

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ZEPZELCA 2 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
ZEPZELCA 4 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

ZEPZELCA 2 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett ta' trab fih 2 mg ta' lurbinectedin.

ZEPZELCA 4 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett ta' trab fih 4 mg ta' lurbinectedin.

Kull mL ta' soluzzjoni rikostitwita fih 0.5 mg ta' lurbinectedin.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat).

Trab ta' lewn abjad li jagħti fl-abjad maħmuġ.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ZEPZELCA, flimkien ma' atezolizumab, huwa indikat għat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli żgħar fi stadju estensiv (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) li l-marda tagħhom ma tkunx avvanzat wara terapija ta' induzzjoni tal-ewwel linja b'atezolizumab, carboplatin u etoposide.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija b'ZEPZELCA għandha tinbeda u tkun issorveljata minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali ta' kontra l-kanċer.

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' lurbinectedin hija ta' 3.2 mg/m<sup>2</sup> kull 21 jum sa progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli meta jingħata flimkien ma' atezolizumab.

Meta lurbinectedin jingħata fl-istess jum, atezolizumab għandu jingħata l-ewwel (ara sezzjoni 5.1).

Għad-doża rakkomandata ta' atezolizumab ġol-vini jew taħt il-ġilda, kif ukoll għal rakkomandazzjonijiet dwar modifika tad-doża minhabba t-tossiċità, irreferi għall-informazzjoni dwar l-għoti tar-riċetta tagħhom.

It-trattament b'ZEPZELCA għandu jinbeda biss jekk l-għadd assolut tan-newtrofili (ANC, *absolute neutrophil count*) ikun mill-inqas  $1.5 \times 10^9/L$  u l-għadd tal-plejtlits ikun mill-inqas  $100 \times 10^9/L$ .

#### Tkomplija tat-trattament u dewmien fit-trattament

Ċikli ta' trattament ulterjuri (jiġifieri, ċiklu 2 jew sussegwenti) se jingħataw kull 21 jum jekk il-pazjent jissodisfa l-kriterji kollha għall-kontinwazzjoni tat-trattament elenkat hawn fuq (ara wkoll it-Tabella 2 għall-kriterji għal modifika fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi ta' ZEPZELCA).

Jekk pazjent ma jissodisfax ir-rekwiżiti għat-tkomplija tat-trattament fl-Ewwel Jum ta' kwalunkwe ċiklu wara Ċiklu 1, it-trattament ser jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru xieraq, għal massimu ta' 21 jum wara d-*data* li jmiss tat-trattament. Jekk ma jkunx hemm irkupru wara dewmien ta' 21 jum, it-trattament jeħtieġ li jitwaqqaf.

F'każ li atezolizumab jitwaqqaf minhabba reazzjoni avversa severa relatata mas-sistema immunitarja, it-trattament b'lurbinededin jista' jitkompla bid-doża attwali tiegħu bħala aġent wahdieni. Jekk terġa' sseħħ tossiċità immunitarja minkejja t-twaqqif ta' atezolizumab, it-trattament b'lurbinededin għandu jitwaqqaf ukoll.

#### Prodotti mediċinali ta' qabel l-infużjoni

Il-prodotti mediċinali ta' qabel l-infużjoni li ġejjin għandhom jingħataw għal profilassi antiemetika:

- Kortikosteroidi (dexamethasone ġol-vini 8 mg jew ekwivalenti)
- Antagonisti tas-serotonin (ondansetron ġol-vini 8 mg jew ekwivalenti)

#### Prodotti mediċinali ta' wara l-infużjoni

Profilassi primarja bil-fattur li jstimula l-kolonji tal-granuloċiti (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) hija rakkomandata biex jitnaqqas ir-riskju ta' newtropsenja severa/newtropsenja bid-deni.

Jekk ikun meħtieġ, il-medikazzjoni ta' wara tista' tinkludi l-għoti ta' trattament antiemetiku estiż għal jumejn:

- Kortikosteroidi (dexamethasone orali 4 mg jew ekwivalenti), jew
- Antagonisti tas-serotonin (ondansetron orali 8 mg jew ekwivalenti) jew
- Metoclopramide (ġol-vina jew orali 10 mg jew ekwivalenti kull 8 sigħat)

#### Aġġustament fid-doża għal reazzjonijiet avversi

It-tnaqqis fid-doża rakkomandat għal reazzjonijiet avversi huwa elenkat fit-Tabella 1.

**Tabella 1: Tnaqqis fid-doża għal ZEPZELCA għal reazzjonijiet avversi**

Doża tal-bidu rakkomandata	L-1 <sup>el</sup> tnaqqis fid-doża	It-2 <sup>ni</sup> tnaqqis fid-doża	It-3 <sup>et</sup> tnaqqis fid-doża
3.2 mg/m <sup>2</sup>	2.6 mg/m <sup>2</sup>	2.0 mg/m <sup>2</sup>	Waqqaf
1.6 mg/m <sup>2</sup> *	1.3 mg/m <sup>2</sup>	1.0 mg/m <sup>2</sup>	Waqqaf

\*Skeda ta' tnaqqis fid-doża applikabbli għad-doża mnaqqsa b'50% (jiġifieri, 1.6 mg/m<sup>2</sup>) użata f'każijiet ta' indeboliment tal-fwied moderat jew l-għoti flimkien ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A.

Il-modifika fid-doża rakkomandati għal reazzjonijiet avversi huma pprezentati fit-Tabella 2.

