

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZEPZELCA 2 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
ZEPZELCA 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

ZEPZELCA 2 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs pulvera flakons satur 2 mg lurbinektedīna (*lurbinedin*).

ZEPZELCA 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs pulvera flakons satur 4 mg lurbinektedīna (*lurbinedin*).

Viens ml sagatavotā šķīduma satur 0,5 mg lurbinektedīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai).

Balts līdz gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ZEPZELCA kombinācijā ar atezolizumabu ir indicēts izplatītas stadijas sīkšūnu plaušu vēža (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) uzturošai terapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem slimība nav progresējusi pēc pirmās izvēles indukcijas terapijas ar atezolizumabu, karboplatīnu un etopozīdu.

4.2. Devas un lietošanas veids

ZEPZELCA terapija jāuzsāk un jāuzrauga veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

Devas

Ieteicamā lurbinektedīna deva ir 3,2 mg/m² ik pēc 21 dienas līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei, ja to lieto kombinācijā ar atezolizumabu.

Ievadot lurbinektedīnu tajā pašā dienā, vispirms jāievada atezolizumabs (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ieteicamo atezolizumaba intravenozo vai subkutāno devu, kā arī ieteikumus par devas pielāgošanu toksicitātes gadījumā skatīt zāļu aprakstā.

Ārstēšanu ar ZEPZELCA jāuzsāk tikai tad, ja absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (*absolute neutrophil count*, ANC) ir vismaz $1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits ir vismaz $100 \times 10^9/l$.

Ārstēšanas turpināšana un ārstēšanas aizkavēšanās

Turpmākie ārstēšanas cikli (t. i., 2. cikls vai turpmākie) tiks ievadīti ik pēc 21 dienas, ja pacients atbilst visiem iepriekš uzskaitītajiem ārstēšanas turpināšanas kritērijiem (skatīt arī 2. tabulu par devas pielāgošanas kritērijiem ZEPZELCA blakusparādību gadījumā).

Ja pacients pēc 1. cikla jebkura cikla 1. dienā neatbilst ārstēšanas turpināšanas prasībām, ārstēšana tiks pārtraukta līdz atbilstošai atveseļošanai, ne ilgāk kā 21 dienu pēc paredzētā ārstēšanas datuma. Ja pēc 21 dienas atveseļošanās nav notikusi, ārstēšana jāpārtrauc.

Gadījumā, ja atezolizumaba lietošana tiek pārtraukta ar imunitāti saistītas smagas nevēlamas blakusparādības dēļ, ārstēšanu ar lurbinektedīnu var turpināt ar pašreizējo devu kā monoterapiju. Ja imūntoksicitāte atkārtojas, neskatoties uz atezolizumaba lietošanas pārtraukšanu, ārstēšana ar lurbinektedīnu arī jāpārtrauc.

Zāles pirms infūzijas

Pretvemšanas profilaksei pirms infūzijas jālieto šādas zāles:

- kortikosteroīdi (intravenozi 8 mg deksametazona vai ekvivalenta);
- serotonīna antagonisti (intravenozi 8 mg ondansetrona vai ekvivalenta).

Zāles pēc infūzijas

Lai mazinātu smagas neitropēnijas/febrilas neitropēnijas risku, ieteicams veikt primāro profilaksi ar granulocītu koloniju stimulējošo faktoru (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF).

Ja nepieciešams, pēc zāļu ievadīšanas var iekļaut ilgstošu pretvemšanas līdzekļu lietošanu 2 dienas:

- kortikosteroīdi (iekšķīgi 4 mg deksametazona vai ekvivalenta) vai
- serotonīna antagonisti (iekšķīgi 8 mg ondansetrona vai ekvivalenta), vai
- metoklopramīds (intravenozi vai iekšķīgi 10 mg vai ekvivalents ik pēc 8 stundām).

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Ieteicamā devas samazināšana nevēlamu blakusparādību gadījumā ir norādīta 1. tabulā.

1. tabula. ZEPZELCA devas samazināšana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Ieteicamā sākuma deva	1. devas samazināšana	2. devas samazināšana	3. devas samazināšana
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Pārtraukt
1,6 mg/m ² *	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Pārtraukt

* Devas samazināšanas grafiks attiecas uz par 50 % samazinātu devu (t. i., 1,6 mg/m²), ko lieto vidēji smagas aknu darbības traucējumu gadījumos, vai vienlaicīgi lietojot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus.

Ieteicamās devas izmaiņas nevēlamo blakusparādību gadījumā ir norādītas 2. tabulā.

2. tabula. ZEPZELCA devas pielāgošanas kritēriji nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nevēlama blakusparādība	Smaguma pakāpe ^a	Devas modificēšana
Neitropēnija ^b (skatīt 4.4. apakšpunktu)	4. pakāpe VAI jebkura pakāpes febrilā neitropēnija VAI saistīta ar infekciju/sepsi jebkurā pakāpē	<ul style="list-style-type: none"> • Pārtraukt ZEPZELCA lietošanu līdz ≤ 1. pakāpei un jebkāda ar to saistīta drudža/infekcijas/sepses izzišanai UN • Atsākt ZEPZELCA lietošanu samazinātā devā^b
Trombocitopēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	3. pakāpe ar asiņošanu VAI 4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> • Pārtraukt ZEPZELCA lietošanu līdz trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$ UN • Atsākt ZEPZELCA lietošanu samazinātā devā
Hepatotoksicitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu) un citas nevēlamās blakusparādības	2. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> • Pārtraukt ZEPZELCA lietošanu līdz ≤ 1 pakāpei (AsAT un AlAT līmenim līdz ≤ 3 NAR) UN • Atsākt ZEPZELCA lietošanu tādā pašā devā
	≥ 3 . pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> • Pārtraukt ZEPZELCA lietošanu līdz ≤ 1. pakāpei (AsAT un AlAT līmenim līdz ≤ 3 NAR) UN • Atsākt ZEPZELCA lietošanu samazinātā devā
Rabdomiolīze	2. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> • Pārtraukt ZEPZELCA lietošanu līdz ≤ 1. pakāpei UN • Atsākt ZEPZELCA lietošanu tādā pašā devā
	≥ 3 . pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> • Pilnībā pārtraukt ZEPZELCA lietošanu
Nehematoloģiskā toksicitāte	2. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> • Pārtraukt ZEPZELCA lietošanu līdz ≤ 1. pakāpei UN • Atsākt ZEPZELCA lietošanu tādā pašā devā
	≥ 3 . pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> • Pārtraukt ZEPZELCA lietošanu līdz ≤ 1. pakāpei UN • Atsākt ZEPZELCA lietošanu samazinātā devā
Audzēja līzes sindroms	2. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> • Pārtraukt ZEPZELCA lietošanu, līdz ≤ 1. pakāpei UN • Atsākt ZEPZELCA lietošanu tādā pašā devā
	≥ 3 . pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> • Pilnībā pārtraukt ZEPZELCA lietošanu

Jebkura nevēlama blakusparādība, kuras dēļ nepieciešama bieža vai ilgstoša (> 2 nedēļas) devas atlikšana	-	<ul style="list-style-type: none"> Samazināt ZEPZELCA devu vai pārtraukt lietošanu
--	---	---

^a Nacionālā vēža institūta kopējās terminoloģijas kritēriji nevēlamiem notikumiem (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) 5.0 versija.

^b Pacientiem ar izolētu 4. pakāpes neitropēniju (neitrofilo leukocītu skaits mazāks par 500 šūnām/mm³) un kuri nav saņēmuši G-CSF primārās profilakses veidā, var saņemt G-CSF profilaksi, nevis samazināt lurbinektedīna devu.

Devas pielāgošana vienlaicīgai lietošanai ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem

Jāizvairās no lurbinektedīna vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, lurbinektedīna deva jāsamazina par 50 % no apstiprinātās devas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Nevēlamo blakusparādību gadījumā, lietojot samazinātu sākotnējo devu, ir atļauts devu samazināt līdz divām reizēm par 20 % katru reizi (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Īpaša populācija

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem ≥ 65 gadu vecumā devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (CrCL 60–89 ml/min) vai vidēji smagiem (CrCL 30–59 ml/min) nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama.

Lurbinektedīna iedarbība nav novērtēta pietiekamam skaitam pacientu ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā, lai novērtētu risku; tāpēc to nedrīkst ievadīt šiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientus ar paaugstinātu AsAT vai AlAT līmeni (AsAT vai AlAT > 3 × NAR) nav ieteicams ārstēt ar lurbinektedīnu ierobežotas klīniskās pieredzes dēļ.

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns \leq NAR un AsAT > NAR vai kopējais bilirubīns līdz $\leq 1,5 \times$ NAR) devas pielāgošana nav ieteicama.

