sanguinamento dalle gengive o dal naso,
- sangue nelle urine o nelle feci,
- tagli che sanguinano a lungo.

Problemi epatici

ZEPZELCA può causare un aumento degli enzimi epatici che può essere un segno di problemi al fegato. Il medico eseguirà degli esami del sangue per controllare la funzionalità epatica prima e durante il trattamento con ZEPZELCA.

Gravi problemi muscolari (rabbdomiolisi)

ZEPZELCA può causare danni ai muscoli che aumentano il livello di un enzima nel sangue chiamato creatinfosfochinasi (CPK). Se manifesta un forte dolore o debolezza muscolare, deve consultare immediatamente un medico.

Il medico eseguirà un esame del sangue per controllare i livelli di questo enzima prima di iniziare e periodicamente durante il trattamento con ZEPZELCA.

Infusione che fuoriesce dalla vena (stravasamento)

Deve richiedere immediatamente assistenza medica se nota che l'infusione di ZEPZELCA fuoriesce dalla vena durante la somministrazione o se nota arrossamento, gonfiore, prurito o disagio nel sito di iniezione in qualsiasi momento. Questo potrebbe causare danni e la morte delle cellule tissutali intorno al sito di iniezione (necrosi tissutale, vedere anche paragrafo 4) che potrebbero richiedere un intervento chirurgico.

Sindrome da lisi tumorale

ZEPZELCA può causare la degradazione troppo rapida delle cellule tumorali. Quando molte cellule si degradano contemporaneamente, rilasciano sostanze nel sangue che possono alterare il normale equilibrio dell'organismo. Ciò può danneggiare i reni e causare un problema potenzialmente letale, come aritmie e crisi convulsive.

Bambini e adolescenti

Non somministri questo medicinale a bambini e adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni perché non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ZEPZELCA per il trattamento del SCLC in questa popolazione.

Altri medicinali e ZEPZELCA

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi i medicinali da banco e i medicinali a base di erbe.

I seguenti farmaci potrebbero ridurre l'efficacia di ZEPZELCA riducendo il livello di ZEPZELCA nell'organismo:

- fenitoina, fenobarbital o carbamazepina (per le crisi convulsive);- rifampicina, rifapentina e rifabutina (per la tubercolosi);
- iperico (*Hypericum perforatum*) (un rimedio erboristico per la depressione e il cattivo umore).

I seguenti farmaci potrebbero aumentare il rischio di effetti indesiderati con ZEPZELCA in quanto aumentano il livello di ZEPZELCA nell'organismo:

- ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, fluconazolo o voriconazolo (per le infezioni fungine);
- claritromicina, eritromicina, telitromicina, ciprofloxacina (per le infezioni batteriche);
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir, boceprevir, telaprevir (per l'infezione da HIV);
- aprepitant (farmaco utilizzato per prevenire nausea e vomito);
- ciclosporina (farmaco utilizzato per inibire il sistema di difesa del corpo);
- verapamil, diltiazem (per l'ipertensione);
- fluvoxamina (un farmaco utilizzato per trattare la depressione).

L'uso di uno qualsiasi di questi medicinali insieme a ZEPZELCA deve essere evitato, se possibile.

Gravidanza, allattamento e fertilità

ZEPZELCA non deve essere usato durante la gravidanza.

Questo perché gli studi sugli animali hanno dimostrato che ZEPZELCA può causare danni al nascituro. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Devi interrompere l'allattamento prima di iniziare il trattamento con ZEPZELCA e non devi iniziare di nuovo ad allattare fino a quando il medico non avrà confermato che è sicuro farlo. Questo perché non è noto se ZEPZELCA sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Se lei è una donna in grado di avviare una gravidanza, dovrà sottoporsi a un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con ZEPZELCA.

Se lei è una donna in grado di avviare una gravidanza, deve adottare un metodo contraccettivo efficace (controllo delle nascite) durante il trattamento con ZEPZELCA e per 7 mesi dopo la sua ultima dose.