**Tabella 2: Kriterji tal-modifiki fid-doża ghal ZEPZELCA ghal reazzjonijiet avversi**

Reazzjoni avversa	Severità <sup>a</sup>	Modifika tad-doża
Newtrogenija <sup>b</sup> (ara sezzjoni 4.4)	Grad 4 JEW newtrogenija bid- deni ta' kwalunkwe grad JEW assoċjata ma' infezzjoni/sepsis fi kwalunkwe grad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf ZEPZELCA sakemm jintlaħaq Grad <math>\leq 1</math> u kwalunkwe deni/infezzjoni/sepsis assoċjati jgħaddu, U</li> <li>• Erġa' ibda ZEPZELCA b'doża mnaqqsa<sup>b</sup></li> </ul>
Tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.4)	Grad 3 bi ħruġ ta' demm JEW Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf ZEPZELCA sakemm il-plejtlits ikunu <math>\geq 100 \times 10^9/L</math>, U</li> <li>• Erġa' ibda ZEPZELCA b'doża mnaqqsa</li> </ul>
Epatotossicità (ara sezzjoni 4.4) u reazzjonijiet avversi oħra	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf ZEPZELCA sa ma jintlaħaq Grad <math>\leq 1</math> (għal AST u ALT sa <math>\leq 3</math> ULN), U</li> <li>• Erġa' ibda ZEPZELCA bl-istess doża</li> </ul>
	Grad $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf ZEPZELCA sa ma jintlaħaq Grad <math>\leq 1</math> (għal AST u ALT sa <math>\leq 3</math> ULN), U</li> <li>• Erġa' ibda ZEPZELCA b'doża mnaqqsa</li> </ul>
Rabdomijolizi	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf ZEPZELCA sa ma jintlaħaq Grad <math>\leq 1</math>, U</li> <li>• Erġa' ibda ZEPZELCA bl-istess doża</li> </ul>
	Grad $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf ZEPZELCA b'mod permanenti</li> </ul>
Tossicità mhux ematoloġika	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf ZEPZELCA sa ma jintlaħaq Grad <math>\leq 1</math>, U</li> <li>• Erġa' ibda ZEPZELCA bl-istess doża</li> </ul>
	Grad $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf ZEPZELCA sa ma jintlaħaq Grad <math>\leq 1</math>, U</li> <li>• Erġa' ibda ZEPZELCA b'doża mnaqqsa</li> </ul>
Sindrome ta' Lisi tat-Tumur	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf ZEPZELCA sa ma jintlaħaq Grad <math>\leq 1</math>, U</li> <li>• Erġa' ibda ZEPZELCA bl-istess doża</li> </ul>
	Grad $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf ZEPZELCA b'mod permanenti</li> </ul>
Kwalunkwe reazzjoni avversa li teħtieġ dewmien frekwenti jew fit-tul (>għimgħtejn) fid-dożagġ	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Naqqas id-doża ta' ZEPZELCA jew waqqfu</li> </ul>

<sup>a</sup> Il-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) verżjoni 5.0.

<sup>b</sup> Pazjenti b'newtrogenija iżolata ta' Grad 4 (għadd ta' newtrofilu inqas minn  $500 \text{ cellula/mm}^3$ ) u li ma kinux irċewew G-CSF bħala profilassi primarja, jistgħu jirċievu profilassi b'G-CSF minflok ma jkollhom tnaqqis fid-doża ta' lurbinededin.

### Aġġustament fid-doża għall-għoti flimkien ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A

L-għoti flimkien ta' lurbinededin ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A għandu jiġi evitat. Jekk l-għoti flimkien ma jistax jiġi evitat, id-doża ta' lurbinededin għandha titnaqqas b'50% tad-doża approvata (ara sezzjoni 4.5). F'każ ta' reazzjonijiet avversi bid-doża inizjali mnaqqsa, huma permessi sa żewġ riduzzjonijiet sussegwenti fid-doża ta' 20% kull waħda (ara Tabella 1 fis-sezzjoni 4.2).

### Popolazzjoni speċjali

#### Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti li jkollhom  $\geq 65$  sena.

#### Indeboliment tal-kliewi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif (CrCL 60-89 mL/min) jew moderat (CrCL ta' 30-59 mL/min).

Lurbinededin ma ġiex evalwat f'numru suffiċjenti ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (CrCL  $< 30$  mL/min) jew mard tal-kliewi tal-aħħar stadju biex jiġi stmat ir-riskju; għalhekk, m'għandux jingħata lil dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

#### Indeboliment tal-fwied

It-trattament b'lurbinededin mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'AST jew ALT elevati (AST jew ALT  $> 3 \times$  ULN), minhabba esperjenza klinika limitata.

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (bilirubina totali  $\leq$  ULN u AST  $>$  ULN, jew bilirubina totali ta' 1 sa  $\leq 1.5 \times$  ULN u kwalunkwe AST).

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (bilirubina totali  $> 1.5$  sa  $\leq 3 \times$  ULN u kwalunkwe AST), id-doża rakkomandata ta' ZEPZELCA hija 1.6 mg/m<sup>2</sup> permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 60 minuta kull 21 jum sa progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli (ara sezzjoni 5.2). Pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat għandhom jiġu mmonitorjati għal zieda fir-reazzjonijiet avversi. F'każ ta' reazzjonijiet avversi bid-doża inizjali mnaqqsa, huma permessi sa żewġ riduzzjonijiet sussegwenti fid-doża ta' 20% kull waħda (ara Tabella 1 fis-sezzjoni 4.2).

L-għoti ta' ZEPZELCA f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (bilirubina totali  $> 3 \times$  ULN) għandu jiġi evitat. Jekk l-għoti ta' ZEPZELCA ma jistax jiġi evitat, id-doża rakkomandata hija 1.6 mg/m<sup>2</sup> permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 60 minuta kull 21 jum sa progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli (ara sezzjoni 5.2). Pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever għandhom jiġu mmonitorjati għal zieda fir-reazzjonijiet avversi. F'każ ta' reazzjonijiet avversi bid-doża inizjali mnaqqsa, huma permessi sa żewġ riduzzjonijiet sussegwenti fid-doża ta' 20% kull waħda (ara Tabella 1 fis-sezzjoni 4.2).

#### Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' ZEPZELCA fil-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' SCLC.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

ZEPZELCA huwa għall-użu ġol-vini biss. Għandu jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' siegħa.

#### Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel ma tmiss jew tagħti l-prodott mediċinali

ZEPZELCA għandu jiġi rikostitwit u mbagħad dilwit aktar qabel l-għoti.

L-użu ta' kateter go vina ċentrali għandu jiġi kkunsidrat biex jitnaqqas ir-riskju ta' estravażjoni (ara sezzjoni 4.4) u tromboflebite, b'mod partikolari f'pazjenti b'aċċess venuż limitat.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

#### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

##### Majelosoppressjoni

ZEPZELCA jista' jikkawża majelosoppressjoni severa u ta' theddida għall-ħajja inkluż newtropenija bid-deni u sepsis.

ZEPZELCA m'għandux jingħata lil pazjenti b'għadd tan-newtrofili fil-linja bażi ta' inqas minn  $1.5 \times 10^9/L$  u b'għadd tal-plejtlits ta' inqas minn  $100 \times 10^9/L$ .

L-għadd sħiħ tad-demmm, inkluż l-għadd differenzjali taċ-ċelluli bojod tad-demmm u l-għadd tal-plejtlits, għandu jiġi mmonitorjat fil-linja bażi u qabel kull ċiklu. Jistgħu jkunu meħtieġa modifiki fid-doża (ara Tabella 2 f'sezzjoni 4.2).

F'każ li l-għadd tan-newtrofili jkun inqas minn  $500/mm^3$  jew kwalunkwe valur inqas mil-limitu inferjuri tan-normal li huwa assoċjat ma' infezzjoni/sepsis, huwa rakkomandat l-użu ta' G-CSF.