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns > 1,5 līdz $\leq 3 \times$ NAR un jebkāds AsAT līmenis) ieteicamā ZEPZELCA deva ir 1,6 mg/m² intravenozas infūzijas veidā 60 minūšu laikā ik pēc 21 dienas līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem jāuzrauga, vai nerodas pastiprinātas nevēlamas blakusparādības. Nevēlamo blakusparādību gadījumā, lietojot samazinātu sākotnējo devu, ir atļauts devu samazināt līdz divām reizēm par 20 % katru reizi (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Jāizvairās no ZEPZELCA lietošanas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns > 3 × NAR). Ja no ZEPZELCA lietošanas nevar izvairīties, ieteicamā deva ir 1,6 mg/m² intravenozas infūzijas veidā 60 minūšu laikā ik pēc 21 dienas līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem jāuzrauga, vai nepieaug nevēlamas blakusparādības. Nevēlamo blakusparādību gadījumā, lietojot samazinātu sākotnējo devu, ir atļauts devu samazināt līdz divām reizēm par 20 % katru reizi (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Pediātriskā populācija

ZEPZELCA nav paredzēts lietošanai pediātriskā populācijā SCLC ārstēšanā.

Lietošanas veids

ZEPZELCA ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai. Tā jāievada intravenozas infūzijas veidā vienas stundas laikā.

Piesardzības pasākumi pirms rīkošanās ar zālēm vai to lietošanas

ZEPZELCA pirms lietošanas ir jāpagatavo un pēc tam jāatšķaida.

Lai mazinātu ekstravazācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu) un tromboflebīta risku, īpaši pacientiem ar ierobežotu venozo piekļuvi, jāapsver centrālā venozā katetra lietošana.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Mielosupresija

ZEPZELCA var izraisīt smagu un dzīvībai bīstamu mielosupresiju, tostarp febrilu neitropēniju un sepsi.

ZEPZELCA nedrīkst ievadīt pacientiem, kuriem sākotnējais neitrofilo leikocītu skaits ir mazāks par $1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits ir mazāks par $100 \times 10^9/l$.

Pilna asins aina, tai skaitā leikocītu diferenciālā analīze un trombocītu skaits, jākontrolē sākotnēji un pirms katra cikla. Var būt nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Ja neitrofilo leikocītu skaits ir mazāks par $500/mm^3$ vai jebkura vērtība ir mazāka par normas apakšējo robežu, kas saistīta ar infekciju/sepsi, ieteicams lietot G-CSF.

Hepatotoksicitāte

Ziņots par ALAT un AsAT līmeņa paaugstināšanos, lietojot ZEPZELCA (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms ZEPZELCA lietošanas uzsākšanas un periodiski ārstēšanas laikā atkarībā no klīniskām indikācijām jākontrolē aknu testi, tai skaitā ALAT, AsAT un bilirubīns. Var būt nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Ekstravazācija, kas izraisa audu nekrozi

Var rasties ZEPZELCA ekstravazācija, kas izraisa ādas un mīksto audu bojājumus, tai skaitā nekrozi, kurai nepieciešama debridementa ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lai samazinātu ekstravazācijas risku, īpaši pacientiem ar ierobežotu venozo piekļuvi, jāapsver centrālā venozā katetra lietošana. ZEPZELCA infūzijas laikā pacienti jāuzrauga, vai nerodas ekstravazācijas pazīmes un simptomi.

Ja notiek ekstravazācija, infūzija nekavējoties jāpārtrauc, infūzijas katetrs jāizņem un pacients jāuzrauga, vai nerodas audu nekrozes pazīmes un simptomi. Laiks līdz nekrozes sākumam pēc ekstravazācijas var atšķirties. Jānodrošina atbalsta aprūpe un nepieciešamības gadījumā jākonsultējas ar atbilstošu medicīnas speciālistu, lai ārstētu ekstravazācijas pazīmes un simptomus. Turpmākās infūzijas jāievada vietā, kuru ekstravazācija nav skārusi.

Rabdomiolīze

Ziņots par rabdomiolīzi pacientiem, kuri ārstēti ar ZEPZELCA (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms ZEPZELCA lietošanas uzsākšanas un periodiski ārstēšanas laikā, ja klīniski nepieciešams, jākontrolē kreatīna fosfokināze (KFK).

Ja rodas rabdomiolīze, nekavējoties jāveic atbalsta pasākumi, piemēram, parenterāla hidratācija, urīna sārmināšana un dialīze, ja nepieciešams. Atkarībā no slimības smaguma pakāpes ZEPZELCA terapija jāpārtrauc vai jāsamazina deva (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Jāievēro piesardzība, ja vienlaikus ar lurbinektedīnu tiek lietotas zāles, kurām ir zināma saistība ar rabdomiolīzi (piemēram, statīni), jo var palielināties rabdomiolīzes risks.

Audzēja līzes sindroms (TLS)

Ir ziņots par audzēja līzes sindromu (*Tumour Lysis Syndrome, TLS*), kas var būt letāla iznākuma, ārstējot ar ZEPZELCA. Veselības aprūpes speciālistiem ir ieteicams rūpīgi uzraudzīt pacientus, kuriem ir TLS, jo īpaši tos, kuriem ir liels audzēja slogs. Galvenie piesardzības pasākumi ietver dehidratācijas novēršanu un elektrolītu līdzsvara zudumu pārvaldību. Ja attīstās TLS, tā nekavējoties jāārstē, un jāapsver iespējamā nepieciešamība uz laiku vai pilnībā pārtraukt ārstēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A induktoriem

Jāizvairās no spēcīgu CYP3A induktoru vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Embriofetāla toksicitāte

Lurbinektedīnam var būt kaitīga ietekme uz augli, ja to lieto grūtniece. Pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā ieteicams veikt grūtniecības testu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto ļoti efektīva kontracepcija.

Vīriešiem, kuru partneres ir reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto prezervatīvs. Sievietēm reproduktīvā vecumā tādu pašu laika periodu jālieto ļoti efektīva kontracepcija (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

Slimībai specifiski piesardzības pasākumi–SCLC

Pacienti ar ECOG funkcionālo stāvokli ≥ 2 ; centrālās nervu sistēmas (CNS) metastāzēm, autoimūno slimību anamnēzē vai sistēmisku imūnsupresīvo zāļu lietošanu 1 nedēļas laikā pirms iekļaušanas netika iekļauti SCLC pivotālajā pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tā kā nav datu, lurbinektedīns kombinācijā ar atezolizumabu šajās pacientu grupās jālieto piesardzīgi, rūpīgi izvērtējot iespējamo ieguvumu/risku katrā individuālajā gadījumā.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru ietekme uz lurbinektedīnu

Īpašā zāļu mijiedarbības pētījumā (n=8) ar itrakonazolu, spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, lurbinektedīna sistēmiskā iedarbība palielinājās aptuveni 2,7 reizes ($AUC_{0-\infty}$) un kopējais plazmas klīrenss samazinājās par 63 %, lietojot lurbinektedīna devu vienlaicīgi ar itrakonazolu (kopējā dienas deva 200 mg 12 dienu laikā, 4 dienas pirms un līdz 8 dienām pēc lurbinektedīna lietošanas).

Jāizvairās no ZEPZELCA vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, klaritromicīnu, telitromicīnu, lopinavīru, ritonavīru, sahinavīru, nelfinavīru, atazanavīru, indinavīru, boceprevīru, telaprevīru) vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, aprepitantu, ciprofloksacīnu, eritromicīnu, ciklosporīnu, flukonazolu, diltiazemu, verapamilu), ZEPZELCA deva jāsamazina par 50 % no apstiprinātās devas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Nevēlamo blakusparādību gadījumā, lietojot samazinātu sākotnējo devu, ir atļauts devu samazināt līdz divām reizēm par 20 % katru reizi (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Spēcīgu CYP3A induktoru ietekme uz lurbinektedīnu

Īpašā zāļu mijiedarbības pētījumā (n=8) ar bosentānu, vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru, kopējā lurbinektedīna sistēmiskā iedarbība samazinājās par aptuveni 20 % ($AUC_{0-\infty}$) un kopējais plazmas klīrenss palielinājās par 25 %, kad lurbinektedīns tika lietots vienlaikus ar bosentānu (125 mg divas reizes dienā 5 dienu laikā). Tādēļ šo izmaiņu apjoms izslēdz klīniski nozīmīgu vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru (piemēram, bosentāna, cenobamāta, dabrafeniba, efavirensa, etravirīna, lorlatiniba, peksidartiniba, fenobarbitāla, primidona, sotoraziba) vienlaicīgas lietošanas ietekmi uz lurbinektedīna iedarbību, un devas pielāgošana nav nepieciešama.

Jāizvairās no spēcīgu CYP3A induktoru (piemēram, karbamazepīna, fenobarbitāla, fenitoīna, rifampicīna, rifabutinā, rifapentīna, asinszāles (*Hypericum perforatum*)) vienlaicīgas lietošanas ar ZEPZELCA. Jāapsver alternatīvu līdzekļu ar mazāku CYP3A indukciju lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms lurbinektedīna lietošanas uzsākšanas ieteicams veikt grūtniecības testu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto ļoti efektīva kontracepcija.

