

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZEPZELCA 2 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
ZEPZELCA 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

ZEPZELCA 2 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename miltelių flakone yra 2 mg lurbinektedino.

ZEPZELCA 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename miltelių flakone yra 4 mg lurbinektedino.

Viename ml paruošto tirpalo yra 0,5 mg lurbinektedino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Baltos arba balkšvos spalvos milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ZEPZELCA, kartu su atezolizumabu, skirtas suaugusių pacientų, sergančių išplitusios stadijos smulkialąsteliu plaučių vėžiu (IS-SLPV), kurių liga neprogresavo po pirmosios eilės indukcinio gydymo atezolizumabu, karboplatina ir etopozinu, palaikomajam gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą ZEPZELCA turi pradėti ir prižiūrėti sveikatos priežiūros specialistai, turintys gydymo priešvėžiniais preparatais patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama lurbinektedino dozė yra 3,2 mg/m² kas 21 dieną iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo, kai jis vartojamas kartu su atezolizumabu.

Jeigu tą pačią dieną vartojamas lurbinektedinas, pirmiausia reikia skirti atezolizumabą (žr. 5.1 skyrių).

Rekomenduojamos atezolizumabo dozės į veną arba po oda, taip pat rekomendacijos dėl dozės pakeitimo dėl toksiškumo pateikiamos jų skyrimo informacijoje.

Gydymą ZEPZELCA reikia pradėti tik tuo atveju, jeigu absoliutūs neutrofilų skaičius (ANS) yra bent $1,5 \times 10^9/l$, o trombocitų skaičius – bent $100 \times 10^9/l$.

Gydymo tęsimas ir gydymo atidėjimas

Tolesni gydymo ciklai (t. y. 2 arba vėlesnis ciklas) bus vykdomi kas 21 dieną, jeigu pacientas atitinka visus pirmiau išvardytus gydymo tęsimo kriterijus (taip pat žr. 2 lentelę dėl dozės keitimo dėl ZEPZELCA nepageidaujamų reakcijų kriterijų).

Jeigu pacientas bet kurio ciklo po 1 ciklo 1 dieną neatitinka gydymo tęsimo reikalavimų, gydymas bus pristabdytas iki tinkamo pasveikimo, ne ilgiau kaip 21 dieną po gydymo termino. Jeigu po 21 dienos atidėjimo neatsigaunama, gydymą reikia nutraukti.

Jeigu atezolizumabo vartojimas nutraukiamas dėl su imunine sistema susijusios sunkios nepageidaujamos reakcijos, gydymas lurbinektedinu kaip vienu preparatu gali būti tęsiamas esama doze. Jeigu, nepaisant atezolizumabo vartojimo nutraukimo, imuninis toksiskumas kartojasi, gydymą lurbinektedinu taip pat reikia nutraukti.

Vaistiniai preparatai prieš infuziją

Antiemetinės profilaktikos tikslais prieš infuziją turi būti skiriama šių vaistinių preparatų:

- kortikosteroidų (8 mg deksametazono į veną arba lygiavertis atitikmuo);
- serotonino antagonistų (8 mg ondansetrono į veną arba lygiavertis atitikmuo).

Vaistiniai preparatai po infuzijos

Rekomenduojama pirminė profilaktika granulocitų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi (G-KSF), siekiant sumažinti sunkios neutropenijos / febrilinės neutropenijos riziką.

Jeigu reikia, po gydymo gali būti skiriamas 2 dienų tęstinis antiemetinis gydymas:

- kortikosteroidai (4 mg geriamojo deksametazono arba lygiavertis atitikmuo) arba
- serotonino antagonistai (8 mg geriamojo ondansetrono arba lygiavertis atitikmuo), arba
- metoklopramidai (10 mg į veną arba geriamasis ar lygiavertis atitikmuo kas 8 valandas).

Dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Rekomenduojamas dozės sumažinimas dėl nepageidaujamų reakcijų pateiktas 1 lentelėje.

1 lentelė. ZEPZELCA dozės sumažinimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Rekomenduojama pradinė dozė	1 dozės sumažinimas	2 dozės sumažinimas	3 dozės sumažinimas
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Nutraukti
1,6 mg/m ² *	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Nutraukti

* Dozės mažinimo tvarkaraštis taikomas 50 % mažesnei dozei (t. y. 1,6 mg/m²), vartojamai esant vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimui arba kartu vartojant stiprius ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius.

Rekomenduojami dozės pakeitimai dėl nepageidaujamų reakcijų pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. ZEPZELCA dozės pakeitimo dėl nepageidaujamų reakcijų kriterijai

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas ^a	Dozės keitimas
Neutropenija ^b (žr. 4.4 skyrių)	4 laipsnio ARBA bet kokio laipsnio febrilinė neutropenija, ARBA susiję su bet kokio laipsnio infekcija / sepsiu.	<ul style="list-style-type: none"> • Pristabdyti ZEPZELCA vartojimą iki sumažės iki ≤ 1 laipsnio ir nebeliks jokio susijusio karščiavimo / infekcijos / sepsio; IR • pratęsti ZEPZELCA vartojimą sumažinus dozę.^b
Trombocitopenija (žr. 4.4 skyrių)	3 laipsnio su kraujavimu ARBA 4 laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Pristabdyti ZEPZELCA vartojimą, kol trombocitai bus $\geq 100 \times 10^9/l$; IR • pratęsti ZEPZELCA vartojimą sumažinus dozę.
Toksinis poveikis kepenims (žr. 4.4 skyrių) ir kitos nepageidaujamos reakcijos	2 laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Pristabdyti ZEPZELCA vartojimą iki sumažės iki ≤ 1 laipsnio (AST ir ALT atveju – iki ≤ 3 VNR) IR • pratęsti ZEPZELCA vartojimą ta pačia doze.
	≥ 3 laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Pristabdyti ZEPZELCA vartojimą iki sumažės iki ≤ 1 laipsnio (AST ir ALT atveju – iki ≤ 3 VNR). IR • Pratęsti ZEPZELCA vartojimą sumažinus dozę.
Rabdomiolizė	2 laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Pristabdyti ZEPZELCA vartojimą iki sumažės iki ≤ 1 laipsnio IR • pratęsti ZEPZELCA vartojimą ta pačia doze.
	≥ 3 laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Visam laikui nutraukti ZEPZELCA vartojimą.
Toksinis poveikis ne kraujodarai	2 laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Pristabdyti ZEPZELCA vartojimą iki sumažės iki ≤ 1 laipsnio IR • pratęsti ZEPZELCA vartojimą ta pačia doze.
	≥ 3 laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Pristabdyti ZEPZELCA vartojimą iki sumažės iki ≤ 1 laipsnio IR • pratęsti ZEPZELCA vartojimą sumažinus dozę.
Navikų lizės sindromas	2 laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Pristabdyti ZEPZELCA vartojimą iki sumažės iki ≤ 1 laipsnio IR • pratęsti ZEPZELCA vartojimą ta pačia doze.
	≥ 3 laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Visam laikui nutraukti ZEPZELCA vartojimą.

Bet kokia nepageidaujama reakcija, dėl kurios reikia dažnai arba ilgam (> 2 savaitėms) atidėti dozę	-	<ul style="list-style-type: none"> Sumažinti ZEPZELCA dozę arba nutraukti jo vartojimą.
---	---	--

^a Nacionalinio vėžio instituto (angl. *National Cancer Institute*) Nepageidaujamų reiškinių bendrieji terminijos kriterijai (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (NCI-CTCAE), 5.0 versija.

^b Pacientams, kuriems yra izoliuota 4 laipsnio neutropenija (neutrofilų skaičius mažesnis nei 500 ląstelių/mm³) ir kuriems nebuvo taikoma G-KSF pirminė profilaktika, gali būti taikoma G-KSF profilaktika, o ne lurbinektedino dozės mažinimas.

Dozės koregavimas vartojant kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais

Reikia vengti vartoti lurbinektediną kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, lurbinektedino dozę reikia sumažinti 50 % nuo patvirtintos dozės (žr. 4.5 skyrių). Jeigu lieka nepageidaujamų reakcijų sumažinus pradinę dozę, leidžiama iki dviejų kartų papildomai sumažinti dozę po 20 % (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Ypatingos populiacijos

Vyresnio amžiaus žmonės

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, turintiems lengvą (CrCL 60–89 ml/min.) arba vidutinio sunkumo (CrCL 30–59 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimą, dozės keisti nerekomenduojama.

Lurbinektedinas nebuvo įvertintas su pakankamu skaičiumi pacientų, turinčių sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (CrCL < 30 ml/min.) arba sergančių galutinės stadijos inkstų liga, kad būtų galima įvertinti riziką, todėl šiems pacientams jo vartoti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kurių AST arba ALT aktyvumas yra padidėjęs (AST arba ALT > 3 × VNR), gydyti lurbinektedinu nerekomenduojama, nes turima mažai patirties.

Pacientams, turintiems lengvą kepenų funkcijos sutrikimą, dozės keisti nerekomenduojama (bendras bilirubinas ≤ VNR, o AST – > VNR arba bendras bilirubinas nuo 1 iki ≤ 1,5 × VNR ir bet koks AST).