Se lei è un uomo con una compagna in grado di avviare una gravidanza, deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ZEPZELCA e per 4 mesi dopo la sua ultima dose.

Si rivolga al medico o all'infermiere riguardo i metodi contraccettivi adatti per lei e la sua compagna.

ZEPZELCA può influire sulla sua capacità di avere un bambino poiché può causare danni alle cellule (citotossico) e può causare cambiamenti nel materiale genetico (mutageno). Si rivolga al medico per un consiglio sulle opzioni per la conservazione di ovuli o sperma prima di usare ZEPZELCA.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Durante il trattamento con ZEPZELCA potrebbe avvertire stanchezza, capogiri, vertigini e nausea. Non guidi né utilizzi strumenti o macchinari se manifesta uno qualsiasi di questi effetti collaterali.

ZEPZELCA contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come usare ZEPZELCA

Il trattamento con ZEPZELCA deve essere iniziato e supervisionato in un ospedale o in una clinica da un operatore sanitario esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

La dose di ZEPZELCA è basata sulla sua area di superficie corporea, calcolata utilizzando la sua altezza e il suo peso. La dose raccomandata è 3,2 mg/m² di superficie corporea.

ZEPZELCA viene somministrato mediante infusione (fleboclisi) in vena nell'arco di un'ora. Per ridurre il rischio di fuoriuscita dell'infusione dalla vena (stravaso) e infiammazione delle vene che causa un coagulo di sangue (tromboflebite), questo medicinale deve essere somministrato attraverso una linea venosa centrale (un sottile tubo flessibile inserito in una vena di grandi dimensioni, solitamente nel torace o nel collo, che consente l'erogazione diretta dei farmaci nel flusso sanguigno).

Viene somministrato una volta ogni 21 giorni. Prima di ogni dose, il medico eseguirà esami per emocromo, funzionalità epatica e renale e livelli di ferro; in base ai risultati di questi esami, il medico potrebbe raccomandarle di posticipare la dose per assicurarsi che lei riceva la dose più appropriata di questo medicinale. Il trattamento può continuare fino alla progressione del tumore del paziente o fino a quando questi manifesta effetti indesiderati seri.

ZEPZELCA deve essere somministrato dopo atezolizumab quando entrambi i farmaci vengono somministrati nello stesso giorno.

Se sviluppa effetti indesiderati seri, il trattamento può essere sospeso o interrotto definitivamente.

Le sarà somministrato un altro farmaco, come corticosteroidi e antagonisti della serotonina, prima del trattamento con ZEPZELCA per prevenire sensazione di malessere (nausea) e vomito. Secondo necessità, il trattamento con questi farmaci potrà continuare dopo il trattamento con ZEPZELCA.

Le sarà somministrato un altro farmaco con fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) per prevenire febbre associati a un numero di globuli bianchi inferiore al normale (neutropenia).

Se interrompe il trattamento con ZEPZELCA

Non interrompa il trattamento con questo medicinale a meno che non ne abbia parlato con il medico. Ciò perché l'interruzione del trattamento può interrompere l'effetto del farmaco.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se non ha la certezza di quali siano gli effetti indesiderati riportati di seguito, chiedi al medico una spiegazione più dettagliata.

Contatti immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati seri:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- difficoltà respiratorie (dispnea).

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- bassi livelli di globuli bianchi con febbre dovuta a infezione (neutropenia febbrile).
- infusione che fuoriesce dalla vena (stravaso) mentre viene somministrato il farmaco, che causa rossore, gonfiore, prurito e disagio nel sito di infusione.

Questo potrebbe causare danno tissutale e morte intorno al sito di iniezione (necrosi tissutale) che potrebbero richiedere un intervento chirurgico.

Alcuni dei sintomi o segni di stravaso potrebbero non essere visibili fino a diverse ore dopo la comparsa. Possono manifestarsi vesciche, desquamazione e scurimento della pelle sul sito. È possibile che siano necessari alcuni giorni prima che sia visibile l'intera portata del danno tissutale.