##### Epatotossicità

Ġew irrappurtati żidiet fl-ALT u l-AST b'ZEPZELCA (ara sezzjoni 4.8).

It-testijiet tal-fwied, inklużi l-ALT, l-AST u l-bilirubina għandhom jiġu mmonitorjati qabel ma jinbeda ZEPZELCA u perjodikament matul it-trattament kif indikat klinikament. Jistgħu jkunu meħtieġa modifiki fid-doża (ara Tabella 1 f'sezzjoni 4.2).

##### Estravażjoni li tirriżulta f'nekrozi tat-tessut

Tista' sseħh estravażjoni ta' ZEPZELCA li tirriżulta fi ħsara fil-ġilda u fit-tessut artab, inkluż nekrozi li tkun teħtieġ it-tneħħija tat-tessut nekrotiku mill-ferita (debridement) (ara sezzjoni 4.8).

L-użu ta' kateter go vina ċentrali għandu jiġi kkunsidrat biex jitnaqqas ir-riskju ta' estravażjoni, b'mod partikolari f'pazjenti b'aċċess venuż limitat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' estravażjoni waqt l-infużjoni ta' ZEPZELCA.

Jekk isseħh estravażjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf minnufih, il-kateter tal-infużjoni għandu jitneħħa, u l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali u sintomi ta' nekrozi tat-tessut. Il-ħin sa ma sseħh in-nekrozi wara estravażjoni jista' jvarja. Għandha tingħata kura ta' appoġġ u għandu jiġi kkonsultat speċjalista mediku pertinenti kif meħtieġ għall-immaniġġjar tas-sinjali u s-sintomi ta' estravażjoni. Infużjonijiet sussegwenti għandhom jingħataw f'sit li ma kienx affettwat minn estravażjoni.

## Rabdomijolizi

Rabdomijolizi giet irrappurtata f' pazjenti ttrattati b' ZEPZELCA (ara sezzjoni 4.8).

Il-creatine phosphokinase (CPK) għandu jiġi mmonitorjat qabel ma jinbeda ZEPZELCA u perjodikament matul it-trattament kif indikat klinikament.

F'każ li sseħħ rabdomijolizi, għandhom jiġu stabbiliti minnufih miżuri ta' appoġġ bħal idratazzjoni parenterali, alkalinazzjoni tal-awrina u dijaliżi, kif indikat. Abbażi tas-severità, it-trattament b' ZEPZELCA għandu jitwaqqaf jew għandha titnaqqas id-doża [ara Tabella 2 fis-sezzjoni 4.2].

Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela jekk prodotti mediċinali b' assoċjazzjoni magħrufa ma' rabdomijoliji (eż. statini), jingħataw flimkien ma' lurbinedin, peress li r-riskju ta' rabdomijolizi jista' jiżdied.

## Sindrome ta' lisi tat-tumur (TLS, Tumour Lysis Syndrome)

Giet irrappurtata s-sindrome ta' lisi tat-tumur (TLS), li tista' tkun fatali, bit-terapija b' ZEPZELCA. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma avżati biex jimmonitorjaw il-pazjenti mill-qrib għat-TLS, speċjalment dawk b' piż għoli tat-tumur. Il-prekawzjonijiet ewlenin jinkludu l-prevenzjoni tad-dehidratazzjoni u l-immaniġġjar tal-iżbilanċi tal-elettroliti. Jekk it-TLS tiżviluppa, għandha tiġi ttrattata minnufih, u l-ħtieġa potenzjali ta' interruzzjoni jew ta' twaqqif tat-trattament għandha tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.2).

## L-għoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A

L-għoti flimkien ta' indutturi qawwija ta' CYP3A għandu jkun evitat (ara sezzjoni 4.5).

## Tossicità embrijofetali

Lurbinedin jista' jikkawża hsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. Huwa rakkomandat li f'nisa li jistgħu joħorġu tqal isir test tat-tqala qabel ma jinbeda t-trattament.

Pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv ħafna waqt it-trattament u sa 7 xhur wara l-aħħar doża.

Irgiel b'sieħba nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kondom waqt it-trattament u sa 4 xhur wara l-aħħar doża. Sieħba nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv ħafna għall-istess perjodu (ara sezzjoni 4.6 u 5.3).

## Prekawzjonijiet speċifiċi għall-marda - SCLC

Pazjenti bi status ta' prestazzjoni tal-ECOG  $\geq 2$ ; metastasi fis-sistema nervuża ċentrali (central nervous system, CNS), storja medika ta' mard awtoimmunitarju, jew l-għoti ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemici fi żmien ġimgħa qabel ir-registrazzjoni ġew esklużi fl-istudju ċentrali f' SCLC (ara sezzjoni 5.1). Fin-nuqqas ta' *data*, lurbinedin flimkien ma' atezolizumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

## Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

## 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

### Effett ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A fuq lurbinededin

Fi studju ddedikat ta' interazzjoni bejn mediċina u ohra (n=8) b'itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4, l-esponiment sistemiku ta' lurbinededin totali żdied b'madwar 2.7 darbiet ( $AUC_{0-\infty}$ ) u t-tneħħija totali mill-plażma tnaqqset bi 63%, meta lurbinededin ingħata flimkien ma' itraconazole (doża totali ta' kuljum ta' 200 mg matul 12-il jum, 4 ijiem qabel sa 8 ijiem wara l-ghoti ta' lurbinededin).

L-ghoti flimkien ta' ZEPZELCA ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A għandu jiġi evitat. Jekk l-ghoti flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A (eż. ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, lopinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, boceprevir, telaprevir) jew inibituri moderati ta' CYP3A (eż. aprepitant, ciprofloxacina, erythromycin, cyclosporine, fluconazole, diltiazem, verapamil) ma jistax jiġi evitat, id-doża ta' ZEPZELCA għandha titnaqqas b'50% tad-doża approvata (ara sezzjoni 4.2). F'każ ta' reazzjonijiet avversi bid-doża inizjali mnaqqsa, huma permessi sa żewġ riduzzjonijiet sussegwenti fid-doża ta' 20% kull waħda (ara Tabella 1 fis-sezzjoni 4.2).