Pacientams, turintiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (bendras bilirubinas nuo > 1,5 iki ≤ 3 × VNR ir bet koks AST), rekomenduojama ZEPZELCA dozė yra 1,6 mg/m² infuzija į veną kas 60 minučių kas 21 dieną iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo (žr. 5.2 skyrių).

Pacientus, turinčius vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą, reikia stebėti, ar nepadaugėja nepageidaujamų reakcijų. Jeigu lieka nepageidaujamų reakcijų sumažinus pradinę dozę, leidžiama iki dviejų kartų papildomai sumažinti dozę po 20 % (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

ZEPZELCA reikia vengti skirti pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą (bendras bilirubinas > 3 × VNR). Jeigu negalima išvengti ZEPZELCA vartojimo, rekomenduojama dozė yra 1,6 mg/m² intravenine infuzija kas 60 minučių kas 21 dieną iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo (žr. 5.2 skyrių). Pacientus, turinčius sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, reikia stebėti, ar nepadaugėja nepageidaujamų reakcijų. Jeigu lieka nepageidaujamų reakcijų sumažinus pradinę dozę, leidžiama iki dviejų kartų papildomai sumažinti dozę po 20 % (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Vaikų populiacija

ZEPZELCA nėra skirtas vaikų populiacijai vartoti SLPV gydyti.

Vartojimo metodas

ZEPZELCA skirtas tik leisti į veną. Jis turi būti suleidžiamas infuzija į veną per vieną valandą.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

ZEPZELCA reikia ištirpinti, o po to dar praskiesti prieš vartojimą.

Reikia apsvarstyti galimybę naudoti centrinės venos kateterį, kad būtų sumažinta išsiliejimo (žr. 4.4 skyrių) ir tromboflebito rizika, ypač pacientams, turintiems ribotą venos prieigą.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas aktyviajai medžiagai ar kuriai nors iš pagalbinių medžiagų, išvardytų 6.1 skyriuje.
- Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Mielosupresija

ZEPZELCA gali sukelti sunkią ir gyvybei pavojingą mielosupresiją, įskaitant febrilinę neutropeniją ir sepsį.

ZEPZELCA negalima skirti pacientams, kurių pradinis neutrofilų skaičius yra mažesnis nei $1,5 \times 10^9/l$, o trombocitų skaičius mažesnis nei $100 \times 10^9/l$.

Visas kraujo kiekis, įskaitant diferencines baltąsias kraujo ląsteles ir trombocitų skaičių, turi būti stebimas pradinio įvertinimo metu ir prieš kiekvieną ciklą. Gali prireikti keisti dozę (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje).

Jeigu neutrofilų skaičius yra mažesnis nei $500/mm^3$ arba bet kokia vertė yra mažesnė už apatinę normos ribą ir tai susiję su infekcija / sepsiu, rekomenduojama vartoti G-KSF.

Toksinis poveikis kepenims

Vartojant ZEPZELCA fiksuota ALT ir AST aktyvumo padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdamas ZEPZELCA ir periodiškai gydymo metu, kaip kliniškai indikuojama, reikia stebėti kepenų tyrimus, įskaitant ALT, AST ir bilirubiną. Gali prireikti keisti dozę (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Išsiliejimas (ekstravazacija), sukeliantis audinio nekrozę

ZEPZELCA išsiliejimas gali sukelti odos ir minkštojo audinio pažeidimą, įskaitant nekrozę, dėl kurios reikia atlikti debridementą (žr. 4.8 skyrių).

Reikia apsvarstyti galimybę naudoti centrinės venos kateterį, kad būtų sumažinta išsiliejimo rizika, ypač pacientams, turintiems ribotą venos prieigą. ZEPZELCA infuzijos metu pacientus reikia stebėti, ar nėra išsiliejimo požymių ir simptomų.

Jeigu atsiranda išsiliejimas, infuziją reikia nedelsiant nutraukti, reikia ištraukti infuzijos kateterį, o pacientą stebėti, ar nėra audinių nekrozės požymių ir simptomų. Laikas iki nekrozės atsiradimo po išsiliejimo gali skirtis. Reikia skirti palaikomąją priežiūrą ir prireikus konsultuotis su atitinkamu medicinos specialistu išsiliejimo požymiams ir simptomams gydyti. Vėlesnės infuzijos turi būti atliekamos vietoje, kurios išsiliejimas nepaveikė.

Rabdomiolizė

ZEPZELCA gydytiems pacientams buvo fiksuota rabdomiolizės atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Kreatino fosfokinazės (KFK) aktyvumas turi būti stebimas prieš pradėdant ZEPZELCA ir periodiškai gydymo metu, kaip kliniškai indikuojama.

Jeigu atsiranda rabdomiolizė, reikia nedelsiant nustatyti tokias pagalbines priemones kaip parenterinė hidratacija, šlapimo šarminimas ir dializė, atsižvelgiant į indikacijos. Atsižvelgiant į sunkumą, gydymą ZEPZELCA reikia nutraukti arba sumažinti dozę (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje).

Reikia būti atsargiems, jeigu kartu su lurbinektedinu vartojami vaistiniai preparatai, kurie yra žinomi kaip susiję su rabdomiolize (pvz., statinai), nes gali padidėti rabdomiolizės rizika.

Navikų lizės sindromas (NLS)

Gydant ZEPZELCA buvo fiksuotas navikų lizės sindromas (NLS), kuris gali būti mirtinas. Sveikatos priežiūros specialistams patariama atidžiai stebėti pacientus dėl NLS, ypač tuos, kurie turi didelę naviko našlą. Pagrindinės atsargumo priemonės yra dehidratacijos prevencija ir elektrolitų disbalanso valdymas. Jeigu atsiranda NLS, jį reikia nedelsiant gydyti ir įvertinti galimą gydymo pertraukimo arba nutraukimo poreikį (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimas kartu su stipriais CYP3A induktoriais

Reikia vengti kartu vartoti stiprius CYP3A induktorius (žr. 4.5 skyrių).

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Lurbinektediną skiriant nėščioms moterims, jis gali pakenkti vaisiui. Prieš pradėdant gydymą vaisingoms moterims rekomenduojama atlikti nėštumo testą.

Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepciją gydymo metu ir bent 7 mėnesius po paskutinės dozės.

Pacientai vyrai, kurių partnerės yra vaingos, turi naudoti prezervatyvą gydymo metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės dozės. Vaisingos partnerės moterys tą patį laikotarpį turi naudoti labai veiksmingą kontracepciją (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Konkrečioms ligoms skirtos atsargumo priemonės. SLPV

Pacientai, kurių ECOG veiksmingumo būklė buvo ≥ 2 ; turėję metastazių centrinėje nervų sistemoje (CNS), buvo sirgę autoimunine liga arba 1 savaitės laikotarpiu prieš įtraukimą į tyrimą vartojo sisteminį imunosupresinį vaistinį preparatą, nebuvo įtraukti į pagrindinį SLPV tyrimą (žr. 5.1 skyrių). Jeigu duomenų nėra, šiose populiacijose lurbinektediną kartu su atezolizumabu reikia skirti atsargiai, individualiai įvertinus galimą naudą / riziką.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato viename flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Stiprių arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių poveikis lurbinektedinui

Specialiame vaistinių preparatų sąveikos su itrakonazolu – stipriu CYP3A4 inhibitoriumi – tyrime (n = 8) sisteminis bendrojo lurbinektedino poveikis padidėjo maždaug 2,7 karto ($AUC_{0-\infty}$), o bendras klirensas plazmoje sumažėjo 63 %, kai lurbinektedinas buvo vartojamas kartu su itrakonazolu (bendra paros dozė 200 mg per 12 dienų, 4 dienas prieš lurbinektedino vartojimą ir iki 8 dienų po jo).

ZEPZELCA reikia vengti vartoti kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais. Jeigu negalima išvengti vartojimo kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, vorikonazolu, klaritromicinu, telitromicinu, lopinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, nelfinaviru, atazanaviru, indinaviru, bocepreviru, telapreviru) arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais (pvz., aprepitantu, ciprofloksacinu, eritromicinu, ciklosporinu, flukonazolu, diltiazemu, verapamilu), ZEPZELCA dozę reikia sumažinti iki 50 % patvirtintos dozės (žr. 4.2 skyrių). Jeigu lieka nepageidaujamų reakcijų sumažinus pradinę dozę, leidžiama iki dviejų kartų papildomai sumažinti dozę po 20 % (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Stiprių CYP3A induktorių poveikis lurbinektedinui

Specialiame vaistinių preparatų sąveikos tyrime (n = 8) su bosentanu – vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriumi – sisteminis bendrojo lurbinektedino poveikis sumažėjo maždaug 20 % ($AUC_{0-\infty}$), o bendras plazmos klirensas padidėjo 25 %, kai lurbinektedinas buvo vartojamas kartu su bosentanu (125 mg du kartus per parą 5 dienas). Todėl šių pokyčių mastas nereiškia kliniškai reikšmingo kartu vartojamų vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorių (pvz., bosentano, cenobamato, dabrafenibo, efavirenzo, etravirino, lorlatinibo, peksidartinibo, fenobarbitalio, primidono, sotorasibo) poveikio lurbinektedino ekspozicijai ir dozės koreguoti nereikia.