- infezione polmonare (polmonite) e tosse.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- avvelenamento del sangue (sepsi).

Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- lisi dei muscoli che spesso porta a danno renale (rabbdomiolisi).
- distruzione rapida e massiccia delle cellule tumorali le quali rilasciano sostanze nel sangue che possono alterare il normale equilibrio dell'organismo. Ciò può danneggiare i reni e causare un problema potenzialmente letale, come aritmie e crisi convulsive (sindrome da lisi tumorale).

Contatti il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti altri effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- stanchezza (affaticamento),
- bassi livelli di globuli rossi, che possono causare stanchezza e pallore (anemia),
- bassi livelli di piastrine che possono comportare sanguinamento e lividi (trombocitopenia),
- bassi livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi che combatte le infezioni (neutropenia),
- bassi livelli di globuli bianchi (leucociti),
- sensazione di malessere (nausea),
- vomito,
- diarrea,
- stipsi,
- appetito ridotto,
- dolore ai muscoli e alle ossa (dolore muscoloscheletrico).

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- livelli elevati di creatinina nel sangue, segno di problemi ai reni,
- aumento dei livelli ematici di enzimi epatici (transaminasi e gamma-glutamyl transferasi), che indica problemi di funzionalità epatica,
- aumento del livello di creatinfosfochinasi nel sangue,
- infezione delle parti del corpo che raccolgono ed eliminano l'urina (infezione delle vie urinarie),
- bassi livelli anomali di ormone tiroideo (ipotiroidismo) che possono causare stanchezza, aumento del peso e alterazioni a capelli e pelle,

- dolore alle articolazioni (artralgia),
- danni ai nervi di braccia e gambe, che possono causare dolore o intorpidimento, bruciore e formicolio (neuropatia periferica),
- bassi livelli di un tipo di globuli bianchi chiamati linfociti (linfopenia),
- bassi livelli di magnesio (ipomagnesiemia),
- bassi livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia),
- mal di pancia (addominale),
- mal di testa,
- infiammazione di una vena (flebite),
- infiammazione alle vene che causa la formazione di un coagulo di sangue e ostruisce una vena. Ciò comporta arrossamento, gonfiore nell'area colpita (tromboflebite),
- febbre (piressia),
- gonfiore dovuto alla ritenzione dei liquidi (edema),
- gonfiore periferico,
- eruzione cutanea,
- prurito,
- infezione,
- infezione cutanea,
- alterazione del gusto (disgeusia),
- dolore o bruciore allo stomaco, gonfiore, ruttare eccessivo, o nausea (dispepsia),
- infiammazione del rivestimento della bocca (stomatite),
- tosse o tosse produttiva,
- infiammazione dei polmoni che causa respiro affannoso e tosse (pneumonite),
- infiammazione della mucosa, e
- riduzione del peso.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- bassi livelli di tutti i tipi di cellule del sangue (pancitopenia).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ZEPZELCA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Le informazioni sulla conservazione delle soluzioni ricostituite e diluite sono incluse nella sezione per gli operatori sanitari.

Non usi questo medicinale se nota particelle visibili dopo la ricostituzione o la diluizione del medicinale.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti locali per i medicinali citotossici.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ZEPZELCA

ZEPZELCA 2 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

- Il principio attivo è la lurbinectedina. Ogni flaconcino contiene 2 mg di lurbinectedina.
- Gli altri eccipienti sono saccarosio, acido lattico e idrossido di sodio (vedere paragrafo 2).

ZEPZELCA 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

- Il principio attivo è la lurbinectedina. Ogni flaconcino contiene 4 mg di lurbinectedina.
- Gli altri eccipienti sono saccarosio, acido lattico e idrossido di sodio (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di ZEPZELCA e contenuto della confezione

ZEPZELCA è una polvere per concentrato per soluzione per infusione.

ZEPZELCA 2 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

La polvere ha un colore da bianco a biancastro e viene fornita in un flaconcino di vetro da 20 mL con sigillo in alluminio bianco.