### Effett ta' indutturi qawwija ta' CYP3A fuq lurbinededin

Fi studju ddedikat ta' interazzjoni bejn mediċina u ohra (n=8) b'bosentan, induttur moderat ta' CYP3A4, l-esponiment sistemiku ta' lurbinededin totali tnaqqas b'madwar 20% ( $AUC_{0-\infty}$ ) u t-tneħħija totali mill-plażma żdiedet b'25% meta lurbinededin ingħata flimkien ma' bosentan (125 mg darbtejn kuljum matul 5 ijiem). Għalhekk, il-kobor ta' dawn il-bidliet jipprekludi effett klinikament rilevanti tal-ghoti flimkien ta' indutturi moderati ta' CYP3A4 (eż., bosentan, cenobamate, dabrafenib, efavirenz, etravirine, lorlatinib, pexidartinib, phenobarbital, primidone, sotorasib) fuq l-esponiment ta' lurbinededin u mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

L-ghoti flimkien ta' indutturi qawwija ta' CYP3A (eż., carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, rifabutin, rifapentine, St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) ma' ZEPZELCA għandu jiġi evitat. Ikkunsidra aġenti alternattivi b'inqas induzzjoni ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.4).

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Huwa rakkomandat li jsir test tat-tqala f'nisa li jistgħu joħorġu tqal qabel ma jinbeda t-ttrattament b'lurbinededin.

Pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv ħafna waqt it-ttrattament u sa 7 xhur wara l-aħħar doża.

Irġiel b'sieħba nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kondom waqt it-ttrattament u sa 4 xhur wara l-aħħar doża. Sieħba nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv ħafna għall-istess perjodu (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

### Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' lurbinededin f'nisa tqal.

Studji f'animali wrew effett tossiku sever fuq l-iżvilupp embrijofetali (ara sezzjoni 5.3).

Lurbinededin ma għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-mara teħtieġ trattament b'lurbinededin.

Nisa tqal jew nisa mhux tqal li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jiġu mgħarrfa dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu. Jekk ZEPZELCA jintuża waqt it-tqala jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu ZEPZELCA, il-pazjenta għandha tiġi informata dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk lurbinededin/metaboliti jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Ir-riskju għat-tarbija mreddgħa mhux eskluż.

Lurbinededin hu kontraindikata waqt it-treddigh.

### Fertilità

Għalkemm ma sarux studji speċifiċi biex jivvalutaw il-fertilità b'lurbinededin, u ma ġewx osservati sinjali ċari ta' effetti tossiku fuq l-organi riproduttivi fl-istudji dwar it-tossicità, minħabba n-natura tal-kompost (ċitotossiku u mutageniku) x'aktarx li hu jaffettwa l-kapaċità riproduttiva.

Għandu jintalab parir dwar il-konservazzjoni tal-ovuli jew tal-isperma qabel it-trattament minħabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minħabba t-terapija b'lurbinededin. Huwa rrakkomandat ukoll li ssir konsulenza ġenetika għal pazjenti li jixtiequ jkollhom it-tfal wara t-terapija.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

ZEPZELCA għandu effetti moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti li jesperjenzaw għeja, sturdament, vertigo u dardir għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni sakemm jgħaddulhom is-sintomi (ara sezzjoni 4.8)

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu dardir (37.6%), għeja\* (34.3%), anemija (33.9%), tromboċitopenija (27.7%), u newtrogenija (25.2%).

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ta' grad 3/4 kienu newtrogenija (12.4%), tromboċitopenija (11.2%), anemija (9.5%) u għeja\* (5.0%).

Sehhew reazzjonijiet avversi serji f'34.3% tal-pazjenti li rċevew ZEPZELCA ma' atezolizumab. L-aktar reazzjonijiet avversi serji frekwenti kienu tromboċitopenija (2.9%), pulmonite (3.7%), infezzjoni fil-passaġġ respiratorju (2.5%) u dispnea (2.1%). Reazzjonijiet avversi fatali sehhew f'5% tal-pazjenti li rċevew ZEPZELCA ma' atezolizumab, fil-biċċa l-kbira tal-każijiet minħabba pulmonite u infezzjonijiet oħra tal-pulmun.

It-trattament b'ZEPZELCA twaqqaf b'mod permanenti minħabba reazzjonijiet avversi f'5.8% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ZEPZELCA flimkien ma' atezolizumab. L-aktar reazzjoni avversa frekwenti li kienet teħtieġ it-twaqqif permanenti ta' ZEPZELCA kienet newtrogenija (1.7%).

Reazzjonijiet avversi li wasslu għall-interruzzjoni ta' ZEPZELCA f'pazjenti li rċevew ZEPZELCA ma' atezolizumab sehhew fi 28.9% tal-pazjenti; l-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal interruzzjoni kienu newtrogenija (5.4%), anemija (5.0%), għeja\* (4.6%) u tromboċitopenija (3.3%).

Tnaqqis fid-doża ta' ZEPZELCA minħabba reazzjoni avversa f'pazjenti li rċevew ZEPZELCA ma' atezolizumab sehhew f'16.1% tal-pazjenti. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti li kienu jeħtieġu tnaqqis fid-doża f'pazjenti li rċevew ZEPZELCA ma' atezolizumab kienu jinkludu tromboċitopenija (4.1%), għeja\* (3.3%), dardir (2.1%) u rimettar (2.1%).

\* Għat-Termini Preferuti miġbura flimkien ara n-nota f'qiegħ il-paġna fit-Tabella 3.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f' tabella

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fl-istudju kliniku IMforte huma elenkati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA u skont il-frekwenza fit-Tabella 3.

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq il-frekwenzi tal-avvenimenti avversi minn kull kawża identifikati f' 242 pazjent esposti għal lurbinededin flimkien ma' atezolizumab matul tul medjan ta' trattament ta' 4.4 xhur fl-istudju kliniku IMforte (ara sezzjoni 5.1 għal informazzjoni dwar il-karatteristiċi ewlenin tal-partecipanti f' dan l-istudju kliniku). Reazzjonijiet avversi addizzjonali ġew irrappurtati wara t-tqeghid fis-suq.

Il-frekwenzi huma definiti bħala : komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$ ); rari ħafna ( $< 1/10\ 000$ ); mhux magħruf (ma tistax tiġi stmatamid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jkunu mniżżla l-ewwel.