Reikia vengti stiprių CYP3A induktorių (pvz., karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino, rifampicino, rifabutino, rifapentino, jonažolės [*Hypericum perforatum*]) vartojimo su ZEPZELCA. Apsvarstykite alternatyvias medžiagas, kurių CYP3A indukcija yra mažesnė (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą lurbinektedinu, vaisingoms moterims rekomenduojama atlikti nėštumo testą.

Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepciją gydymo metu ir bent 7 mėnesius po paskutinės dozės.

Pacientai vyrai, kurių partnerės yra vaisingos, turi naudoti prezervatyvą gydymo metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės dozės. Vaisingos partnerės moterys tą patį laikotarpį turi naudoti labai veiksmingą kontracepciją (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Nėštumas

Duomenų apie lurbinektedino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė sunkų toksinį poveikį embriono ir vaisiaus vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Lurbinektedino nėštumo metu neturi būti vartojamas, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti lurbinektedinu.

Nėščias arba nenėščias vaisingas moteris reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui. Jeigu ZEPZELCA vartojama nėštumo metu arba jeigu pacientė pastoja vartodama ZEPZELCA, ji turi būti įvertinta dėl galimos rizikos vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar lurbinektedinas ir (arba) metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną.

Pavojaus žindomiems vaikams negalima atmesti.

Lurbinektedinas yra kontraindikuojamas žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Nors nebuvo atlikta jokių konkrečių tyrimų vaisingumui vartojant lurbinektedinu įvertinti, o toksiskumo tyrimuose nebuvo pastebėta aiškių toksinio poveikio reprodukciniams organams signalų, dėl junginio pobūdžio (citotoksinio ir mutageninio) tikėtina, kad jis turės poveikį reprodukciniam pajėgumui.

Prieš gydymą reikia pasikonsultuoti dėl kiaušialąsčių arba spermos užšaldymo, nes gydymas lurbinektedinu gali sukelti negrįžtamą nevaisingumą. Genetinės konsultacijos taip pat rekomenduojamos pacientams, norintiems susilaukti vaikų po gydymo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

ZEPZELCA gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Pacientams, kurie patiria nuovargį, svaigulį, galvos sukimąsi (*vertigo*) ir pykinimą, reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol simptomai nenurims (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas (37,6 %), nuovargis* (34,3 %), anemija (33,9 %), trombocitopenija (27,7 %) ir neutropenija (25,2 %).

Dažniausios 3/4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (12,4 %), trombocitopenija (11,2 %), anemija (9,5 %) ir nuovargis* (5,0 %).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 34,3 % pacientų, vartojusių ZEPZELCA su atezolizumabu. Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo trombocitopenija (2,9 %), plaučių uždegimas (3,7 %), kvėpavimo takų infekcija (2,5 %) ir dusulys (2,1 %). Mirtinos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 5 % pacientų, vartojusių ZEPZELCA su atezolizumabu, dažniausiai dėl plaučių uždegimo ir kitų plaučių infekcijų.

Dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą ZEPZELCA visam laikui nutraukė 5,8 % pacientų, vartojusių ZEPZELCA kartu su atezolizumabu. Dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios reikėjo visam laikui nutraukti ZEPZELCA vartojimą, buvo neutropenija (1,7 %).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių ZEPZELCA vartojimą nutraukė ZEPZELCA kartu su atezolizumabu vartoję pacientai, pasireiškė 28,9 % pacientų; dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas, buvo neutropenija (5,4 %), anemija (5,0 %), nuovargis* (4,6 %) ir trombocitopenija (3,3 %).

Sumažinti ZEPZELCA dozę dėl nepageidaujamos reakcijos teko 16,1 % pacientų, kurie vartojo ZEPZELCA su atezolizumabu. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko sumažinti dozę ZEPZELCA su atezolizumabu vartojusiems pacientams, buvo trombocitopenija (4,1 %), nuovargis* (3,3 %), pykinimas (2,1 %) ir vėmimas (2,1 %).

* Įtraukti vartojamieji terminai pateikti 3 lentelės išnašoje.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, fiksuotos klinikiniam tyrimo „IMforte“, pagal MedDRA organų sistemos klases ir dažnį išvardytos 3 lentelėje.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis yra pagrįstas nepageidaujamų reiškinių dėl bet kokių priežasčių dažniu, nustatytu 242 pacientams, kurie vartojo lurbinektedina kartu su atezolizumabu per 4,4 mėnesio trukmės klinikinį tyrimą „IMforte“ (informaciją apie pagrindines šio klinikinio tyrimo dalyvių charakteristikas žr. 5.1 skyriuje). Pranešta apie papildomas nepageidaujamas reakcijas po pateikimo rinkai.

Dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos sunkumo mažėjimo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, gydomiems ZEPZELCA kartu su atezolizumabu

Dažnio kategorija (bet kokio laipsnio)	Nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases	Bet kokio laipsnio (%)	≥ 3 laipsnio (%)
Infekcijos ir infestacijos			
Dažnos	Plaučių uždegimas	5,4	3,3
	Šlapimo takų infekcija ^a	5,4	0,4
	Infekcija	3,3	1,2
	Odos infekcija ^b	2,1	0,4
Nedažnos	Sepsis	0,4	0,4
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Labai dažnos	Anemija	33,9	9,5
	Trombocitopenija	27,7	11,2
	Neutropenija	25,2	12,4
	Leukopenija	12,4	2,9
Dažnos	Limfopenija	5,4	2,1
	Febrilinė neutropenija	1,7	1,7
Nedažnos	Pancitopenija	0,4	0,4
Endokrininiai sutrikimai			
Dažnos	Hipotiroidizmas	7,9	0
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Labai dažnos	Apetito sumažėjimas	18,2	0,8
Dažnos	Hipomagnezemija	5,4	0,4
	Hipokalcemija	4,5	0,8
Labai retos	Navikų lizės sindromas ^c	dažnis nežinomas	-
Nervų sistemos sutrikimai			
Dažnos	Periferinė neuropatija ^d	8,3	0,8
	Galvos skausmas	6,6	0
	Disgeuzija	2,9	0
Kraujagyslių sutrikimai			
Dažnos	Flebitas	7,0	0
	Tromboflebitas	4,5	0,4

Dažnio kategorija (bet kokio laipsnio)	Nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases	Bet kokio laipsnio (%)	≥ 3 laipsnio (%)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Labai dažnos	Dispneja	10,7	2,5
Dažnos	Kosulys	9,9	0
	Pneumonitas	4,5	0,8
	Šlapias kosulys	4,1	0
Virškinimo trakto sutrikimai			
Labai dažnos	Pykinimas	37,6	2,9
	Viduriavimas	15,7	0,4
	Vėmimas	14,9	0,8
	Vidurių užkietėjimas	12,8	0
Dažnos	Pilvo skausmas ^e	9,9	0,4
	Dispepsija	4,5	0
	Stomatitas	2,5	0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Dažnos	Niežėjimas	7,9	0,4
	Bėrimas	5,8	0
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Labai dažnos	Skeleto ir raumenų skausmas ^f	15,7	0,8
Dažnos	Artralgija	8,3	1,2
Retos	Rabdomiolizė ^e	dažnis nežinomas	-
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Labai dažnos	Nuovargis ^g	34,3	5,0
Dažnos	Edema ^h	6,2	0,4
	Pireksija	5,4	0
	Periferinis patinimas	4,5	0,4
	Išsiliejimas ⁱ	3,3	0
	Gleivinės uždegimas	2,5	0
Tyrimai			
Dažnos	Padidėjęs transaminazių aktyvumas ^j	9,1	2,9
	Kreatinino lygio padidėjimas kraujyje	5,4	0
	Alanino gama glutamiltransferazės aktyvumo padidėjimas	3,3	0,8
	Kreatino fosfokinazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	2,1	0,4
	Svorio sumažėjimas	3,3	0
^a Įskaitant šlapimo takų infekciją, cistitą. ^b Įskaitant odos infekciją, celiulitą. ^c Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis); fiksuota vaistiniam preparatui jau esant rinkoje (informacijos, susijusi su įvertinimu, nėra). ^d Įskaitant hipoesteziją, periferinę neuropatiją, paresteziją, periferinę sensorinę neuropatiją. ^e Įskaitant diskomfortą pilvo srityje, pilvo pūtimą, pilvo skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą. ^f Įskaitant nugaros skausmą, raumenų ir kaulų krūtinės skausmą, raumenų ir kaulų skausmą, mialgiją, kaklo skausmą, galūnių skausmą. ^g Įskaitant asteniją, nuovargį. ^h Įskaitant edemą, periferinę edemą. ⁱ Retais atvejais fiksuota audinių nekrozė. ^j Įskaitant alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimą, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimą, transaminazių aktyvumo padidėjimą.			

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašas

Neutropenija

Tyrime „IMforte“ 25,2 % pacientų patyrė neutropeniją (visų laipsnių), 12,4 % patyrė 3/4 laipsnio neutropeniją ir 1,7 % patyrė febrilinę neutropeniją, o 0,4 % – sepsį. Laiko iki pirmos neutropenijos pradžios mediana* (visų laipsnių) buvo 10 dienų (intervalas: 7–29). Vidutinė trukmė buvo 11 dienų (intervalas: 1–196). Dėl neutropenijos* sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą teko atitinkamai 1,7 % ir 5,4 % pacientų. Gydytą visam laikui nutraukė 1,7 % pacientų.