Vīriešiem, kuru partneres ir reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto prezervatīvs. Sievietēm reproduktīvā vecumā vienā un tajā pašā periodā jālieto ļoti efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par lurbinektedīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda smagu embrija-augļa attīstības toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lurbinektedīnu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar lurbinektedīnu.

Grūtnieces vai sievietes reproduktīvā vecumā, kuras nav grūtnieces, jāinformē par iespējamo risku auglim. Ja ZEPZELCA lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība ZEPZELCA lietošanas laikā, paciente jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai lurbinektedīns/metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku bērnam, kas tiek barots ar krūti.

Lurbinektedīns ir kontraindicēts barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Lai gan nav veikti specifiski pētījumi, lai novērtētu lurbinektīna ietekmi uz fertilitāti, un toksicitātes pētījumos netika novērotas skaidras reproduktīvo orgānu toksicitātes pazīmes, savienojuma īpašību (citotoksisks un mutagēns) dēļ tas, visticamāk, ietekmēs reproduktīvo spēju.

Pirms ārstēšanas jākonsultējas par olšūnu vai spermas konservēšanu, jo lurbinektedīna terapija var izraisīt neatgriezenisku neauglību. Pacienti, kuri vēlas bērnus pēc terapijas, ieteicama arī ģenētiskā konsultācija.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ZEPZELCA mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti, kuriem rodas nogurums, reibonis, *vertigo* un slikta dūša, jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav izzuduši (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša (37,6 %), nogurums* (34,3 %), anēmija (33,9 %), trombocitopēnija (27,7 %) un neitropēnija (25,2 %).

Visbiežāk novērotās 3./4. pakāpes nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija (12,4 %), trombocitopēnija (11,2 %), anēmija (9,5 %) un nogurums* (5,0 %).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 34,3 % pacientu, kuri saņēma ZEPZELCA kopā ar atezolizumabu. Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija trombocitopēnija (2,9 %), pneimonija (3,7 %), elpceļu infekcija (2,5 %) un aizdusa (2,1 %). Letālas nevēlamās blakusparādības radās 5 % pacientu, kuri saņēma ZEPZELCA kopā ar atezolizumabu, vairumā gadījumu pneimonijas un citu plaušu infekciju dēļ.

Ārstēšana ar ZEPZELCA tika pilnībā pārtraukta nevēlamu blakusparādību dēļ 5,8 % pacientu, kuri saņēma ZEPZELCA kombinācijā ar atezolizumabu. Visbiežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ bija nepieciešams pilnībā pārtraukt ZEPZELCA lietošanu, bija neitropēnija (1,7 %).

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc ZEPZELCA lietošana pacientiem, kuri saņēma ZEPZELCA kopā ar atezolizumabu, radās 28,9 % pacientu; visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana, bija neitropēnija (5,4 %), anēmija (5,0 %), nogurums* (4,6 %) un trombocitopēnija (3,3 %).

ZEPZELCA devas samazināšana nevēlamu blakusparādību dēļ pacientiem, kuri saņēma ZEPZELCA kopā ar atezolizumabu, radās 16,1 % pacientu. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija

nepieciešams samazināt devu pacientiem, kuri saņēma ZEPZELCA kopā ar atezolizumabu, bija trombocitopēnija (4,1 %), nogurums* (3,3 %), slihta dūša (2,1 %) un vemšana (2,1 %).

* Apvienotos ieteicamos terminus skatīt 3. tabulas zemsvītras piezīmē.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

IMforte klīniskajā pētījumā ziņotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 3. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasei un biežumam.

Nevēlamo blakusparādību biežums ir balstīts uz visu iemeslu izraisīto nevēlamo blakusparādību biežumu, kas konstatēts 242 pacientiem, kuri IMforte klīniskajā pētījumā tika pakļauti lurbinektedīna un atezolizumaba kombinācijai mediāni 4,4 mēnešu ārstēšanas laikā (informāciju par šī klīniskā pētījuma dalībnieku galveno raksturojumu skatīt 5.1. apakšpunktā). Pēcreģistrācijas periodā ziņots par papildu nevēlamajām blakusparādībām.

Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas radušās pacientiem, kuri ārstēti ar ZEPZELCA kombinācijā ar atezolizumabu

Biežuma kategorija (jebkura pakāpe)	Nevēlamā blakusparādība atbilstoši orgānu sistēmu klasei	Jebkura pakāpe (%)	$\geq 3.$ pakāpe (%)
Infekcijas un infestācijas			
Bieži	Pneimonija	5,4	3,3
	Urīnceļu infekcija ^a	5,4	0,4
	Infekcija	3,3	1,2
	Ādas infekcija ^b	2,1	0,4
Retāk	Sepse	0,4	0,4
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	Anēmija	33,9	9,5
	Trombocitopēnija	27,7	11,2
	Neitropēnija	25,2	12,4
	Leikopēnija	12,4	2,9
Bieži	Limfopēnija	5,4	2,1
	Febrila neitropēnija	1,7	1,7
Retāk	Pancitopēnija	0,4	0,4
Endokrīnās sistēmas traucējumi			
Bieži	Hipotireoze	7,9	0
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba	18,2	0,8
Bieži	Hipomagnēmija	5,4	0,4
	Hipokalciēmija	4,5	0,8
Ļoti reti	Audzēja līzes sindroms ^c	biežums nav zināms	-
Nervu sistēmas traucējumi			
Bieži	Perifērā neiropātija ^d	8,3	0,8
	Galvassāpes	6,6	0
	Disgeizija	2,9	0
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Bieži	Flebīts	7,0	0
	Tromboflebīts	4,5	0,4
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Ļoti bieži	Aizdusa	10,7	2,5

Biežuma kategorija (jebkura pakāpe)	Nevēlamā blakusparādība atbilstoši orgānu sistēmu klasei	Jebkura pakāpe (%)	≥ 3. pakāpe (%)
Bieži	Klepus	9,9	0
	Pneimonīts	4,5	0,8
	Produktīvs klepus	4,1	0
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Ļoti bieži	Slikta dūša	37,6	2,9
	Caureja	15,7	0,4
	Vemšana	14,9	0,8
	Aizcietējums	12,8	0
Bieži	Sāpes vēderā ^c	9,9	0,4
	Dispepsija	4,5	0
	Stomatīts	2,5	0
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Bieži	Nieze	7,9	0,4
	Izsitumi	5,8	0
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Ļoti bieži	Muskuļu un skeleta sāpes ^f	15,7	0,8
Bieži	Locītavu sāpes	8,3	1,2
Reti	Rabdomiolīze ^c	biežums nav zināms	-
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Ļoti bieži	Nogurums ^g	34,3	5,0
Bieži	Tūska ^h	6,2	0,4
	Drudzis	5,4	0
	Perifērs pietūkums	4,5	0,4
	Ekstravazācija ⁱ	3,3	0
	Gļotādu iekaisums	2,5	0
Izmeklējumi			
Bieži	Paaugstināts transamināžu līmenis ^j	9,1	2,9
	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	5,4	0
	Paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis	3,3	0,8
	Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs	2,1	0,4
	Samazināta ķermeņa masa	3,3	0

^a tai skaitā urīnceļu infekcija, cistīts.
^b tai skaitā ādas infekcija, celulīts.
^c biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem), ziņots pēcreģistrācijas periodā (informācija, kas saistīta ar novērtējumu, nav pieejama).
^d tai skaitā hipoestēzija, perifēra neiropātija, parestēzija, perifēra sensora neiropātija.
^e tai skaitā diskomforts vēderā, vēdera uzpūšanās, sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā.
^f tai skaitā muguras sāpes, muskuļu un skeleta sāpes krūtīs, muskuļu un skeleta sāpes, mialģija, kakla sāpes, sāpes ekstremitātēs.
^g tai skaitā astēnija, nogurums.
^h tai skaitā tūska, perifēra tūska.
ⁱ dažos gadījumos tika ziņots par audu nekrozi.
^j tai skaitā paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, paaugstināts transamināžu līmenis.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Neitropēnija

IMforte pētījumā 25,2 % pacientu novēroja neitropēniju (visas pakāpes), 12,4 % novēroja 3./4. pakāpes neitropēniju, un 1,7 % novēroja febrilu neitropēniju un 0,4 % sepsi. Vidējais laiks līdz pirmajam neitropēnijas* (visas pakāpes) sākumam bija 10 (diapazons: 7–29) dienas. Vidējais ilgums bija 11 (diapazons: 1–196) dienas. Neitropēnijas* dēļ deva tika samazināta vai ārstēšana tika pārtraukta attiecīgi 1,7 % vai 5,4 % pacientu. Ārstēšana tika pilnībā pārtraukta 1,7 % pacientu.