**Tabella 3. Reazzjonijiet avversi esperjenzati minn pazjenti ttrattati b'ZEPZELCA flimkien ma' atezolizumab**

Kategorija tal-frekwenza (kwalunkwe grad)	Reazzjoni avversa skont is- sistema tal-klassifika tal-organi	Kwalunkwe grad (%)	Grad $\geq 3$ (%)
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>			
Komuni	Pulmonite	5.4	3.3
	Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina <sup>a</sup>	5.4	0.4
	Infezzjoni	3.3	1.2
	Infezzjoni tal-ġilda <sup>b</sup>	2.1	0.4
Mhux komuni	Sepsis	0.4	0.4
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>			
Komuni ħafna	Anemija	33.9	9.5
	Tromboċitopenija	27.7	11.2
	Newtrogenija	25.2	12.4
	Lewkopenija	12.4	2.9
Komuni	Limfopenija	5.4	2.1
	Newtrogenija bid-deni	1.7	1.7
Mhux komuni	Panċitopenija	0.4	0.4
<b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>			
Komuni	Ipotirojdiżmu	7.9	0
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>			
Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit	18.2	0.8
	Ipomanjesimja	5.4	0.4
	Ipokalċimija	4.5	0.8
Rari ħafna	Sindrome ta' Lisi tat-Tumur <sup>c</sup>	il-frekwenza mhix magħrufa	-
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>			
Komuni	Newropatija periferali <sup>d</sup>	8.3	0.8
	Ugħiġ ta' ras	6.6	0
	Indeboliment fis-sens tat-togħma	2.9	0
<b>Disturbi vaskulari</b>			
Komuni	Flebite	7.0	0
	Tromboflebite	4.5	0.4
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>			
Komuni ħafna	Dispnea	10.7	2.5
Komuni	Sogħla	9.9	0
	Pnewmonite	4.5	0.8
	Sogħla produttiva	4.1	0

Kategorija tal-frekwenza (kwalunkwe grad)	Reazzjoni avversa skont is- sistema tal-klassifika tal-organi	Kwalunkwe grad (%)	Grad ≥ 3 (%)
<b>Disturbi gastrointestinali</b>			
Komuni hafna	Dardir	37.6	2.9
	Dijarea	15.7	0.4
	Rimettar	14.9	0.8
	Stitikezza	12.8	0
Komuni	Ugigh fl-addome <sup>e</sup>	9.9	0.4
	Dispepsja	4.5	0
	Stomatite	2.5	0
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>			
Komuni	Ħakk	7.9	0.4
	Raxx	5.8	0
<b>Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>			
Komuni hafna	Ugigh muskuloskelettriku <sup>f</sup>	15.7	0.8
Komuni	Artralġja	8.3	1.2
Rari	Rabdomijolizi <sup>c</sup>	il-frekwenza mhix maghrufa	-
<b>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>			
Komuni hafna	Gheja <sup>g</sup>	34.3	5.0
Komuni	Edema <sup>h</sup>	6.2	0.4
	Deni	5.4	0
	Nefha periferali	4.5	0.4
	Estravazzjoni <sup>i</sup>	3.3	0
	Infjammazzjoni tal-mukoza	2.5	0
<b>Investigazzjonijiet</b>			
Komuni	Żieda fit-transaminases <sup>j</sup>	9.1	2.9
	Żieda fil-kreatinina fid-demm	5.4	0
	Żieda fil-gamma-glutamyltransferase	3.3	0.8
	Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm	2.1	0.4
	Tnaqqis fil-piż	3.3	0
<sup>a</sup> inkluzi Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, Ċistite <sup>b</sup> inkluzi Infezzjoni tal-ġilda, Ċellulite <sup>c</sup> il-frekwenza mhix maghrufa (ma tistax tiġi stmatamid- <i>data</i> disponibbli), irrappurtata fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq (mhix disponibbli informazzjoni relatata mal-grad) <sup>d</sup> inkluzi Ipoestesija, Newropatija periferali, Paraestesija, Newropatija sensorja periferali <sup>e</sup> inkluzi Skumdità addominali, Nefha addominali, Ugigh addominali, Ugigh fil-parti ta' fuq tal-addome <sup>f</sup> inkluzi Wgigh fid-dahar, Ugigh muskuloskelettriku fis-sider, Ugigh muskuloskelettriku, Mijaġġja, Ugigh fl-ghonq, Ugigh fl-estremittajiet <sup>g</sup> inkluzi Astenja, Gheja <sup>h</sup> inkluzi Edema, Edema periferali <sup>i</sup> fi ftit każijiet giet irrappurtata nekrozi tat-tessut <sup>j</sup> inkluzi žieda fl-Alanine aminotransferase, Żieda fl-aspartate aminotransferase, Żieda fit-transaminases			

## Deskrizzjoni ta' reazzjoni avversa magħżula

### Newtropsenija

F'IMforte, 25.2% tal-pazjenti esperjenzaw newtropsenija (il-grad kollha), 12.4% esperjenzaw newtropsenija ta' Grad 3/4, u 1.7% esperjenzaw newtropsenija bid-deni u 0.4% sepsis. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel darba li seħħet newtropsenija\* (kull grad) kien ta' 10 ijiem (firxa: 7-29 jum). It-tul medjan kien ta' 11-il jum (firxa: 1-196 jum). In-newtropsenija\* wasslet għal tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża f'1.7% jew f'5.4% tal-pazjenti, rispettivament. It-trattament twaqqaf b'mod permanenti f'1.7% tal-pazjenti.

### Epatotossicità

F'IMforte, żieda fl-ALT giet irrappurtata f'6.6% tal-pazjenti (2.5%  $\geq$  Grad 3), filwaqt li żieda fl-AST giet irrappurtata f'7.0% tal-pazjenti (1.2%  $\geq$  Grad 3). Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel darba li seħħet żieda fl-ALT (kull grad) kien ta' 7 ijiem (firxa: 3-22 jum). It-tul medjan kien ta' 17-il jum (firxa: 7-21 jum). Iż-żieda fl-ALT wasslet għal tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża f'0.4% tal-pazjenti kull wieħed, rispettivament. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel darba li seħħet żieda fl-AST (kull grad) kien ta' 4 ijiem (firxa: 3-8 ijiem). It-tul medjan kien ta' 9-il jum (firxa: 6-21 jum). Iż-żieda fl-AST wasslet għal tnaqqis fid-doża f'0.8% tal-pazjenti.

### Rabdomijolizi

Ġew irrappurtati każijiet ta' rabdomijolizi bl-użu ta' ZEPZELCA wara t-tqegħid fis-suq. Ma ġewx irrappurtati każijiet fatali.

### Estravażjoni

Każijiet ta' estravażjoni b'irritazzjoni lokali ġew irrappurtati b'mod mhux komuni bl-użu ta' ZEPZELCA wara t-tqegħid fis-suq. F'xi każijiet, giet irrappurtata nekrozi tat-tessut li kienet teħtieġ it-teħħija tat-tessut nekrotiku mill-ferita.

### Sindrome ta' lisi tat-tumur

Ġew irrappurtati każijiet ta' sindrome ta' lisi tat-tumur bl-użu ta' ZEPZELCA wara t-tqegħid fis-suq.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla [f'Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Jekk ikun hemm suspett ta' doża eċċessiva, immonitorja l-pazjent mill-qrib għal mijelosoppressjoni u l-enzimi epatiċi u ibda miżuri ta' kura ta' appoġġ kif xieraq.