Toksinis poveikis kepenims

Tyrime „IMforte“ ALT aktyvumo padidėjimas nustatytas 6,6 % pacientų (2,5 % – ≥ 3 laipsnio), o AST aktyvumo padidėjimas – 7,0 % pacientų (1,2 % – ≥ 3 laipsnio). Laiko iki ALT aktyvumo padidėjimo pradžios (visų laipsnių) mediana buvo 7 dienos (intervalas: 3–22). Vidutinė trukmė buvo 17 dienų (intervalas: 7–21). Dėl ALT aktyvumo padidėjimo sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą teko po 0,4 % pacientų. Laiko iki pirmojo AST aktyvumo padidėjimo pasireiškimo pradžios mediana (visų laipsnių) buvo 4 dienos (intervalas: 3–8). Vidutinė trukmė buvo 9 dienos (intervalas: 6–21). Dėl AST padidėjimo sumažinti dozę teko 0,8 % pacientų.

Rabdomiolizė

ZEPZELCA vartojant po pateikimo rinkai fiksuota rabdomiolizės atvejų. Mirtinų atvejų nefiksuota.

Išsiliejimas (ekstravazacija)

ZEPZELCA vartojant po pateikimo rinkai fiksuota retų išsiliejimo su vietiniu sudirginimu atvejų. Kai kuriais atvejais atsirado audinio nekrozė, dėl kurios teko atlikti debridementą.

Navikų lizės sindromas

ZEPZELCA vartojant po pateikimo rinkai fiksuota navikų lizės sindromo atvejų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Jeigu įtariamas perdozavimas, atidžiai stebėkite pacientą dėl mielosupresijos bei kepenų fermentų ir atitinkamai imkitės palaikomojo gydymo priemonių.

Nėra žinomo priešnuodžio nuo lurbinektedino perdozavimo.

Nesitikima, kad hemodializė padidins lurbinektedino eliminaciją, nes lurbinektedinas yra labai susijęs su plazmos baltymais (99 %), o išskyrimas per inkstus yra nereikšmingas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastinės medžiagos, kitos antineoplastinės medžiagos, ATC kodas: L01XX69.

Veikimo mechanizmas

Lurbinektedinas slopina onkogeninės transkripcijos procesą per i) jo prisijungimą prie CG gausių DNR sekų, esančių baltymų kodavimo genų promotorių srityse; ii) onkogeninių transkripcijos veiksmų iškėlimą iš jų jungimosi vietų; ir iii) ilginančiosios RNR polimerazės II stabdymą ir jos specifinį silpninimą ubikvitino / proteasomos sistema, o visi šie procesai ilgainiui sustabdo ląstelių ciklą ir sukelia naviko ląstelių apoptozę.

Lurbinektedinas slopina uždegiminių ir su judrumu susijusių genų ekspresiją esant netoksiškoms nanomolinėms koncentracijoms *in vitro*, tuo pačiu slopindamas ląstelių migraciją ir sukibimą. Esant didesnei koncentracijai, jis sukelia monocitų ir makrofagų apoptozę aktyvindamas kaspazę-8. *In vivo* (pelių modeliai), priešnavikinė dozė (0,18–0,20 mg/kg) riboja naviko augimą, mažina specifines imuninių ląstelių populiacijas ir mažina naviko kraujagyslių.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

QTc pailgėjimo su lurbinektedinu potencialas buvo įvertintas su 39 pacientais, sergančiais pažengusiu vėžiu. Kai lurbinektedinas buvo vartojamas 3,2 mg/m² kas 21 dieną, didelis poveikis (> 10 ms) QTc intervalui nebuvo nustatytas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Išplitusios stadijos smulkialąstelinis plaučių vėžys

Palaikomojo gydymo ZEPZELCA kartu su atezolizumabu veiksmingumas buvo tiriamas su 483 pacientais, sergančiais pirmos eilės IS-SLPV, randomizuotame daugiacentriame atvirojo gydymo tyrime „IMforte“. Dalyviai galėjo būti randomizuoti, jeigu jie pasiekė VA, DA arba SL pagal RECIST v1.1 kriterijus, remiantis radiografiniu įvertinimu 28 dienų laikotarpiu iki randomizavimo, pasibaigus 4 ciklams indukcinio gydymo atezolizumabu, karboplatina ir etopozidu, ir jeigu jų ECOG funkcinė būklė buvo 0 arba 1. Tinkami pacientai buvo santykiu 1:1 randomizuoti gauti palaikomąjį gydymą tik lurbinektedinu arba atezolizumabu. Išskyrus atvejus, kai kontraindikuotina, pirminė G-KSF profilaktika buvo skiriama pacientams, paskirtiems į lurbinektedino su atezolizumabo grupę. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, turintys CNS metastazių, sirgę autoimunine liga arba vartoję sisteminius imunosupresinius vaistinius preparatus 1 savaitės laikotarpiu iki įtraukimo į tyrimą. Randomizavimas buvo stratifikuotas pagal ECOG funkcinę būklę (0 ir 1), laktatdehidrogenazę (LDH) (\leq VNR ir $>$ VNR), metastazių buvimą kepenyse įtraukimo metu (taip ir ne) ir anksčiau skirtą profilaktinį kaukolės švitinimą (taip ir ne).

Pacientai buvo randomizuoti į vieną iš šių dviejų gydymo grupių:

- 3,2 mg/m² ZEPZELCA į veną su 1 200 mg atezolizumabo į veną kas 3 savaites iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo, arba
- 1 200 mg atezolizumabo į veną kartą per 3 savaites iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas (BI) ir Nepriklausomos kontrolės įstaigos (NKI) įvertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) pagal 1.1 versijos Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) randomizuotoje populiacijoje. (žr. 5 lentelę).

Iš viso buvo randomizuoti 483 pacientai: 242 – į ZEPZELCA su atezolizumabu ir 241 – į atezolizumabo grupę. Amžiaus mediana buvo 66 metai (nuo 35 iki 85 metų, 13 % – \geq 75 metų). Dauguma pacientų buvo baltaodžiai (81,6 %); 12,8 % – azijiečiai, 6,6 % – ispanų kilmės, o <1 % – juodaodžiai arba afroamerikiečiai. Dauguma pacientų buvo vyrai (62,5 %), o 97,5 % – rūkantys dabar arba rūkę anksčiau. Pradinio įvertinimo ECOG funkcinė būklė buvo 0 (42,9 %) arba 1 (57,1 %).

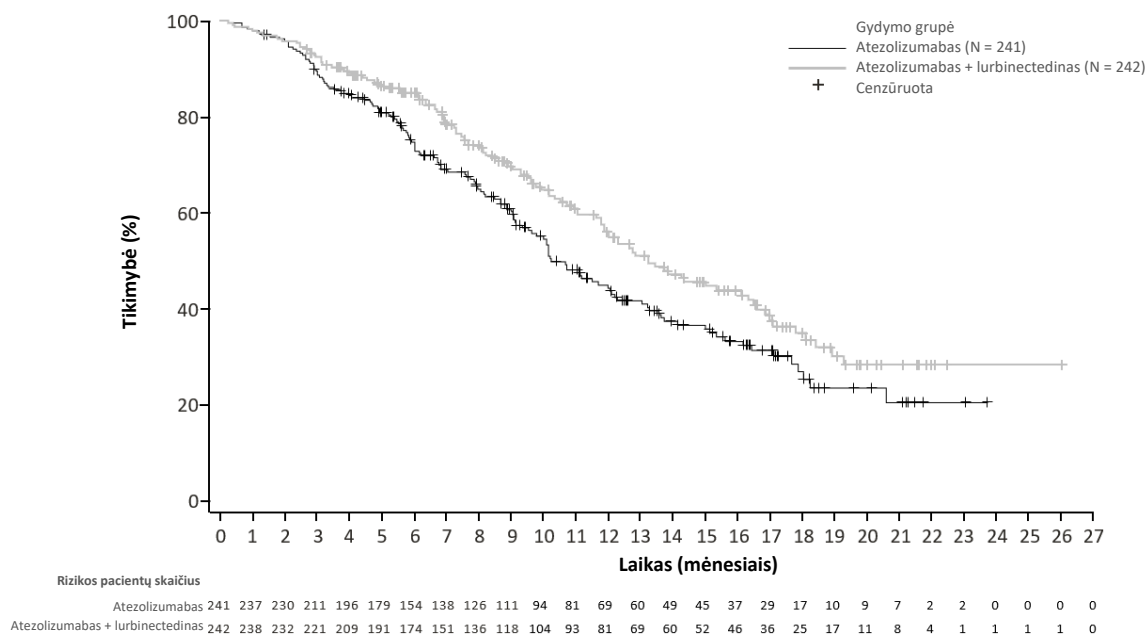
Veiksmingumo rezultatai pateikti 5 lentelėje ir 1 bei 2 paveiksluose.