Hepatotoksicitāte

IMforte pētījumā ALAT līmeņa paaugstināšanās tika ziņota 6,6 % pacientu (2,5 % \geq 3. pakāpe), savukārt AsAT līmeņa paaugstināšanās tika ziņota 7,0 % pacientu (1,2 % \geq 3. pakāpe). Vidējais laiks līdz pirmajam ALAT līmeņa paaugstināšanās (visas pakāpes) sākumam bija 7 (diapazons: 3–22) dienas. Vidējais ilgums bija 17 (diapazons: 7–21) dienas. ALAT līmeņa paaugstināšanās izraisīja devas samazināšanu vai zāļu lietošanas pārtraukšanu attiecīgi 0,4 % pacientu. Vidējais laiks līdz pirmajam AsAT līmeņa paaugstināšanās (visas pakāpes) sākumam bija 4 (diapazons: 3–8) dienas. Vidējais ilgums bija 9 (diapazons: 6–21) dienas. AsAT līmeņa paaugstināšanās izraisīja devas samazināšanu 0,8 % pacientu.

Rabdomiolīze

Pēc ZEPZELCA lietošanas laišanas tirgū ir ziņots par rabdomiolīzes gadījumiem. Nav ziņots par letāliem gadījumiem.

Ekstravazācija

ZEPZELCA pēcreģistrācijas periodā retāk ziņots par ekstravazācijas gadījumiem ar lokālu kairinājumu. Dažos gadījumos ir ziņots par audu nekrozi, kurai nepieciešama debridementa ārstēšana.

Audzēja līzes sindroms

Lietojot ZEPZELCA pēcreģistrācijas periodā, ziņots par audzēja līzes sindroma gadījumiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, rūpīgi jānovēro, vai pacientam nerodas mielosupresija, un aknu enzīmu līmenis, un jāveic atbilstoši atbalsta pasākumi.

Lurbinektedīna pārdozēšanas gadījumā nav zināms antidots.

Nav paredzams, ka hemodialīze veicinās lurbinektedīna elimināciju, jo lurbinektedīns lielā mērā saistās ar plazmas olbaltumvielām (99 %), un tā izdalīšanās caur nierēm ir niecīga.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX69

Darbības mehānisms

Lurbinektedīns kavē onkogēnās transkripcijas procesu: (i) saistoties ar CG bagātām DNS sekvencēm, kas atrodas olbaltumvielu kodējošo gēnu promotoros; (ii) izspiežot onkogēnos transkripcijas faktorus no to saistīšanās vietām; un (iii) apturot pagarinājošo RNS polimerāzi II un tās specifisko degradāciju ar ubikvitīna/proteasomas mehānismu, un visi šie procesi noved pie sekojošas šūnu cikla apstāšanās un audzēja šūnu apoptozes.

Lurbinektedīns nomāc ar iekaisuma un motilitāti saistīto gēnu ekspresiju netoksiskās nanomolārās koncentrācijās *in vitro*, vienlaikus kavējot šūnu migrāciju un adhēziju. Augstākās koncentrācijās tas izraisa apoptozi monocītos un makrofāgos, aktivizējot kaspāzi-8. *In vivo* (peļu modeļos) pretvēža devas (0,18–0,20 mg/kg) ierobežo audzēja augšanu, samazina specifiskās imūnšūnu populācijas un samazina audzēja vaskularitāti.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirds elektrofizioloģija

QTc intervāla pagarināšanās iespējamība ar lurbinektedīnu tika novērtēta 39 pacientiem ar progresējošu vēzi. Liela ietekme (> 10 ms) uz QTc intervālu, lietojot lurbinektedīnu 3,2 mg/m² devā ik pēc 21 dienas, netika konstatēta.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Izplatītas stadijas sīkšūnu plaušu vēzis

Uzturošās terapijas efektivitāte ar ZEPZELCA kombinācijā ar atezolizumabu tika pētīta 483 pacientiem ar pirmās izvēles ES-SCLC terapiju IMforte pētījumā, kas bija randomizēts, daudzcentru, atklāts pētījums. Dalībnieki bija tiesīgi piedalīties nejaušinātā iedalīšanā, ja viņi bija sasnieguši pilnīgu atbildes reakciju (*complete response*, CR), daļēju atbildes reakciju (*partial response*, PR) vai stabilu slimību (*stable disease*, SD) saskaņā ar RECIST v1.1, pamatojoties uz radiogrāfisku novērtējumu 28 dienu laikā pirms nejaušinātās iedalīšanas pēc 4 indukcijas terapijas ciklu pabeigšanas ar atezolizumabu, karboplatīnu un etopozīdu, un ja viņiem bija ECOG funkcionālā stāvokļa statuss 0 vai 1. Atbilstošie pacienti tika nejaušināti iedalīti attiecībā 1:1, lai saņemtu uzturošo terapiju ar lurbinektedīna kombināciju ar atezolizumabu vai tikai ar atezolizumabu. Ja nebija kontrindicēta, pacientiem, kas tika iedalīti lurbinektedīna un atezolizumaba grupā, tika veikta primārā profilakse ar G-CSF. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar metastāzēm CNS, autoimūno slimību anamnēzē vai sistēmisku imūnsupresīvo zāļu lietošanu 1 nedēļas laikā pirms iekļaušanas pētījumā. Randomizācija tika stratificēta pēc ECOG vispārējā stāvokļa (0 salīdzinājumā ar 1), laktātdehidrogenāzes (LDH) (\leq NAR salīdzinājumā ar $>$ NAR), aknu metastāžu klātbūtnes iekļaušanas brīdī (“jā” salīdzinājumā ar “nē”) un iepriekšējas profilaktiskas galvaskausa apstarošanas saņemšanas (“jā” salīdzinājumā ar “nē”).

Pacienti tika randomizēti iedalīti vienā no šādām divām ārstēšanas grupām:

- ZEPZELCA 3,2 mg/m² intravenozi ar atezolizumabu 1200 mg intravenozi vienu reizi 3 nedēļās līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei vai
- atezolizumabs 1200 mg intravenozi vienu reizi 3 nedēļās līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS) un Neatkarīgās pārskatīšanas iestādes (*Independent Review Facility*, IRF) novērtētā dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS) saskaņā ar atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijiem norobežoto audzēju gadījumā (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) v1.1 randomizētajā populācijā (skatīt 5. tabulu).

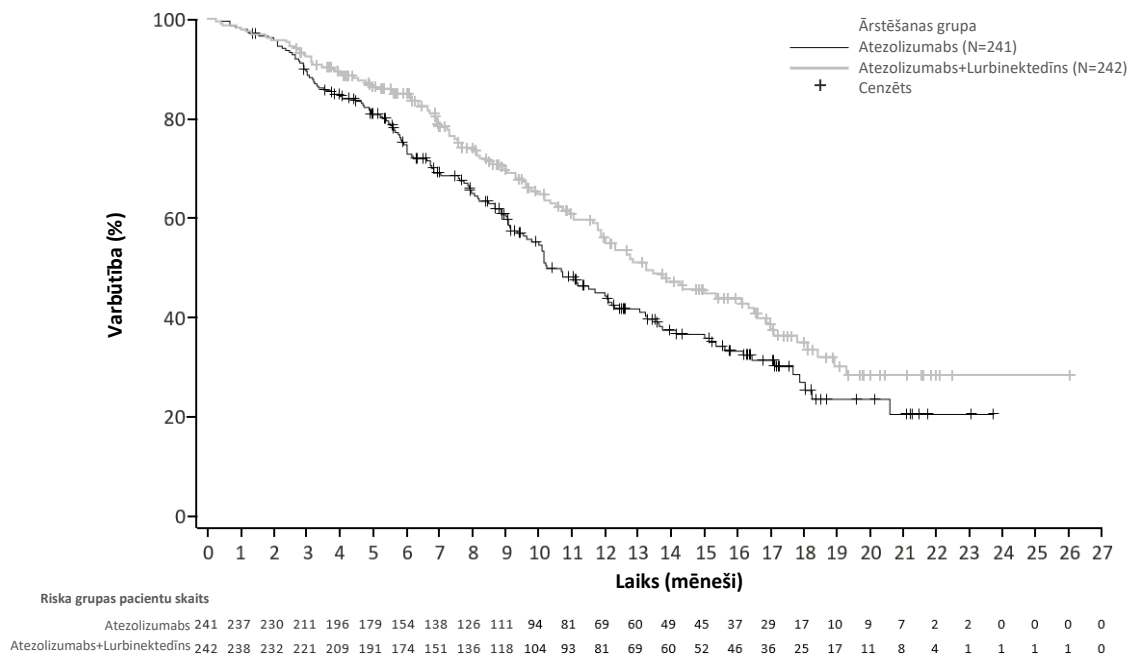
Kopumā tika randomizēti 483 pacienti: 242 ZEPZELCA ar atezolizumabu grupā un 241 atezolizumaba grupā. Vidējais vecums bija 66 gadi (robežās no 35 līdz 85 gadiem, 13 % \geq 75 gadi). Lielākā daļa pacientu bija baltās rases pārstāvji (81,6 %); 12,8 % bija aziāti, 6,6 % bija latīņamerikāņu izcelsmes un $<$ 1 % bija melnādainie vai afroamerikāņi. Lielākā daļa pacientu bija vīrieši (62,5 %) un 97,5 % bija pašreizējie vai iepriekšējie smēķētāji. Sākmstāvokļa ECOG vispārējais stāvoklis bija 0 (42,9 %) vai 1 (57,1 %).