M'hemmx antidotu magħruf għal doża eċċessiva b'lurbinectedin.

L-emodjalizi mhijiex mistennija li żżid l-eliminazzjoni ta' lurbinectedin għaliex lurbinectedin jintrabat b'rata għolja mal-proteini tal-plażma (99%), u l-eliminazzjoni mill-kliwi hija negliġibbli.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, aġenti antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XX69

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Lurbinectedin jinibixxi l-proċess tat-traskrizzjoni onkoġenika permezz ta' (i) l-irbit tiegħu ma' sekwenzi ta' DNA rikki fis-CG, li jinsabu ġewwa promoturi ta' ġeni li jikkodifikaw il-proteini; (ii) it-tneħħija ta' fatturi tat-traskrizzjoni onkoġenika mis-siti ta' rbit tagħhom; u (iii) l-waqfien tal-RNA polymerase II li ttawwal it-transkrizzjoni u d-degradazzjoni speċifika tagħha mill-makkinarju ta' ubiquitin/proteasome u b'hekk dawn il-proċessi kollha jwasslu għall-waqfien sussegwenti taċ-ċiklu taċ-ċelluli u għall-apoptozi taċ-ċelluli tat-tumur.

Lurbinectedin irażżan l-espressjoni ta' ġeni infjammatorji u relatati mal-motilità f'konċentrazzjonijiet nanomolari mhux tossiċi *in vitro*, filwaqt li jinibixxi wkoll il-migrazzjoni u l-adeżjoni taċ-ċelluli. F'konċentrazzjonijiet oġhla, jinduci apoptozi fil-monociti u l-makrofagi permezz tal-attivazzjoni ta' caspase-8. *In vivo* (mudelli tal-ġrieden), id-dożaġġ kontra t-tumur (0.18–0.20 mg/kg) jirrestringi t-tkabbir tat-tumur, inaqas popolazzjonijiet speċifiċi taċ-ċelluli immunitarji, u jnaqqas il-vaskularità tat-tumur.

#### Effetti farmakodinamiċi

##### *Elettrofizjoloġija Kardijaka*

Il-potenzjal għal titwil tal-QTc b'lurbinectedin ġie evalwat f'39 pazjent b'kanċer avanzat. Ma ġewx osservati effetti kbar (>10 ms) fuq l-intervall QTc b'lurbinectedin mogħti f'doża ta' 3.2 mg/m<sup>2</sup> kull 21 jum.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### *Kanċer tal-pulmun ta' ċelluli zġhar fi stadju estensiv*

L-effikaċja tat-trattament ta' manteniment b'ZEPZELCA flimkien ma' atezolizumab ġiet investigata f'483 pazjent b'ES-SCLC tal-ewwel linja f'IMforte, studju multiċentriku, open-label, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali. Il-partecipanti kienu eliġibbli għall-għażla b'mod każwali jekk ikunu kisbu CR, PR, jew SD skont RECIST v1.1 abbażi ta' valutazzjoni radjografika fi żmien 28 jum qabel l-għażla b'mod każwali wara t-tlestija ta' 4 ċikli ta' trattament ta' induzzjoni b'atezolizumab, carboplatin u etoposide u jekk kellhom status ta' prestazzjoni tal-ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti eliġibbli ntgħażlu b'mod każwali 1:1 biex jirċievu trattament ta' manteniment jew b'lurbinectedin ma' atezolizumab jew atezolizumab waħdu. Sakemm ma kinitx kontraindikata, ingħatat profilassi primarja b'G-CSF lill-pazjenti assenjati lill-grupp ta' lurbinectedin ma' atezolizumab. L-istudju eskluda lil pazjenti b'metastasi fis-CNS, bi storja medika ta' mard awtoimmunitarju, jew bl-għoti ta' mediċini immunosoppressivi sistemici fi żmien ġimgħa qabel ir-registrazzjoni. L-għażla b'mod każwali ġiet stratifikata skont l-istatus tal-prestazzjoni tal-ECOG (0 vs. 1), il-lactate dehydrogenase (LDH) ( $\leq$  ULN vs.  $>$  ULN), il-preżenza ta' metastasi fil-fwied fil-punt tar-registrazzjoni (iva vs. le), u l-għoti preċedenti ta' irradjazzjoni kranjali profilattika (iva vs. le).

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali għal wiehed miż-żewġ gruppi ta' trattament li ġejjin:

- ZEPZELCA 3.2 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini ma' atezolizumab 1 200 mg ġol-vini darba kull 3 ġimgħat sa progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli, jew
- Atezolizumab 1 200 mg ġol-vini darba kull 3 ġimgħat sa progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Il-punti tat-tmiem primarji tal-effikaċja kienu s-sopravivenza ġenerali (overall survival, OS) u s-sopravivenza mingħajr progressjoni (progression-free survival, PFS) ivvalutata minn Faċilità ta' Revizjoni Indipendenti (Independent Review Facility, IRF) skont il-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1 fil-popolazzjoni li ntgħażlet b'mod każwali (ara Tabella 5).

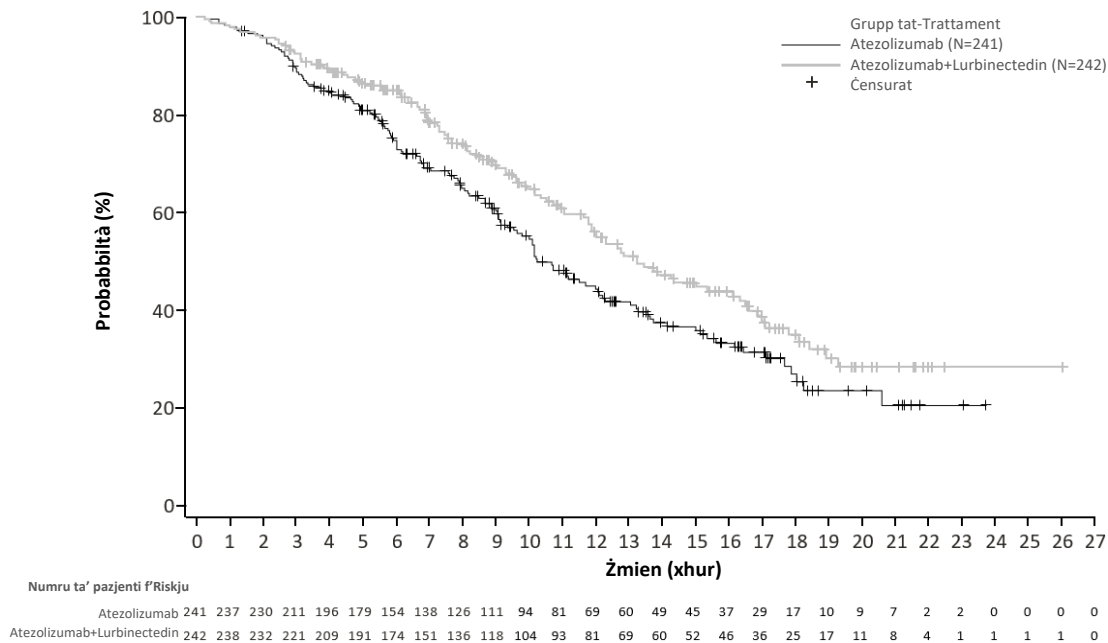
Total ta' 483 pazjent intgħażlu b'mod każwali: 242 għall-grupp ta' ZEPZELCA ma' atezolizumab u 241 għall-grupp ta' atezolizumab. L-età medjana kienet ta' 66 sena (firxa minn 35 sa 85 sena, li hija 13%  $\geq 75$  sena). Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu Bojod (81.6%); 12.8% kienu Asjatiċi, 6.6% kienu Ispaniċi u < 1% kienu Suwed jew Afro-Amerikani. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu rġiel (62.5%) u 97.5% kienu jpejpu jew kienu jpejpu qabel. L-istatus tal-prestazzjoni tal-ECOG fil-linja bażi kien 0 (42.9%) jew 1 (57.1%).

Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati fit-Tabella 5 u l-Figuri 1 u 2.

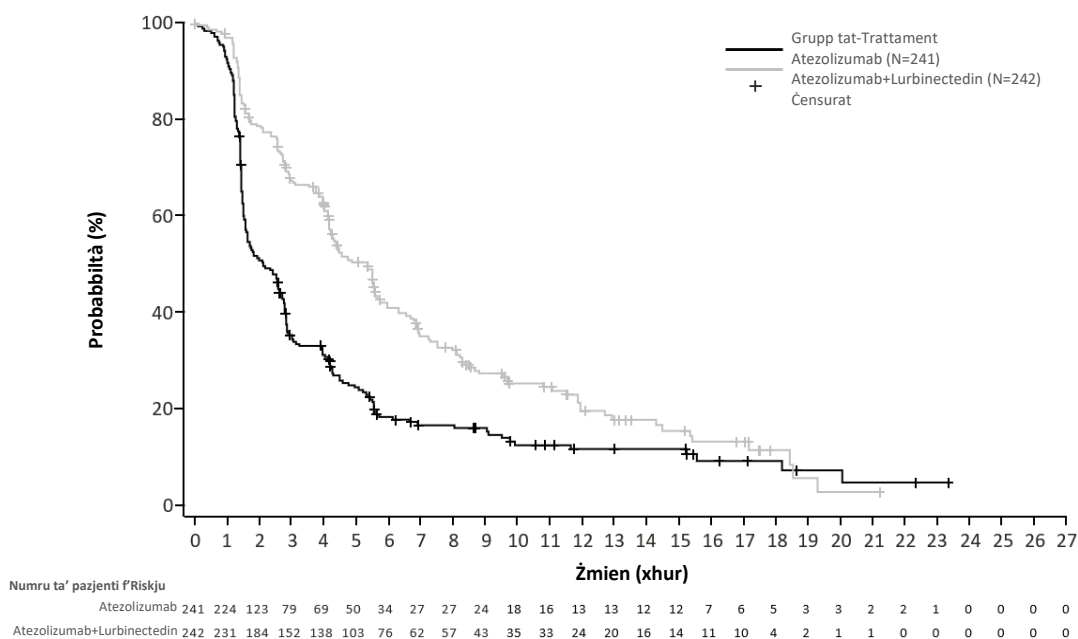
**Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja minn IMforte**

	<b>lurbinededin ma' atezolizumab N=242</b>	<b>atezolizumab N=241</b>
<b>Sopravivenza Totali<sup>1</sup></b>		
Imwiet (%)	113 (46.7%)	136 (56.4%)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	13.2 (11.9, 16.4)	10.6 (9.5, 12.2)
Proporzjon ta' periklu <sup>2</sup> (CI ta' 95%) Valur-p <sup>3,6</sup>	0.73 (0.57, 0.95) 0.0174	
<b>Sopravivenza Mingħajr Progressjoni<sup>1,4,5</sup></b>		
Numru ta' avvenimenti (%)	174 (71.9%)	202 (83.8%)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	5.4 (4.2, 5.8)	2.1 (1.6, 2.7)
Proporzjon ta' periklu <sup>2</sup> (CI ta' 95%) Valur-p <sup>3,7</sup>	0.54 (0.43, 0.67) < 0.0001	
<i>Data tal-gheluq: 29 ta' Lulju 2024</i>		
<sup>1</sup> Imkejla mill-hin tal-għażla b'mod każwali		
<sup>2</sup> Stratifikat skont l-istatus tal-prestazzjoni tal-ECOG, il-livell ta' LDH, il-preżenza ta' metastasi fil-fwied u l-ghoti preċedenti ta' irradjazzjoni kranjali profilattika		
<sup>3</sup> Ibbażat fuq it-test log-rank stratifikat		
<sup>4</sup> Kif determinata mill-IRF		
<sup>5</sup> Skont RECIST v1.1		
<sup>6</sup> Imqabbel mal-alfa allokata ta' 0.0313 (żewġ naħat) għal din l-analiżi interim tal-OS		
<sup>7</sup> Imqabbel mal-alfa allokata ta' 0.001 (żewġ naħat) għal din l-analiżi finali tal-PFS		
CI=intervall ta' kunfidenza		

**Figura 1: Plott Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali f'IMforte**



**Figura 2: Plott Kaplan-Meier tas-sopravivenza minghajr progressjoni vvalutata mill-IRF f'IMforte**



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-rizultati tal-istudji b'ZEPZELCA f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' SCLC (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Wara doża ta' 3.2 mg/m<sup>2</sup> ta' lurbinectedin mogħtija bħala infużjoni ġol-vini ta' siegħa, il-medji ġeometriċi tas-C<sub>max</sub> totali fil-plażma u l-AUC<sub>∞</sub>, kienu 107 µg/L u 551 µg\*siegħa/L, rispettivament. Ma ġiet osservata l-ebda akkumulazzjoni ta' lurbinectedin fil-plażma wara l-ġhoti ripetut ta' kull 21 jum.