4 lentelė. Veiksmingumo rezultatai iš „IMforte“

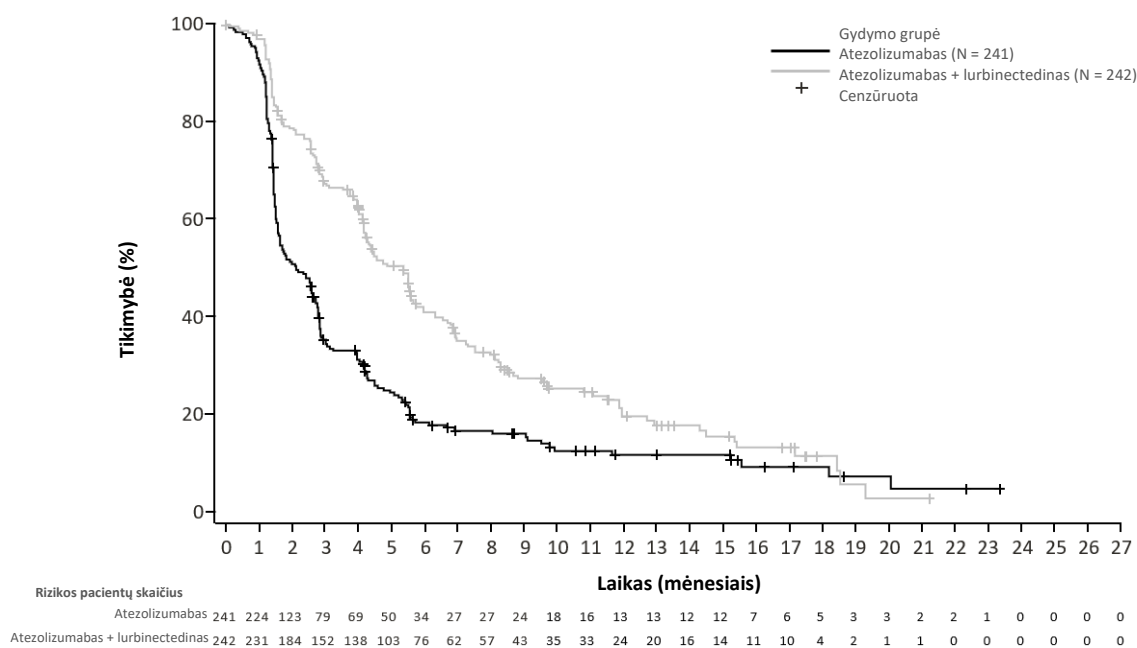
	Lurbinectedinas su atezolizumabu N = 242	Atezolizumabas N = 241
Bendras išgyvenamumas¹		
Mirtys (%)	113 (46,7 %)	136 (56,4 %)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	13,2 (11,9; 16,4)	10,6 (9,5; 12,2)
Rizikos santykis ² (95 % PI) p vertė ^{3,6}	0,73 (0,57; 0,95) 0,0174	
Išgyvenamumas be progresavimo^{1,4,5}		
Reiškinų skaičius (%)	174 (71,9 %)	202 (83,8 %)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	5,4 (4,2; 5,8)	2,1 (1,6; 2,7)
Rizikos santykis ² (95 % PI) p vertė ^{3,7}	0,54 (0,43; 0,67) < 0,0001	

Atskaityta: 2024 m. liepos 29 d.
¹ Išmatuota nuo randomizavimo laiko
² Stratifikuota pagal ECOG funkcinę būklę, LDH lygį, metastazių buvimą kepenyse ir išankstinį profilaktinį kaukolės švitinimą
³ Remiantis stratifikuotu *log-rank* testu
⁴ Kaip nustatė NKĮ
⁵ Pagal RECIST v1.1
⁶ Palyginti su šiai tarpinei BI analizei priskirta alfa 0,0313 (dvipuse).
⁷ Palyginti su šiai galutinei IBLP analizei priskirta alfa 0,001 (dvipuse).
 PI – pasikliautinis intervalas.

1 paveikslas. Bendro išgyvenamumo tyrime „IMforte“ Kaplano ir Meierio grafikas



2 paveikslas. NKĮ įvertinto išgyvenamumo be ligos progresavimo tyrime „IMforte“ Kaplano ir Meierio grafikas



Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti SLPV gydymo ZEPZELCA tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po 3,2 mg/m² lurbinektedino dozės, vartojamos 1 valandos trukmės infuzija į veną, bendro plazmos C_{max} ir AUC_∞ geometriniai vidurkiai buvo atitinkamai 107 μg/l ir 551 μg*h/l. Kartotinai vartojant kas 21 dieną lurbinektedino kaupimosi plazmoje nepastebėta.

Pasiskirstymas

Tipinis lurbinektedino pasiskirstymo tūris esant pastoviai koncentracijai yra 504 l. Susijungimas su plazmos baltymais yra maždaug 99 %, tiek su albuminu, tiek su α-1-rūgšties glikoproteinu, kurių apskaičiuotas pasiskirstymo kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,68.

Biotransformacija

In vitro tyrimai

In vitro tyrimai su žmogaus kepenų mikrosomomis ir supersomomis rodo, kad CYP3A4 yra pagrindinis CYP fermentas, atsakingas už lurbinektedino metabolizmą kepenyse.

Citochromo P450 (CYP) fermentai. Lurbinektedinas nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 arba CYP3A4 inhibitorius. Lurbinektedinas nėra CYP1A2 arba CYP3A4 induktorius. Lurbinektedino potencialas skatinti CYP2B6 nežinomas.

Transporterių sistemos. Lurbinektedinas yra MDR1 (P-gp) substratas, bet nėra OATB1P1, OATP1B3, OCT1 arba MATE1 substratas. *In vitro* lurbinektedinas pademonstravo MDR1, OATP1B1, OATP1B3 ir OCT1 slopinimo potencialią, tačiau šios išvados nelaikomos kliniškai reikšmingomis. Lurbinektedinas nėra BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 arba OCT2 inhibitorius.

Eliminacija

Galutinis lurbinektedino pusinės eliminacijos laikas yra 51 valanda. Bendras lurbinektedino klirensas plazmoje yra 11 l/val.

Pagrindinis su lurbinektedinu susijusio radioaktyvumo išskyrimo būdas buvo per išmatas (89 % dozės); išmatose aptikta tik nepakitusio lurbinektedino pėdsakų (<0,2 % dozės). Išsiskyrimas per šlapimą buvo nedidelis (6 % dozės), daugiausia nepakitusio junginio (1 % dozės) ir vieno metabolito (iki 1 % dozės) pavidalu.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Kai dozės intervalas yra 0,02–6,9 mg/m², lurbinektedino farmakokinetika yra tiesinė.

Ypatingos populiacijos

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad svoris (intervalas: 39–154 kg), amžius (intervalas: 18–85 metai) ir lytis kliniškai reikšmingos įtakos lurbinektedino sisteminei ekspozicijai neturi.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Buvo atliktas specialus tyrimas, skirtas įvertinti įvairaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimo (KFS) poveikį lurbinektediniui pacientams, turintiems pažengusių solidinių navikų. Pacientai pagal Nacionalinio vėžio instituto organų disfunkcijos darbo grupės (angl. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG) klasifikacijos kriterijus buvo klasifikuojami kaip turintys normalią kepenų funkciją arba lengvą (bendras bilirubinas ≤VNR, o AST – >VNR arba bendras bilirubinas nuo 1 iki ≤1,5 VNR ir bet koks AST), vidutinį (bendras bilirubinas nuo >1,5 iki ≤3 VNR ir bet koks AST) arba sunkų (bendras bilirubinas >3 VNR) kepenų funkcijos sutrikimą. Normalią kepenų funkciją ir lengvą KFS turintys pacientai vartojo 3,2 mg/m² lurbinektedino dozę, o vidutinį ir sunkų KFS turintys pacientai – 1,6 mg/m² lurbinektedino dozę. Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp kohortų dėl bendros lurbinektedino farmakokinetikos nepastebėta. Statistiškai reikšmingai didesnis pagal dozę normalizuotas M1 AUC metabolito / pirminio preparato santykis (MPPS) nustatytas pacientams, turintiems sunkų KFS (santykis: 5,95, 90 % PI: 2,54–13,98) ir vidutinio sunkumo KFS (santykis: 8,65, 90 % PI: 3,94–19,01), palyginti su pacientais, turinčiais lengvą KFS. Statistiškai reikšmingų M4 MPPS skirtumų pagal KFS grupes nepastebėta.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, nebuvo pastebėta akivaizdaus farmakokinetinio skirtumo tarp 125 pacientų, turinčių lengvą KFS ir vartojusių 3,2 mg/m² lurbinektedino dozę kas 21 dieną, palyginti su 625 pacientais, kurių kepenų funkcija normali.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nebuvo atlikta specialių lurbinektedino tyrimų su pacientais, turinčiais inkstų funkcijos sutrikimą. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, jokio akivaizdaus farmakokinetikos skirtumo nebuvo 165 pacientams, turintiems lengvą inkstų funkcijos sutrikimą (60–89 ml/min. CrCl), 73 pacientams, turintiems vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (30–59 ml/min. CrCl), ir vienam pacientui, turinčiam sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (26 ml/min. CrCl), kas 21 dieną vartojusiems 3,2 mg/m² lurbinektedino, palyginti su 166 pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Lurbinektedino farmakokinetinės charakteristikos pacientams, kurių CrCL yra <30 ml/min., arba dializuojamiems pacientams nežinomos.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologija

Pagrindinis toksiškumo tikslas, nustatytas neklinikinėms rūšims (žiurkėms, šunims ir NŽP) buvo sunki, grįžtama ir nekauptinė kaulų čiulpu atrofija, siejama su doze susijusia leukopenija, taip pat trombocitopenija ir anemija. Be to, lurbinektedinu gydomiems gyvūnams pasireiškė kepenų anomalijos (daug tamsių sričių arba patinusios kepenys, padidėjęs kepenų funkcijos žymenų kiekis, tulžies latakų pažeidimas su nekroze ir (arba) edema, hepatoceliulinė degeneracija / apoptozė ir periportalinė hepatocitinė hipertrofija). Papildomų radinių buvo rasta virškinimo trakte (gleivinės atrofija), inkstuose (kortikaliųjų kanalėlių degeneracija ir vakuolizacija), širdyje (židininė, nedidelė arba vidutinio sunkumo miokardo degeneracija ir (arba) nekrozė) ir injekcijos vietoje (perivaskulinės / kraujagyslių uždegiminės reakcijos). Daugumos šių pakitimų buvo stebėtas visiškas atsigavimas nutraukus dozavimą.

Genotoksiškumas

Teigiami genotoksiškumo rezultatai buvo gauti *in vitro* žinduolių ląstelių linijose ir tai rodo su doze susijusį toksiškumą esant visoms tirtoms koncentracijoms (intervalas nuo 48 iki 0,188 ng/ml). Numatoma, kad lurbinektedino, kaip su DNR sąveikaujančios antineoplastinės medžiagos, genotoksiškumo rezultatai bus teigiami (žr. 4.6 skyrių).

Kancerogeninis potencialas

Lurbinektedino kancerogeniškumo tyrimas nebuvo atliktas.

Reprodukcija ir vystymasis

10 dieną po sueities suleidus vienkartinę 0,6 mg/m² DTD dozę lurbinektedinas sukėlė toksinį poveikį motinai ir sunkų toksinį poveikį embrionui, kuris buvo 100 % mirtinas embrionui (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Pieno rūgštis
Natrio hidroksidas (pH sureguliuoti)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

ZEPZELCA 2 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

18 mėnesių

ZEPZELCA 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

5 metai

Ištirpintas ir praskiestas tirpalas

Buvo įrodyta, kad naudojamos medžiagos cheminis ir fizinis stabilumas 2 °C–8 °C arba 25 °C temperatūroje išlieka iki 24 valandų.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinis preparatas turi būti suvartotas nedelsiant. Jeigu iškart nesuvartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau paprastai laikoma ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje, nebent tirpinta / praskiesta kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Jeigu ištirpinimas / skiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis, paruoštą vartoti vaistinį preparatą galima laikyti iki 24 valandų 2 °C – 8 °C arba +25 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

ZEPZELCA 2 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

20 ml flakonas (skaidraus 1 tipo stiklo) su kamščiu (butilo gumos) ir baltos spalvos plomba (aliuminio), kuriame yra 2 mg lurbinektedino.

Pakuotės dydis – 1 flakonas.

ZEPZELCA 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

30 ml flakonas (skaidraus 1 tipo stiklo) su kamščiu (butilo gumos) ir mėlynos spalvos plomba (aliuminio), kuriame yra 4 mg lurbinektedino.

Pakuotės dydis – 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Būtina laikytis tinkamų citotoksiškų vaistinių preparatų tvarkymo ir šalinimo procedūrų. Turėjote būti pamokyti laikytis tinkamos ZEPZELCA ištirpinimo bei praskiedimo metodikos ir tai darydami turite dėvėti apsauginius drabužius, įskaitant kaukę, akinius ir pirštines. Atsitiktinai pakliuvus ant odos, į akis arba ant gleivinės turi būti nedelsiant plaunama dideliu kiekiu vandens. Nėščioms darbuotojoms su šiuo vaistiniu preparatu dirbti negalima.

Infuzinio tirpalo paruošimas aseptiniu būdu:

- Į flakoną suleiskite 8 ml (4 mg stiprumo dozei) arba 4 ml (2 mg stiprumo dozei) injekcinio vandens, gaudami tirpalą, kurio sudėtyje yra 0,5 mg/ml lurbinektedino. Pakratykite flakoną, kol vaistinis preparatas visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas, iš esmės be matomų dalelių. Apžiūrėkite, ar tirpale nėra kietųjų dalelių ir spalvos pakitimų.
- Apskaičiuokite reikiamą ištirpinto tirpalo tūrį taip:
$$\text{Tūris (ml)} = \frac{\text{kūno paviršiaus plotas (m}^2\text{)} \times \text{individuali dozė (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

- Vartojant per centrinę veninę liniją iš flakono ištraukite atitinkamą praskiesto tirpalo kiekį ir supilkite į infuzinę talpyklę, kurioje yra bent 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) skiedžiamą natrio chlorido infuzinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinio tirpalo.
- Vartojant per periferinę veninę liniją iš flakono ištraukite atitinkamą praskiesto tirpalo kiekį ir supilkite į infuzinę talpyklę, kurioje yra bent 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) skiedžiamą natrio chlorido infuzinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinio tirpalo.

Šios medžiagos yra suderinamos su ZEPZELCA praskiestu tirpalu:

- poliolefino talpyklės (polietileno, polipropileno ir mišinių);
- PVC (ne DEHP), poliuretano ir poliolefino infuzijos rinkiniai (polietileno, polipropileno ir polibutadieno);
- polieterio sulfono linijiniai filtrai, kurių porų dydis yra 0,22 mikrono;
- implantuojamosios veninės prieigos sistemos su titano ir plastiko dervos prievadais ir poliuretano arba silikoniniais intraveniniais kateteriais.

ZEPZELCA galima vartoti su linijiniu filtru arba be jo.

Infuzijos linijų, kuriose yra nailono membranos filtrų, negalima naudoti, kai ištirpintas ZEPZELCA tirpalas yra praskiestas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu.

Lurbinektedinas yra citotoksiškas vaistinis preparatas. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santraukos“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**ZEPZELCA 2 mg KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ZEPZELCA 2 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
lurbinektedinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename miltelių flakone yra 2 mg lurbinektedino.
Viename ml paruošto tirpalo yra 0,5 mg lurbinektedino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: sacharozės, pieno rūgšties ir natrio hidroksido.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną ištirpinus ir papildomai praskiedus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas: elkitės atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Ištirpintų ir praskiestų tirpalų laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas šalinkite laikydamiesi vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2032/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ZEPZELCA 2 mg FLAKONE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

ZEPZELCA 2 mg milteliai koncentratui
lurbinektedinas
i.v. po ištirpinimo ir praskiedimo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Citotoksiškas
PharmaMar, S.A. (logotipas)

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**ZEPZELCA 4 mg KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ZEPZELCA 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
lurbinektedinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename miltelių flakone yra 4 mg lurbinektedino.
Viename ml paruošto tirpalo yra 0,5 mg lurbinektedino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: sacharozės, pieno rūgšties ir natrio hidroksido.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną ištirpinus ir papildomai praskiedus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas: elkitės atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Ištirpintų ir praskiestų tirpalų laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas šalinkite laikydamiesi vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2032/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ZEPZELCA 4 mg FLAKONE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

ZEPZELCA 4 mg milteliai koncentratui
lurbinektedinas
i.v. po ištirpinimo ir praskiedimo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Citotoksiškas
PharmaMar, S.A. (logotipas)

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

ZEPZELCA 2 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

ZEPZELCA 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

lurbinektedinas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ZEPZELCA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ZEPZELCA
3. Kaip vartoti ZEPZELCA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ZEPZELCA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ZEPZELCA ir kam jis vartojamas

ZEPZELCA yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos lurbinektedino.

ZEPZELCA vartojamas gydant suaugusiuosius, sergančius tam tikro tipo vėžiu, vadinamu smulkialąstelinio plaučių vėžiu (SLPV), kuris išplito plautyje arba į kitas organizmo vietas (išplitusios stadijos SLPV). Jis naudojamas kartu su atezolizumabu kaip palaikomasis gydymas suaugusiesiems, kurių vėžys neprogresavo po gydymo atezolizumabu, karboplatina ir etopozidu (kitais vaistais nuo vėžio).

ZEPZELCA veiklioji medžiaga lurbinektedinas veikia prijungdamas prie genetinės medžiagos (DNR) vėžinių ląstelių viduje. Tai pažeidžia DNR ir trukdo ląstelių augimui ir dauginimuisi, o dėl to vėžio ląstelės miršta. Jis taip pat sumažina tam tikrų imuninių ląstelių, kurios padeda navikams augti, aktyvumą.