Efektivitātes rezultāti ir parādīti 5. tabulā un 1. un 2. attēlā.

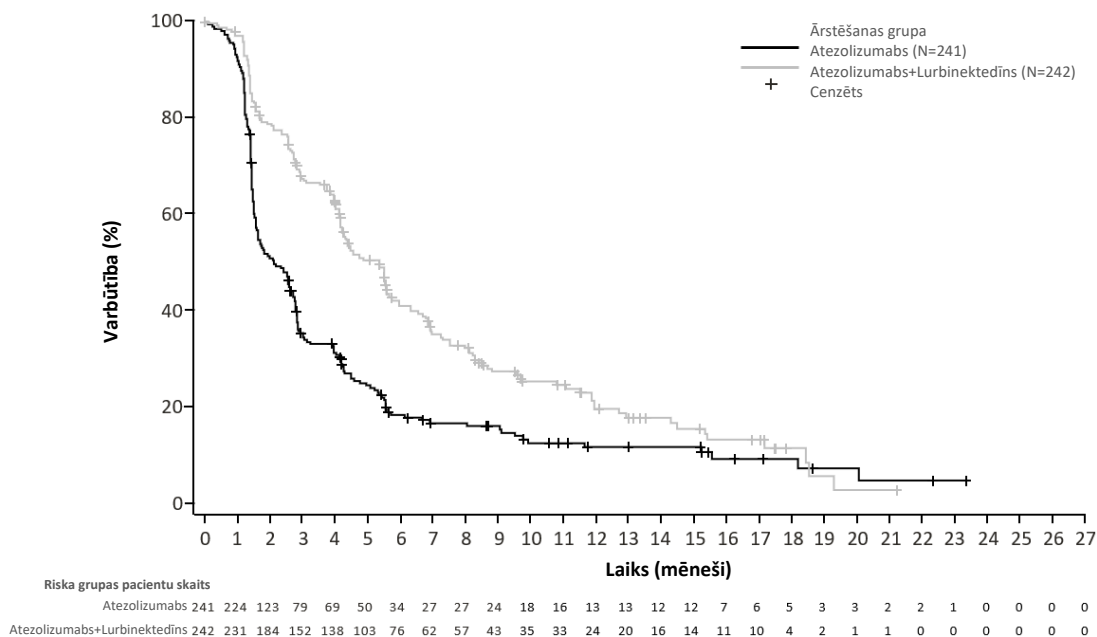
4. tabula. IMforte efektivitātes rezultāti

	lurbinektedīns ar atezolizumabu N=242	atezolizumabs N=241
Kopējā dzīvildze¹		
Nāve (%)	113 (46,7 %)	136 (56,4 %)
Mediāna, mēneši (95 % TI)	13,2 (11,9, 16,4)	10,6 (9,5, 12,2)
Riska attiecība ² (95 % TI) p vērtība ^{3, 6}	0,73 (0,57, 0,95) 0,0174	
Dzīvildze bez progresēšanas^{1, 4, 5}		
Notikumu skaits (%)	174 (71,9 %)	202 (83,8 %)
Mediāna, mēneši (95 % TI)	5,4 (4,2, 5,8)	2,1 (1,6, 2,7)
Riska attiecība ² (95 % TI) p vērtība ^{3, 7}	0,54 (0,43, 0,67) $<$ 0,0001	
Datu apkopošanas datums: 2024. gada 29. jūlijs		
¹ Mērīts no randomizācijas brīža		
² Stratificēts pēc ECOG vispārējā stāvokļa, LDH līmeņa, aknu metastāžu klātbūtnes un iepriekšējas profilaktiskas galvaskausa apstarošanas		
³ Pamatojoties uz stratificētu log-rank testu		
⁴ Kā noteikusi IRF		
⁵ saskaņā ar RECIST v1.1		
⁶ Salīdzinot ar šajā starposma OS analizē piešķirto alfa vērtību 0,0313 (divpusēja).		
⁷ Salīdzinot ar šajā galīgajā PFS analizē piešķirto alfa vērtību 0,001 (divpusēja).		
TI=ticamības intervāls		

1. attēls. Kaplāna-Meijera kopējās dzīvildzes diagramma IMforte pētījumā



2. attēls. IRF novērtētas dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna-Meijera diagramma IMforte pētījumā



Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojsi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ZEPZELCA visās pediātriskās populācijas apakšgrupās SCLC ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc 3,2 mg/m² lurbinektedīna devas ievadīšanas 1 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā kopējās plazmas C_{max} un AUC_∞ ģeometriskie vidējie rādītāji bija attiecīgi 107 µg/l un 551 µg*h/l. Pēc atkārtotas ievadīšanas ik pēc 21 dienas lurbinektedīna uzkrāšanās plazmā netika novērota.

Izkliede

Lurbinektedīna tipiskais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 504 l. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir aptuveni 99 %, gan ar albumīnu, gan α-1-skābo glikoproteīnu, ar aprēķināto asins un plazmas sadalījuma attiecību 0,68.

Biotransformācija

In vitro pētījumi

In vitro pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām un supersomām liecina, ka CYP3A4 ir galvenais CYP enzīms, kas atbild par lurbinektedīna metabolismu aknās.

Citohroma P450 (CYP) enzīmi: lurbinektedīns nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vai CYP3A4 inhibitors. Lurbinektedīns nav CYP1A2 vai CYP3A4 induktors. Lurbinektedīna potenciāls inducēt CYP2B6 nav zināms.

Transportsistēmas: lurbinektedīns ir MDR1 (P-gp) substrāts, bet nav OATB1P1, OATP1B3, OCT1 vai MATE1 substrāts. *In vitro* lurbinektedīnam bija inhibējoša spēja pret MDR1, OATP1B1, OATP1B3 un OCT1, tomēr šīs atrades netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Lurbinektedīns neinhibē MDR1, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 vai OCT2.

Eliminācija

Lurbinektedīna terminālais eliminācijas pusperiods ir 51 stunda. Lurbinektedīna kopējais plazmas klīrenss ir 11 l/h.

Galvenais lurbinektedīna saistītās radioaktivitātes izdalīšanās ceļš bija ar fēcēm (89 % no devas), un fēcēs tika konstatētas tikai nelielas neizmainīta lurbinektedīna pēdas (< 0,2 % no devas). Izdalīšanās ar urīnu bija neliela (6 % no devas), galvenokārt neizmainīta savienojuma (1 % no devas) un viena metabolīta (līdz 1 % no devas) veidā.

Linearitāte/nelinearitāte

Lurbinektedīna farmakokinētika ir lineāra devu diapazonā no 0,02 līdz 6,9 mg/m².

Īpašas pacientu grupas

Populācijas farmakokinētikas analīzes parādīja, ka ķermeņa masai (diapazons: 39–154 kg), vecumam (diapazons: 18–85 gadi) un dzimumam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz lurbinektedīna sistēmisko iedarbību.

Aknu darbības traucējumi

Tika veikts īpašs pētījums, lai novērtētu dažādas pakāpes aknu darbības traucējumu ietekmi uz lurbinektedīna lietošanu pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem. Pacienti tika klasificēti saskaņā ar Nacionālā vēža institūta orgānu disfunkcijas darba grupas (*National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG) klasifikāciju kā pacienti ar normālu aknu darbību vai viegliem (kopējais bilirubīns \leq NAR un AsAT $>$ NAR vai kopējais bilirubīns $>$ 1 līdz $\leq 1,5 \times$ NAR un AsAT = jebkāds), vidēji smagiem (kopējais bilirubīns $>$ 1,5 līdz $\leq 3 \times$ NAR un AsAT = jebkāds) vai smagiem (kopējais bilirubīns $>$ $3 \times$ NAR) aknu darbības traucējumiem. Pacienti ar normālu aknu darbību un viegliem aknu darbības traucējumiem saņēma 3,2 mg/m² lurbinektedīna, bet pacienti ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem saņēma 1,6 mg/m² lurbinektedīna. Starp kohortām netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības kopējā lurbinektedīna farmakokinētikā. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecība: 5,95, 90 % TI: 2,54–13,98) un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecība: 8,65, 90 % TI: 3,94–19,01) tika novērota statistiski nozīmīgi augstāka devas normalizēta M1 AUC metabolīta/pamatvielas attiecība (*metabolite/parent ratio*, MPR) salīdzinājumā ar pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem. Atbilstoši aknu darbības traucējumu grupām netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības M4 MPR.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, 125 pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, kuri saņēma 3,2 mg/m² lurbinektedīna ik pēc 21 dienas, netika novērota acīmredzama farmakokinētiska atšķirība, salīdzinot ar 625 pacientiem ar normālu aknu darbību.