Ogni scatola contiene un flaconcino.

ZEPZELCA 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

La polvere ha un colore da bianco a biancastro e viene fornita in un flaconcino di vetro da 30 mL con sigillo in alluminio blu.

Ogni scatola contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Pharma Mar, S.A.

Avda. de los Reyes 1

Polígono Industrial La Mina

28770 Colmenar Viejo (Madrid)

Spagna

Tel.: +34 91 846 60 00

Fax: +34 91 846 60 01

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato <{MM/AAAA}>.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso, la preparazione, la manipolazione e lo smaltimento

Attenersi alle procedure appropriate per la manipolazione e lo smaltimento corretti dei medicinali citotossici.

Deve aver ricevuto una formazione sulle tecniche corrette per ricostituire e diluire ZEPZELCA e deve indossare indumenti protettivi, compresi mascherina, occhiali e guanti durante la ricostituzione e la diluizione. Il contatto accidentale con la pelle, gli occhi o le mucose deve essere trattato immediatamente con abbondante acqua. Se è in gravidanza, non deve usare questo medicinale.

Preparazione per l'infusione endovenosa

ZEPZELCA deve essere ricostituito e ulteriormente diluito prima dell'infusione (vedere anche paragrafo 3). Devono essere utilizzate tecniche asettiche appropriate.

ZEPZELCA non deve essere somministrato come miscela con altri medicinali nella stessa infusione, a parte il diluente. Non sono state osservate incompatibilità tra ZEPZELCA e i contenitori in poliolefina (polietilene, polipropilene e miscele), i set di infusione in PVC (non contenenti DEHP), poliuretano e poliolefina (polietilene, polipropilene e polibutadiene), i filtri in linea in polietersolfone con dimensioni dei pori da 0,22 micron e i sistemi di accesso venoso impiantabili con porte in titanio e resina plastica e con cateteri endovenosi in poliuretano o silicone.

Le linee di infusione contenenti filtri a membrana in nylon non devono essere usate quando la soluzione ricostituita di ZEPZELCA viene diluita con una soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Istruzioni per la ricostituzione

Iniettare 8 mL (per il dosaggio da 4 mg) o 4 mL (per il dosaggio da 2 mg) di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino.

Viene usata una siringa per iniettare la quantità corretta di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino. Agitare il flaconcino fino a completa dissoluzione. La soluzione ricostituita appare come una soluzione limpida, incolore o leggermente giallastra, essenzialmente priva di particelle visibili.

Questa soluzione ricostituita contiene 0,5 mg/mL di lurbinectedina che richiede un'ulteriore diluizione. È esclusivamente monouso.

Istruzioni per la diluizione

Calcolare il volume richiesto come segue:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{area della superficie corporea (m}^2\text{)} \times \text{dose individuale (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/mL}}$$

Prelevare la quantità appropriata di soluzione ricostituita dal flaconcino.

Se la somministrazione per via endovenosa deve essere effettuata attraverso una linea venosa centrale, aggiungere la soluzione ricostituita a una sacca per infusione contenente almeno 100 mL di soluzione di diluente (soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o soluzione per infusione di glucosio 50 mg/mL (5%)).

Se l'accesso venoso centrale non è disponibile e deve essere utilizzata una linea venosa periferica, aggiungere la soluzione ricostituita a una sacca per infusione contenente almeno 250 mL di diluente (soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o soluzione per infusione di glucosio 50 mg/mL (5%)).

Ispezionare visivamente la soluzione parenterale per verificare la presenza di particelle prima della somministrazione endovenosa. Una volta preparata, l'infusione deve essere somministrata immediatamente.

Stabilità delle soluzioni durante l'uso

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 2 °C-8 °C o 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero essere superiori a 24 ore a 2 °C-8 °C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate. Se la ricostituzione/diluizione è avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate, il prodotto preparato pronto per la somministrazione può essere conservato per un massimo di 24 ore a una temperatura compresa tra +2 °C e +8 °C o di +25 °C.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti locali per i medicinali citotossici.