Zepzelca galima vartoti kartu su kitu vaistu nuo vėžio. Svarbu, kad taip pat perskaitytumėte kitų vaistų nuo vėžio, kuriuos galbūt vartojate, pakuotės lapelius. Jeigu turite klausimų apie šiuos vaistus, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant ZEPZELCA

ZEPZELCA vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija lurbinektedinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu žindote.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti ZEPZELCA, jeigu turite kepenų sutrikimų.

Jeigu nesate tikri, pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti ZEPZELCA.

Sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius

ZEPZELCA gali sukelti sunkią ir gyvybei pavojingą mielosupresiją (būklę, kai kaulų čiulpai negali pagaminti pakankamai kraujo ląstelių). Tai gali sukelti febrilinę neutropeniją (baltųjų kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis, kiekio sumažėjimą su karščiavimu) ir kraujo trombocitų – komponentų kurie padeda kraujui krešėti, kiekio sumažėjimą. Gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų Jūsų kraujo rodiklius prieš pradėdant gydymą ZEPZELCA ir prieš kiekvieną gydymo ciklą.

Pasakykite savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėjui, jeigu atsiranda infekcijos požymių, tokių kaip:

- karščiavimas;
- šaltkrėtis;
- nuovargis;
- kūno skausmas;
- kosulys.

arba žemo kraujo trombocitų lygio požymiai, tokie kaip:

- kraujosruvos;
- kraujavimas iš dantenų arba nosies;
- kraujas šlapime arba išmatose;
- ilgą laiką kraujuojančios žaizdos.

Kepenų sutrikimai

ZEPZELCA gali sukelti kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą, kuris gali rodyti, kad turite kokių nors kepenų negalavimų. Gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų Jūsų kepenų funkciją prieš pradėdant gydymą ir gydantis ZEPZELCA.

Sunkūs raumenų negalavimai (rabdomiolizė)

ZEPZELCA gali pakenkti Jūsų raumenims, padidindamas fermento, vadinamo kreatinfosfokinaze (KFK), kiekį kraujyje. Jeigu jaučiate stiprų raumenų skausmą arba silpnumą, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Gydytojas atliks kraujo tyrimą, kad patikrintų šio fermento lygį prieš pradėdant gydymą ir reguliariai, gydantis ZEPZELCA.

Iš venos ištekanti infuzija (išsiliejimas)

Jeigu pastebite, kad, atliekant ZEPZELCA infuziją, preparatas išteka iš venos, arba bet kuriuo metu pastebite paraudimą, patinimą, niežulį arba diskomfortą injekcijos vietoje, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Tai gali sukelti audinių ląstelių aplink injekcijos vietą pažeidimą ir mirtį (audinių nekrozę, taip pat žr. 4 skyrių), dėl kurios gali prireikti operacijos.

Navikų lizės sindromas

ZEPZELCA gali sukelti per spartų vėžio ląstelių skaidymą. Kai daug ląstelių suskaidomos iš karto, jos išleidžia į kraują medžiagas, kurios gali sutrikdyti įprastą organizmo pusiausvyrą. Tai gali pakenkti inkstams ir gali sukelti simptomų, kurie kelia grėsmę gyvybei, pvz., nenormalų širdies ritmą ir traukulius.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 18 metų, nes šiai populiacijai ZEPZELCA nėra tinkamas naudoti SLPV gydymui.

Kiti vaistai ir ZEPZELCA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, įskaitant nereceptinius vaistus ir vaistažolių vaistus.

Šie vaistai gali mažinti ZEPZELCA veiksmingumą, mažindami ZEPZELCA lygį Jūsų organizme:

- fenitoinas, fenobarbitalis arba karbamazepinas (nuo priepuolių);
- rifampicinas, rifapentinas ir rifabutinas (nuo tuberkuliozės);

- jonažolė (*Hypericum perforatum* – vaistažolė nuo depresijos ir prastos nuotaikos).

Šie vaistai gali padidinti ZEPZELCA šalutinio poveikio riziką, nes jie didina ZEPZELCA lygį Jūsų organizme:

- ketokonazolas, itrakonazolas, pozakonazolas, flukonazolas arba vorikonazolas (nuo grybelinių infekcijų);
- klaritromicinas, eritromicinas, telitromicinas, ciprofloksacinas (nuo bakterinių infekcijų);
- indinaviras, lopinaviras, nelfinaviras, ritonaviras, sakvinaviras, atazanaviras, bocepreviras, telapreviras (nuo ŽIV infekcijos);
- aprepitantas (vaistas, vartojamas pykinimui ir vėmimui išvengti);
- ciklosporinas (vaistas, vartojamas kūno gynybinei sistemai slopinti);
- verapamilis, diltiazemas (nuo hipertenzijos);
- fluvoksaminas (vaistas, vartojamas depresijai gydyti).

Jeigu įmanoma, reikia vengti vartoti bet kurį iš šių vaistų kartu su ZEPZELCA.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

ZEPZELCA negalima vartoti nėštumo laikotarpiu.

Taip yra todėl, kad tyrimai su gyvūnais parodė, kad ZEPZELCA gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Prieš pradėdami gydymą ZEPZELCA turite nutraukti žindymą ir negalite vėl pradėti žindyti, kol gydytojas nepatvirtins, kad tai saugu. Taip yra todėl, kad nežinoma, ar ZEPZELCA patenka į motinos pieną. Todėl rizikos naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Jeigu esate pastoti galinti moteris, prieš pradėdant gydymą ZEPZELCA Jums reikės atlikti nėštumo testą.

Jeigu esate pastoti galinti moteris, gydymo ZEPZELCA metu ir 7 mėnesius po paskutinės dozės turite naudoti veiksmingas kontracepcijos (apsaugos nuo nėštumo) priemones.

Jeigu esate vyras, kurio partnerė gali pastoti, gydymo ZEPZELCA metu ir 4 mėnesius po paskutinės dozės turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Pasitarkite su savo gydytoju arba slaugytoju apie tinkamus kontracepcijos metodus sau ir savo partneriui.

ZEPZELCA gali paveikti Jūsų gebėjimą susilaukti kūdikio, nes gali pažeisti ląsteles (citotoksiškas) ir sukelti genetinės medžiagos pakitimų (mutageniškas). Pasitarkite su savo gydytoju apie galimybės išsaugoti kiaušinėlių arba spermą prieš vartojant ZEPZELCA.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymo ZEPZELCA metu galite jausti nuovargį, svaigulį, galvos sukimąsi ir pykinimą. Nevairuokite ir nenaudokite jokių įrankių arba mechanizmų, jeigu patiriate bet kurį iš šių šalutinių poveikių.

ZEPZELCA sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti ZEPZELCA

Gydymas ZEPZELCA turi būti pradėtas ir prižiūrimas ligoninėje arba klinikoje sveikatos priežiūros specialisto, turinčio vaistų nuo vėžio vartojimo patirties.

ZEPZELCA dozė nustatoma pagal Jūsų kūno paviršiaus plotą, kuris apskaičiuojamas pagal Jūsų ūgį ir svorį. Rekomenduojama dozė yra 3,2 mg/m² kūno paviršiaus.

ZEPZELCA skiriamas kaip infuzija (lašinimas) į veną per vieną valandą. Siekiant sumažinti tekėjimo iš venos atliekant infuziją (išsiliejimo) ir venų uždegimo, sukeliančio kraujo krešulį (tromboflebitą), riziką, šis vaistas turi būti skiriamas per centrinę veninę liniją (ploną lankstų vamzdelį, įvedamą į didelę veną, paprastai į krūtinės arba kaklo, pro kurį vaistai patenka tiesiogiai į kraują).

Jis skiriamas kartą per 21 dieną. Prieš kiekvieną dozę gydytojas atidžiai ištirs Jūsų kraujo rodiklius, kepenų ir inkstų funkciją ir geležies lygį, remdamasis šių tyrimų rezultatais gydytojas gali rekomenduoti atidėti dozę, kad būtų užtikrinta, jog Jūs gautumėte tinkamiausią šio vaisto dozę. Gydymas gali būti tęsiamas tol, kol paciento vėžys progresuoja arba jam pasireiškia sunkus šalutinis poveikis.

ZEPZELCA reikia vartoti po atezolizumabo, kai abu vaistiniai preparatai vartojami tą pačią dieną.

Jeigu Jums pasireiškia sunkus šalutinis poveikis, gydymas gali būti sustabdytas arba visam laikui nutrauktas.

Prieš gydymą ZEPZELCA Jums bus duotas kitas vaistas, pvz., kortikosteroidai arba serotonino antagonistas, skirti apsaugoti nuo pykinimo ir vėmimo. Jeigu reikia, gydymą šiais vaistais galima tęsti ir baigus gydymą ZEPZELCA.

Baigus gydymą ZEPZELCA, Jums bus duota kito vaisto, pvz., granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (G-KSF), siekiant išvengti karščiavimo, susijusio su mažesniu nei įprasta baltųjų kraujo ląstelių skaičiumi (neutropenija).

Nustojus vartoti ZEPZELCA

Nenustokite vartoti šio vaisto, nebent tai aptarėte su gydytoju. Taip yra todėl, kad nutraukus gydymą gali nebelikti vaisto poveikio.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu nesate tikri, koks yra toliau nurodytas šalutinis poveikis, turėtumėte paprašyti savo gydytojo išsamiau paaiškinti juos.