Nieru darbības traucējumi

Nav veikti īpaši lurbinektedīna pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, 165 pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCL 60–89 ml/min), 73 pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30–59 ml/min) un vienam pacientam ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 26 ml/min), kuri saņēma 3,2 mg/m² lurbinektedīna ik pēc 21 dienas, netika novērota acīmredzama farmakokinētiska atšķirība, salīdzinot ar 166 pacientiem ar normālu nieru darbību. Lurbinektedīna farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar CrCL $<$ 30 ml/min vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, nav zināmas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģija

Primārais toksicitātes mērķis, kas tika konstatēts neklīniskajām sugām (žurkām, suņiem un primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti (*non-human primates*, NHP)), bija smaga, atgriezeniska un nekumulatīva kaulu smadzeņu atrofija, kas bija saistīta ar devas atkarīgu leukopēniju, kā arī trombocitopēniju un anēmiju. Turklāt ar lurbinektedīnu ārstētiem dzīvniekiem novēroja aknu darbības traucējumus (vairākas tumšas zonas vai pietūkušas aknas, paaugstināti aknu funkcionālie marķieri, žultsvadu bojājumi ar nekrozi un/vai tūsku, kā arī hepatocelulāra deģenerācija/apoptoze un periportāla hepatocītu hipertrofija). Papildu atrades bija kuņģa un zarnu traktā (gļotādas atrofija), nierēs (kortikālā tubulārā deģenerācija un vakuolācija), sirdī (fokāla, viegla līdz mērena miokarda deģenerācija un/vai nekroze) un injekcijas vietā (perivaskulāras/asinsvadu iekaisuma reakcijas). Pēc dozēšanas pārtraukšanas lielākajai daļai šo izmaiņu tika novērota pilnīga atvēršanās.

Genotoksicitāte

In vitro zīdītāju šūnu līnijās tika iegūti pozitīvi genotoksicitātes rezultāti, kas uzrādīja no devas atkarīgu toksicitāti visās testētajās koncentrācijās (diapazonā no 48 līdz 0,188 ng/ml). Lurbinektedīnam kā pretaudzēju līdzeklim, kas mijiedarbojas ar DNS, ir sagaidāmi pozitīvi genotoksicitātes rezultāti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Kancerogēnais potenciāls

Lurbinektedīna kancerogenitātes testi nav veikti.

Reproduktivitāte un attīstība

Lurbinektedīns izraisīja mātītes toksicitāti, lietojot vienreizēju maksimālo panesamo devu (*maximum tolerated dose*, MTD) devu 0,6 mg/m² 10. dienā pēc pārošanās, un smagu embriotoksicitāti, kas izraisīja 100 % embriju letalitāti (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Pienskābe
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

ZEPZELCA 2 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

18 mēneši

ZEPZELCA 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

5 gadi

Sagatavots un atšķaidīts šķīdums

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 2 °C – 8 °C vai 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība, un parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja vien sagatavošana/atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Ja sagatavošana/atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos, lietošanai gatavo produktu var uzglabāt līdz 24 stundām +2 °C – 8 °C vai +25 °C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ZEPZELCA 2 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

20 ml flakons (caurspīdīgs 1. klases stikls) ar aizbāzni (butilgumija) un baltu aizsargvāciņu (alumīnijs), kas satur 2 mg lurbinektedīna.

Iepakojumā ir 1 flakons.

ZEPZELCA 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

30 ml flakons (caurspīdīgs 1. klases stikls) ar aizbāzni (butilgumija) un zilu aizsargvāciņu (alumīnijs), kas satur 4 mg lurbinektedīna.

Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Jāievēro atbilstošas procedūras citotoksisku zāļu pareizai lietošanai un iznīcināšanai. Jums jābūt apmācītam par pareizām ZEPZELCA sagatavošanas un atšķaidīšanas metodēm, un sagatavošanas un atšķaidīšanas laikā Jums jāvalkā aizsargtērps, tai skaitā maska, aizsargbrilles un cimdi. Ja zāles nejauši nokļūst uz ādas, acīm vai gļotādām, nekavējoties jāskalo ar lielu daudzumu ūdens. Jūs nedrīkstat strādāt ar šīm zālēm, ja esat grūtniece.

Sagatavojiet infūzijas šķīdumu, izmantojot aseptisku tehniku, kā norādīts tālāk.

- Flakonā injicējiet 8 ml (4 mg stiprumam) vai 4 ml (2 mg stiprumam) ūdens injekcijām, iegūstot šķīdumu, kas satur 0,5 mg/ml lurbinektedīna. Sakratiet flakonu līdz pilnīgai izšķīšanai. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai viegli dzeltenīgs šķīdums, praktiski bez redzamām daļiņām. Vizuali pārbaudiet šķīdumu, vai tajā nav daļiņu un krāsas izmaiņu.
- Aprēķiniet nepieciešamo pagatavotā šķīduma tilpumu šādi:
$$\text{Tilpums (ml)} = \frac{\text{kermēna virsmas laukums (m}^2\text{)} \times \text{individuālā deva (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$
- Ievadīšanai caur centrālo venozo līniju no flakona atvelciet atbilstošu pagatavotā šķīduma daudzumu un pievienojiet to infūzijas traukam, kas satur vismaz 100 ml šķīdinātāja – nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma infūzijām vai glikozes 50 mg/ml (5 %) šķīduma infūzijām.
- Ievadīšanai caur perifēro venozo līniju no flakona atvelciet atbilstošu pagatavotā šķīduma daudzumu un pievienojiet to infūzijas traukam, kas satur vismaz 250 ml šķīdinātāja – nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma infūzijām vai glikozes 50 mg/ml (5 %) šķīduma infūzijām.

Ar atšķaidīto ZEPZELCA šķīdumu ir saderīgi šādi materiāli:

- poliolefīna trauki (polietilēns, polipropilēns un maisījumi);
- PVH (nesatur DEHP), poliuretāna un poliolefīna infūzijas komplekti (polietilēns, polipropilēns un polibutadiēns);
- poliētera sulfona sistēmas filtri ar poru izmēru 0,22 mikroni;
- implantējamas venozās pieejas sistēmas ar titāna un plastmasas sveķu pieslēgvietām un ar poliuretāna vai silikona intravenozajiem katetriem.

ZEPZELCA var ievadīt ar vai bez iebūvēta filtra.

Infūzijas līnijas, kas satur neilona membrānas filtrus, nedrīkst lietot, ja atšķaidītais ZEPZELCA šķīdums ir atšķaidīts ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām.

Lurbinektedīns ir citotoksiskas zāles. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ZEPZELCA 2 mg KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZEPZELCA 2 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
lurbinededin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs pulvera flakons satur 2 mg lurbinektedīna.
Viens ml sagatavotā šķīduma satur 0,5 mg lurbinektedīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi, pienskābi un nātrija hidroksīdu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
1 flakons.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un tālākas atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: rīkojieties piesardzīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāšanas nosacījumus sagatavotajiem un atšķaidītajiem šķīdumiem skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2032/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ZEPZELCA 2 mg FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN LIETOŠANAS VEIDS(-I)

ZEPZELCA 2 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
lurbinedin
i.v. lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Citotoksisks
PharmaMar, S.A. (logotips)

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ZEPZELCA 4 mg KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZEPZELCA 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
lurbinedin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs pulvera flakons satur 4 mg lurbinektedīna.
Viens ml sagatavotā šķīduma satur 0,5 mg lurbinektedīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: saharozi, pienskābi un nātrija hidroksīdu

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
1 flakons.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un tālākas atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: rīkojieties piesardzīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāšanas nosacījumus sagatavotajiem un atšķaidītajiem šķīdumiem skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2032/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ZEPZELCA 4 mg FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN LIETOŠANAS VEIDS(-I)

ZEPZELCA 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
lurbinedin
i.v. lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Citotoksisks
PharmaMar, S.A. (logotips)

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

ZEPZELCA 2 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ZEPZELCA 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai *lurbinectedīn*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju. Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ZEPZELCA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ZEPZELCA lietošanas
3. Kā lietot ZEPZELCA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ZEPZELCA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ZEPZELCA un kādam nolūkam to lieto

ZEPZELCA ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu lurbinectedīnu.

ZEPZELCA lieto pieaugušajiem, lai ārstētu sīkšūnu plaušu vēzi (*small cell lung cancer, SCLC*), kas izplatījies plaušās vai citās ķermeņa daļās (izplatītas stadijas SCLC). To lieto kopā ar atezolizumabu kā uzturošo ārstēšanu pieaugušajiem, kuriem vēzis nav progresējis pēc ārstēšanas ar atezolizumabu, karboplatīnu un etopozīdu (citām pretvēža zālēm).

ZEPZELCA aktīvā viela lurbinectedīns darbojas, piesaistoties ģenētiskajam materiālam (DNS) vēža šūnās. Tas bojā DNS un traucē šūnu augšanu un vairošanos, izraisot vēža šūnu nāvi. Tas arī samazina noteiktu imūno šūnu aktivitāti, kas palīdz audzējiem augt.

Zepzelca var lietot kombinācijā ar citām pretvēža zālēm. Ir svarīgi izlasīt arī citu pretvēža zāļu, kuras, iespējams, saņemat, lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir kādi jautājumi par šīm zālēm, jautājiet ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms ZEPZELCA lietošanas

Nelietojiet ZEPZELCA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret lurbinectedīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ZEPZELCA lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir aknu darbības traucējumi.