Jeigu patiriate bet kurį toliau nurodytą sunkų šalutinį poveikį, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pasunkėjęs kvėpavimas (dispnėja).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis su karščiavimu dėl infekcijos (febrilinė neutropenija);
- infuzijos skysčio tekėjimas iš venos (išsiliejimas), kol vaistas Jums leidžiamas, kuris infuzijos vietoje sukelia paraudimą, patinimą, niežėjimą ir nemalonų pojūtį.

Tai gali sukelti audinio aplink injekcijos vietą pažeidimą ir mirtį (audinių nekrozę), dėl kurios gali prireikti operacijos. Kai kurie išsiliejimo simptomai arba požymiai gali būti matomi tik praėjus kelioms valandoms po to. Virš injekcijos vietos gali būti odos pūslėjimas, lupimasis ir tamsėjimas. Gali užtrukti kelias dienas, kol bus matyti visas audinių pažeidimo laipsnis.

- plaučių infekcija (plaučių uždegimas) ir kosulys.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- kraujo užkrėtimas (sepsis).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- raumenų irimas, dažnai sukeliantis inkstų pažeidimą (rabdomiolizė).
- greitas ir masinis vėžinių ląstelių sunaikinimas, dėl kurio į kraują išsiskiria medžiagos, galinčios sutrikdyti įprastą organizmo pusiausvyrą. Tai gali pakenkti inkstams ir gali sukelti grėsmę gyvybei, pvz., nenormalų širdies ritmą ir traukulius (naviko lizės sindromas).

Pasikalbėkite su gydytoju, jeigu pasireiškia bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- nuovargis;
- mažas raudonųjų kraujo ląstelių lygis, dėl kurio galimas nuovargis ir odos pabalimas (mažakraujystė);
- mažas kraujo trombocitų lygis, kuris gali sukelti kraujavimą ir kraujosruvas (trombocitopenija);
- mažas neutrofilų, baltųjų kraujo ląstelių, kurios kovoja su infekcija (neutropenija) lygis;
- mažas baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) lygis;
- pykinimas;
- vėmimas;
- viduriavimas;
- vidurių užkietėjimas;
- apetito sumažėjimas;
- raumenų ir kaulų skausmas.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- didelis kreatinino lygis – inkstų negalavimų požymis;
- padidėjęs kepenų fermentų (transaminazių ir gama-gliutamiltransferazės) aktyvumas kraujyje, rodantis kepenų funkcijos sutrikimus;
- padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje;
- kūno dalių, kuriose renkamas ir išskiriamas šlapimas, infekcija (šlapimo takų infekcija);
- mažas skydliaukės hormono lygis (hipotirozė), kuris gali sukelti nuovargį, svorio padidėjimą ir odos bei plaukų pokyčių;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- nervų rankose ir kojose pažeidimas, sukeliantis skausmą, deginimo ir dilgčiojimo pojūtį (periferinė neuropatija);
- mažas baltųjų kraujo ląstelių tipo, vadinamo limfocitais, lygis (limfopenija);
- mažas magnio lygis kraujyje (hipomagnezemia);
- mažas kalcio lygis kraujyje (hipokalcemia);
- pilvo skausmas;
- galvos skausmas;
- venos uždegimas (flebitas);
- venų uždegimas, dėl kurio formuojasi kraujo krešulys ir blokuoja vieną iš venų, kuris gali sukelti paraudimą, patinimą ir skausmą pažeistoje vietoje (tromboflebitas);
- karščiavimas (pireksija);
- patinimas dėl skysčio susilaikymo (edema);
- periferinis patinimas;
- bėrimas;

- niežėjimas (pruritas);
- infekcija;
- odos infekcija;
- skonio sutrikimas (disgeuzija);
- skausmas arba deginimas skrandyje, pilvo pūtimas, pernelyg didelis raugėjimas arba pykinimas (dispepsija);
- burnos gleivinės uždegimas (stomatitas);
- kosulys arba šlapias kosulys;
- plaučių uždegimas, dėl kurio atsiranda dusulys ir kosulys (pneumonitas);
- gleivinės uždegimas ir
- svorio sumažėjimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- mažas visų tipų kraujo ląstelių lygis (pancitopenija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ZEPZELCA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Informacija apie ištirpintų ir praskiestų tirpalų laikymą pateikiama sveikatos priežiūros specialistams skirtame skyriuje.

Po vaisto ištirpinimo arba praskiedimo pastebėjus matomų dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų dėl citotoksiškų vaistų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ZEPZELCA sudėtis

ZEPZELCA 2 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

- Veiklioji medžiaga yra lurbinektedinas. Kiekviename flakone yra 2 mg lurbinektedino.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, pieno rūgštis ir natrio hidroksidas (žr. 2 skyrių).

ZEPZELCA 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

- Veiklioji medžiaga yra lurbinektedinas. Kiekviename flakone yra 4 mg lurbinektedino.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, pieno rūgštis ir natrio hidroksidas (žr. 2 skyrių).

ZEPZELCA išvaizda ir kiekis pakuotėje

ZEPZELCA yra milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

ZEPZELCA 2 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Miltelių spalva yra nuo baltos iki balkšvos spalvos ir jie tiekiami 20 ml stiklo flakone su baltos spalvos aliuminio plomba.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

ZEPZELCA 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Miltelių spalva yra nuo baltos iki balkšvos spalvos ir jie tiekiami 30 ml stiklo flakone su mėlynos spalvos aliuminio plomba.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

Registruotojas ir gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Naudojimo, paruošimo, tvarkymo ir šalinimo nurodymai

Būtina laikytis tinkamų citotoksiškų vaistinių preparatų tvarkymo ir šalinimo procedūrų.

Turėjote būti pamokyti laikytis tinkamos ZEPZELCA ištirpinimo bei praskiedimo metodikos ir tai darydami turite dėvėti apsauginius drabužius, įskaitant kaukę, akinius ir pirštines. Atsitiktinai pakliuvus ant odos, į akis arba ant gleivinės turi būti nedelsiant plaunama dideliu kiekiu vandens. Nėščioms darbuotojoms su šiuo vaistiniu preparatu dirbti negalima.

Pasiruošimas infuzijai į veną

ZEPZELCA prieš infuziją reikia ištirpinti ir papildomai praskiesti (taip pat žr. 3 skyrių). Turi būti taikomi atitinkami aseptiniai metodai.

ZEPZELCA negalima vartoti infuzija sumaišius su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus skiediklį. ZEPZELCA ir poliolefino talpyklių (polietileno, polipropileno ir mišinių), PVC (be DEHP), poliuretano ir poliolefino infuzijų rinkinių (polietileno, polipropileno ir polibutadieno), polietersulfono linijinių filtrų, kurių porų dydis yra 0,22 mikrono, ir implantuojamųjų venų prieigos sistemų su titano ir plastiko dervos prievadais ir poliuretanu arba silikoniniais intraveniniais kateteriais nesuderinamumo nenustatyta.

Infuzijos linijų, kuriose yra nailono membranos filtrų, negalima naudoti, kai ištirpintas ZEPZELCA tirpalas yra praskiestas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu.

Ištirpinimo nurodymai

Į flakoną suleiskite 8 ml (4 mg stiprumo dozei) arba 4 ml (2 mg stiprumo dozei) injekcinio vandens.

Švirkštas naudojamas tinkamam injekcinio vandens kiekiui į flakoną suleisti. Pakratykite flakoną, kol vaistinis preparatas visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas, iš esmės be matomų dalelių.

Šiame paruoštame tirpale yra 0,5 mg/ml lurbinektedino, kurį reikia toliau praskiesti. Jis skirtas vartoti tik vieną kartą.

Praskiedimo nurodymai

Apskaičiuokite reikiamą tūrį taip:

$$\text{Tūris (ml)} = \frac{\text{kūno paviršiaus plotas (m}^2\text{)} \times \text{individuali dozė (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Iš flakono ištraukite atitinkamą ištirpinto tirpalo kiekį.

Jeigu į veną reikia leisti per centrinę veninę liniją, į infuzijos maišelį, kuriame yra bent 100 ml skiediklio (natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinio tirpalo, supilkite paruoštą tirpalą.

Jeigu centrinės venos prieiga neįmanoma ir reikia naudoti periferinę veninę liniją, paruoštą tirpalą supilkite į infuzijos maišelį, kuriame yra bent 250 ml skiediklio (natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinio tirpalo).

Prieš suleidami į veną, apžiūrėkite parenterinį tirpalą, ar jame nėra dalelių. Paruošus infuziją, ją reikia nedelsiant suleisti.

Paruoštų tirpalų stabilumas

Buvo įrodyta, kad naudojamos medžiagos cheminis ir fizinis stabilumas 2 °C –8 °C arba 25 °C temperatūroje išlieka iki 24 valandų.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinis preparatas turi būti suvartotas nedelsiant. Jeigu iškart nesuvartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau paprastai laikoma ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C –8 °C temperatūroje, nebent tirpinta / praskiesta kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Jeigu ištirpinimas / skiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis, paruoštą vartoti vaistinį preparatą galima laikyti iki 24 valandų 2 °C - 8 °C arba +25 °C temperatūroje.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų dėl citotoksiškų vaistų.