Ja neesat pārliecināts, pirms ZEPZELCA lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Samazināts asins šūnu skaits

ZEPZELCA var izraisīt smagu un dzīvībai bīstamu mielosupresiju (stāvoklis, kad kaulu smadzenes nevar saražot pietiekami daudz asins šūnu). Tas var izraisīt febrilu neitropēniju (neitrofilu, balto asins šūnu, kas cīnās ar infekcijām, skaita samazināšanos kopā ar drudzi) un trombocītu, daļiņu, kas palīdz asinīm sarecēt, skaita samazināšanos. Pirms ārstēšanas ar ZEPZELCA un pirms katra ārstēšanas cikla ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu asins ainu.

Pastāstiet veselības aprūpes sniedzējam, ja Jums rodas infekcijas pazīmes, piemēram:

- drudzis;
- drebuļi;
- nogurums;
- sāpes ķermenī;
- klepus;

vai zema trombocītu līmeņa pazīmes, piemēram:

- zilumu veidošanās;
- smaganu vai deguna asiņošana;
- asinis urīnā vai izkārnījumos;
- iegriezumi, kas ilgstoši asiņo.

Aknu darbības traucējumi

ZEPZELCA var izraisīt aknu enzīmu līmeņa palielināšanos, kas var būt aknu darbības traucējumu pazīme. Pirms ZEPZELCA ārstēšanas un tās laikā ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību.

Smagas muskuļu problēmas (rabdmiolīze)

ZEPZELCA var izraisīt muskuļu bojājumus, kas palielina enzīma, ko sauc par kreatīna fosfokināzi (*creatine phosphokinase*, CPK), līmeni asinīs. Ja Jums rodas stipras muskuļu sāpes vai vājums, Jums nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskās palīdzības.

Pirms Jums sāks ārstēšanu ar ZEPZELCA un periodiski tās laikā ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu šī enzīma līmeni.

Infūzijas noplūde no vēnas (ekstravazācija)

Jums nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskās palīdzības, ja pamanāt, ka ZEPZELCA infūzija izplūst no vēnas tās ievadīšanas laikā vai ja jebkurā laikā pamanāt apsārtumu, pietūkumu, niezi vai diskomfortu injekcijas vietā. Tas var izraisīt audu šūnu bojājumu un atmiršanu ap injekcijas vietu (audu nekrozi, skatīt arī 4. punktu), kam var būt nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās.

Audzēja līzes sindroms

ZEPZELCA var izraisīt vēža šūnu sabrukšanu pārāk ātri. Kad daudzas šūnas sadalās uzreiz, tās izdala asinīs vielas, kas var izjaukt organisma normālo līdzsvaru. Tas var kaitēt nierēm un izraisīt dzīvību apdraudošu stāvokli, piemēram, sirds ritma traucējumus un krampjus.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, jo ZEPZELCA nav paredzēts lietošanai SCLC ārstēšanā šajā pacientu grupā.

Citas zāles un ZEPZELCA

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot bezrecepšu zāles un augu izcelsmes zāles.

Šādas zāles var samazināt ZEPZELCA efektivitāti, samazinot ZEPZELCA līmeni organismā:

- fenitoīns, fenobarbitāls vai karbamazepīns (krampju ārstēšanai);
- rifampicīns, rifapentīns un rifabutīns (tuberkulozes ārstēšanai);
- asinszāle (*Hypericum perforatum*, augu izcelsmes līdzeklis depresijas un slikta garastāvokļa ārstēšanai).

Šādas zāles var paaugstināt ZEPZELCA izraisītu blakusparādību risku, jo tās paaugstina ZEPZELCA līmeni organismā:

- ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, flukonazols vai vorikonazols (sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- klaritromicīns, eritromicīns, telitromicīns, ciprofloksacīns (bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- indinavīrs, lopinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs, atazanavīrs, boceprevīrs, telaprevīrs (HIV infekcijas ārstēšanai);
- aprepitants (zāles, ko lieto sliktas dūšas un vemšanas novēršanai);
- ciklosporīns (zāles, ko lieto organisma aizsargsistēmas nomākšanai);
- verapamils, diltiazems (hipertensijas ārstēšanai);
- fluvoksamīns (zāles depresijas ārstēšanai).

Ja iespējams, jāizvairās no jebkuru šo zāļu lietošanas kopā ar ZEPZELCA.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

ZEPZELCA nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Tas ir tāpēc, ka pētījumi ar dzīvniekiem ir parādījuši, ka ZEPZELCA var būt kaitīga ietekme uz nedzimušu bērnu. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Pirms ZEPZELCA ārstēšanas uzsākšanas Jums jāpārtrauc barot bērnu ar krūti, un Jūs nedrīkstat atsākt barot bērnu ar krūti, kamēr ārsts nav apstiprinājis, ka to darīt ir droši. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai ZEPZELCA izdalās cilvēka pienā. Tāpēc nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, pirms ārstēšanas ar ZEPZELCA uzsākšanas Jums būs jāveic grūtniecības tests.

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, ārstēšanas ar ZEPZELCA laikā un 7 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Ja esat vīrietis un Jums ir partnere, kurai var iestāties grūtniecība, ārstēšanas ar ZEPZELCA laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu par piemērotām kontracepcijas metodēm Jums un Jūsu partnerei.

ZEPZELCA var ietekmēt Jūsu spēju radīt bērnu, jo tā var izraisīt šūnu bojājumus (citotoksiska) un izmaiņas ģenētiskajos materiālos (mutagēna). Pirms ZEPZELCA lietošanas konsultējieties ar ārstu par olšūnu vai spermas saglabāšanas iespējām.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ārstēšanas laikā ar ZEPZELCA Jums var būt nogurums, reibonis, vertigo un slikta dūša. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām.

ZEPZELCA satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devas vienībā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot ZEPZELCA

Ārstēšana ar ZEPZELCA jāsāk un jāuzrauga slimnīcā vai klīnikā veselības aprūpes speciālistam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

ZEPZELCA deva ir balstīta uz Jūsu ķermeņa virsmas laukumu, kas tiek aprēķināts, izmantojot Jūsu augumu un ķermeņa masu. Ieteicamā deva ir 3,2 mg/m² ķermeņa virsmas.

ZEPZELCA ievada infūzijas (pilienu) veidā vēnā vienas stundas laikā. Lai samazinātu infūzijas noplūdi no vēnas (ekstravazāciju) un vēnu iekaisumu, kas izraisa asins recekli (tromboflebītu), šīs zāles jāievada caur centrālo vēnu līniju (plānu, elastīgu caurulīti, kas ievietota lielajā vēnā, parasti krūškurvī vai kaklā, kas ļauj zāles ievadīt tieši asinsritē).

To ievada vienu reizi 21 dienā. Pirms katras devas ārsts rūpīgi pārbaudīs Jūsu asins ainas, aknu un nieru darbības rādītājus, kā arī dzelzs līmeni. Pamatojoties uz šo testu rezultātiem, ārsts var ieteikt atlikt devu, lai nodrošinātu, ka Jūs saņemat vispiemērotāko šo zāļu devu. Ārstēšanu var turpināt, līdz pacienta vēzis progresē vai viņam rodas nopietnas blakusparādības.

ZEPZELCA jāievada pēc atezolizumaba, ja abas zāles tiek ievadītas vienā un tajā pašā dienā.

Ja Jums rodas nopietnas blakusparādības, ārstēšana var tikt uz laiku apturēta vai pilnībā pārtraukta.

Pirms ārstēšanas ar ZEPZELCA Jums tiks ievadītas citas zāles, piemēram, kortikosteroīdi un serotonīna antagonists, lai novērstu sliktu dūšu (nelabumu) un vemšanu. Ja nepieciešams, ārstēšanu ar šīm zālēm var turpināt pēc ārstēšanas ar ZEPZELCA.

Pēc ārstēšanas ar ZEPZELCA Jums tiks ievadītas citas zāles, piemēram, granulocītu koloniju stimulējošais faktors (G-CSF), lai novērstu drudža, kas saistīts ar zemāku par normu leikocītu skaitu (neitropēniju), risku.

Ja pārtraucat lietot ZEPZELCA

Nepārtrauciet ārstēšanu ar šīm zālēm, ja vien neesat to apspriedis ar savu ārstu. Tas ir tāpēc, ka ārstēšanas pārtraukšana var apturēt zāļu iedarbību.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja neesat pārliecināts, kādas ir tālāk norādītās blakusparādības, lūdziet savam ārstam tās sīkāk izskaidrot.

Ja Jums attīstās kāda no šīm nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties konsultējieties ar ārstu

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- apgrūtināta elpošana (aizdusa).

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas izraisīts zems leikocītu līmenis ar drudzi (febrila neitropēnija),
- infūzijas noplūde no vēnas (ekstravazācija) zāļu ievadīšanas laikā, kas izraisa apsārtumu, pietūkumu, niezi un diskomfortu infūzijas vietā.

Tas var izraisīt audu bojājumus un atmiršanu ap injekcijas vietu (audu nekrozi), kam var būt nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās. Daži no ekstravazācijas simptomiem vai pazīmēm var nebūt redzami vēl vairākas stundas pēc to rašanās. Vietā var būt pūslīši, ādas lobīšanās un tumšāka krāsa. Iespējams, ka paies dažas dienas, līdz audu bojājums būs pilnībā redzams.

- Plaušu infekcija (pneimonija) un klepus.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asins saindēšanās (sepsē).

Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- muskuļu sabrukums, kas bieži izraisa nieru bojājumus (rabdomiolīze),
- strauja un masīva vēža šūnu bojā eja, kas izdala asinīs vielas, kas var izjaukt organisma normālo līdzsvaru. Tas var kaitēt nierēm un var izraisīt dzīvību apdraudošu stāvokli, piemēram, sirds ritma traucējumus un krampjus (audzēja līzes sindroms).

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- nogurums (noguruma sajūta),
- zems sarkano asins šūnu līmenis, kas var izraisīt nogurumu un bālu ādu (anēmija),
- zems trombocītu līmenis asinīs, kas var izraisīt asiņošanu un zilumu veidošanos (trombocitopēnija),
- zems neitrofilu, balto asins šūnu veida, kas cīnās ar infekciju, līmenis (neitropēnija),
- zems balto asins šūnu (leikocītu) līmenis,
- slikta dūša (nelabums),
- vemšana,
- caureja,
- aizcietējums,
- samazināta ēstgriba,
- sāpes muskuļos un kaulos (muskuļu un skeleta sāpes).

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- augsts kreatinīna līmenis, nieru darbības traucējumu pazīme,
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs (transamināzes un gamma-glutamīltransferāze), kas norāda uz aknu darbības traucējumiem,
- paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs,
- infekcija ķermeņa daļās, kas savāc un izvada urīnu (urīnceļu infekcija),
- zems vairogdziedzera hormonu līmenis (hipotireoze), kas var izraisīt nogurumu, ķermeņa masas pieaugumu, kā arī ādas un matu izmaiņas,
- locītavu sāpes (artralģija),
- nervu bojājums rokās un kājās, kas izraisa sāpes, nejutīgumu, dedzināšanu un tirpšanu (perifērā neiropātija),
- zems balto asins šūnu veida, ko sauc par limfocītiem, līmenis (limfopēnija),
- zems magnija līmenis asinīs (hipomagniemija),
- zems kalcija līmenis asinīs (hipokalcēmija),
- sāpes vēderā,
- galvassāpes,
- vēnas iekaisums (flebīts),
- vēnu iekaisums, kas izraisa asins recekļa veidošanos un vienas vēnas aizsprostojumu, izraisot apsārtumu, pietūkumu un sāpes skartajā zonā (tromboflebīts),
- drudzis (pireksija),
- pietūkums šķidrums uzkrāšanās dēļ (tūska),
- perifēra tūska,
- izsitumi,
- nieze (prurīts),
- infekcija,

- ādas infekcija,
- garšas traucējumi (disgeizija),
- sāpes vai dedzināšana kuņģī, vēdera uzpūšanās, pārmērīgas atraugas vai slikta dūša (dispepsija),
- mutes gļotādas iekaisums (stomatīts),
- klepus vai produktīvs klepus,
- iekaisums plaušās, kas izraisa elpas trūkumu un klepu (pneimonīts),
- gļotādas iekaisums,
- samazināta ķermeņa masa.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- zems visu veidu asins šūnu līmenis (pancitopēnija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ZEPZELCA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Informācija par sagatavoto un atšķaidīto šķīdumu uzglabāšanu ir iekļauta sadaļā veselības aprūpes speciālistiem.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt redzamas daļiņas pēc zāļu sagatavošanas vai atšķaidīšanas.

Jebkuras neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina saskaņā ar vietējām citotoksisko zāļu prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ZEPZELCA satur

ZEPZELCA 2 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

- Aktīvā viela ir lurbinektedīns. Katrs flakons satur 2 mg lurbinektedīna.
- Citas palīgvielas ir saharoze, pienskābe un nātrijs hidroksīds (skatīt 2. apakšpunktu).

ZEPZELCA 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

- Aktīvā viela ir lurbinektedīns. Katrs flakons satur 4 mg lurbinektedīna.
- Citas palīgvielas ir saharoze, pienskābe un nātrijs hidroksīds (skatīt 2. apakšpunktu).

ZEPZELCA ārējais izskats un iepakojums

ZEPZELCA ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

ZEPZELCA 2 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Balts līdz gandrīz balts pulveris, pieejams 20 ml stikla flakonā ar baltalumīnija pārklājumu.

Katrā kastītē ir viens flakons.

ZEPZELCA 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Balts līdz gandrīz balts pulveris, pieejams 30 ml stikla flakonā ar zilu alumīnija pārklājumu.

Katrā kastītē ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Pharma Mar, S.A.

Avda. de los Reyes 1

Polígono Industrial La Mina

28770 Colmenar Viejo (Madrid)

Spānija

Tālr.: +34 91 846 60 00

Fakss: +34 91 846 60 01

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par zāļu lietošanu, sagatavošanu, apiešanos un iznīcināšanu

Jāievēro atbilstošas procedūras citotoksisku zāļu pareizai lietošanai un iznīcināšanai.

Jums jābūt apmācītam par pareizām ZEPZELCA sagatavošanas un atšķaidīšanas metodēm, un sagatavošanas un atšķaidīšanas laikā Jums jāvalkā aizsargapģērbs, tai skaitā maska, aizsargbrilles un cimdi. Ja zāles nejauši nokļūst uz ādas, acīm vai gļotādām, nekavējoties jāskalo ar lielu daudzumu ūdens. Jūs nedrīkstat strādāt ar šīm zālēm, ja esat grūtniece.

Intravenozas infūzijas sagatavošana

ZEPZELCA pirms infūzijas ir jāgatavo un jāatšķaida (skatīt arī 3. sadaļu). Jāizmanto atbilstošas aseptikas metodes.

ZEPZELCA nedrīkst ievadīt maisījumā ar citām zālēm vienā infūzijā, izņemot šķīdinātāju. Nav novērota nesaderība starp ZEPZELCA un poliolefīna traukiem (polietilēns, polipropilēns un maisījumi), PVH (nesatur DEHP), poliuretāna un poliolefīna infūzijas komplektiem (polietilēns, polipropilēns un polibutadiēns), poliētersulfona līnijas filtriem ar poru izmēru 0,22 mikroni un implantējamām venozās piekļuves sistēmām ar titāna un plastmasas sveķu portiem, kā arī ar poliuretāna vai silikona intravenozajiem katetriem.

Infūzijas līnijas, kas satur neilona membrānas filtrus, nedrīkst lietot, ja sagatavotais ZEPZELCA šķīdums ir atšķaidīts ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām.

Norādījumi par sagatavošanu

Flakonā injicējiet 8 ml (4 mg stiprumam) vai 4 ml (2 mg stiprumam) ūdens injekcijām.

Izmantojiet šļirci, lai flakonā injicētu pareizo ūdens daudzumu injekcijām. Sakratiet flakonu līdz pilnīgai izšķīšanai. Sagatavotais šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai viegli dzeltenīgs šķīdums, praktiski bez redzamām daļiņām.

Šis sagatavotais šķīdums satur 0,5 mg/ml lurbinektedīna, kas ir jāatšķaida tālāk. Tas ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Atšķaidīšanas norādījumi

Aprēķiniet nepieciešamo tilpumu šādi:

$$\text{Tilpums (ml)} = \frac{\text{ķermeņa virsmas laukums (m}^2\text{)} \times \text{individuālā deva (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Ievelciet no flakona atbilstošu sagatavotā šķīduma daudzumu.

Ja intravenoza ievadīšana jāveic caur centrālo venozo līniju, atšķaidīto šķīdumu pievienojiet infūzijas maisam, kas satur vismaz 100 ml šķīdinātāja – nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma infūzijām vai glikozes 50 mg/ml (5 %) šķīduma infūzijām.

Ja centrālā venozā pieeja nav iespējama un jāizmanto perifērā venozā līnija, atšķaidīto šķīdumu pievienojiet infūzijas maisam, kas satur vismaz 250 ml šķīdinātāja – nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma infūzijām vai glikozes 50 mg/ml (5 %) šķīduma infūzijām.

Pirms intravenozas ievadīšanas vizuāli pārbaudiet parenterālo šķīdumu, vai tajā nav daļiņu. Kad infūzija ir sagatavota, tā nekavējoties jāievada.

Šķīdumu stabilitāte lietošanas laikā

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2 °C–8 °C vai 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība, un parasti tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā, ja vien sagatavošana/atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Ja sagatavošana/atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos, lietošanai gatavo produktu var uzglabāt līdz 24 stundām +2 °C–8 °C vai +25 °C temperatūrā.

Likvidēšana

Jebkuras neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina saskaņā ar vietējām citotoksisko zāļu prasībām.