### Distribuzzjoni

Il-volum tipiku ta' distribuzzjoni ta' lurbinectedin fi stat fiss huwa ta' 504 L. L-irbit mal-proteini tal-plażma huwa ta' madwar 99%, kemm mal-albumina kif ukoll mal-α-1-acid glycoprotein, bi proporzjon ikkalkulat ta' tqassim fid-demm għall-plażma ta' 0.68.

### Bijotrasformazzjoni

#### Studji in vitro

Studji *in vitro* b'mikrosomi u supersomi tal-fwied uman jindikaw li CYP3A4 huwa l-enzima CYP ewlenija responsabbli għall-metaboliżmu epatiku ta' lurbinectedin.

*Enzimi taċ-Ċitokromu P450 (CYP):* Lurbinectedin mhuwiex inibitur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, jew CYP3A4. Lurbinectedin mhuwiex induttur ta' CYP1A2 jew CYP3A4. Il-potenzjal ta' lurbinectedin li jinduċi lil CYP2B6 mhux magħruf.

*Sistemi ta' Trasportaturi:* Lurbinectedin huwa substrat ta' MDR1 (P-gp), iżda mhux substrat ta' OATB1P1, OATP1B3, OCT1 jew MATE1. *In vitro*, lurbinectedin wera potenzjal ta' inibizzjoni lejn MDR1, OATP1B1, OATP1B3, u OCT1 iżda dawn is-sejbiet mhumiex ikkunsidrati klinikament rilevanti. Lurbinectedin mhuwiex inibitur ta' BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3, jew OCT2.

### Eliminazzjoni

Il-half-life terminali ta' lurbinectedin hija ta' 51 siegħa. It-tneħħija totali ta' lurbinectedin mill-plażma hija ta' 11 L/siegħa.

Ir-rota ewlenija tal-eliminazzjoni ta' radjuattività relatata ma' lurbinectedin kienet permezz tal-ippurgar (89% tad-doża), u nstabu ammonti żgħar biss ta' lurbinectedin mhux mibdul fl-ippurgar (< 0.2% tad-doża). L-eliminazzjoni fl-awrina kienet ir-rota minuri (6% tad-doża), prinċipalment bħala kompost mhux mibdul (1% tad-doża) u metabolit wieħed (sa 1% tad-doża).

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika ta' lurbinectedin hija lineari fil-firxa tad-doża ta' 0.02-6.9 mg/m<sup>2</sup>.

### Popolazzjonijiet speċjali

Analizijiet farmakokinetiċi ta' popolazzjoni wrew li l-piż (firxa: 39-154 kg), l-età (firxa: 18-85 sena), u s-sess m'għandhomx influwenza klinikament sinifikanti fuq l-esponiment sistemiku ta' lurbinectedin.

### Indeboliment tal-fwied

Twettaq studju ddedikat biex jevalwa l-influenza ta' gradi varji ta' indeboliment tal-fwied (hepatic impairment, HI) fuq lurbinededin f'pazjenti b'tumuri solidi avvanzati. Il-pazjenti ġew ikklassifikati skont il-klassifikazzjoni tal-Grupp ta' Hidma dwar id-Disfunzjoni tal-Organi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group, NCI-ODWG) bħala li kellhom funzjoni normali tal-fwied jew HI ħafifa (bilirubina totali  $\leq$  ULN u AST  $>$  ULN, jew bilirubina totali  $> 1$  sa  $\leq 1.5 \times$  ULN u AST = kwalunkwe), moderata (bilirubina totali  $> 1.5$  sa  $\leq 3 \times$  ULN u AST = kwalunkwe), jew severa (bilirubina totali  $> 3 \times$  ULN). Pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali u HI ħafif rċevew lurbinededin f'doża ta' 3.2 mg/m<sup>2</sup> u l-pazjenti b'HI moderat u sever rċevew lurbinededin f'doża ta' 1.6 mg/m<sup>2</sup>. Ma ġewx osservati differenzi statistikament sinifikanti fil-farmakokinetika totali ta' lurbinededin fost il-koorti. Proporzjon statistikament sinifikanti oġhla tal-metabolit/prodott ġenitur (metabolite/parent ratio, MPR) tal-AUC tal-M1 normalizzat għad-doża ġie osservat f'pazjenti b'HI sever (proporzjon: 5.95, CI ta' 90%: 2.54–13.98) u HI moderat (proporzjon: 8.65, CI ta' 90%: 3.94–19.01) meta mqabbla ma' pazjenti b'HI ħafif. Ma ġewx osservati differenzi statistikament sinifikanti fil-M4 MPR skont il-gruppi tal-HI.

Abbażi tal-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma ġiet osservata l-ebda differenza farmakokinetika apparenti fil-125 pazjent b'HI ħafif li rċevew lurbinededin 3.2 mg/m<sup>2</sup> kull 21 jum meta mqabbla ma' 625 pazjent b'funzjoni normali tal-fwied.

### Indeboliment tal-kliewi

Ma sarux studji ddedikati ta' lurbinededin f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni, ma ġiet osservata l-ebda differenza farmakokinetika apparenti f'165 pazjent b'indeboliment tal-kliewi ħafif (CrCL ta' 60-89 mL/min), 73 pazjent b'indeboliment tal-kliewi moderat (CrCL ta' 30-59 mL/min), u pazjent wieħed b'indeboliment tal-kliewi sever (CrCL ta' 26 mL/min) li rċevew lurbinededin 3.2 mg/m<sup>2</sup> kull 21 jum meta mqabbla ma' 166 pazjent b'funzjoni tal-kliewi normali. Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' lurbinededin f'pazjenti b'CrCL  $<$  30 mL/min jew pazjenti fuq dijaliżi mhumiex magħrufa.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

### Tossikoloġija

Il-mira primarja għat-tossicità identifikata fi speċi mhux kliniċi (firien, klieb u NHP) kienet ikkaratterizzata minn atrofiya severa, reversibbli u mhux kumulattiva tal-mudullun, li kienet assoċjata ma' lewkopenija relatata mad-doża, kif ukoll tromboċitopenija u anemija. Barra minn hekk, annimali ttrattati b'lurbinededin esperjenzaw anormalitajiet fil-fwied (diversi żoni skuri jew fwied minfuħ, żieda fil-markaturi tal-funzjoni tal-fwied, ħsara fil-kanal tal-bili b'nekrozi u/jew edema, u deġenerazzjoni/apoptozi epatoċellulari u ipertrofiya epatoċitika periportali). Sejbiet addizzjonali nstabu fil-passaġġ gastrointestinali (atrofiya mukosali), fil-kliewi (deġenerazzjoni tubulari kortikali u vakwolazzjoni), fil-qalb (deġenerazzjoni mijokardijaka fokali, ħafifa sa moderata u/jew nekrozi) u fis-sit tal-injezzjoni (reazzjonijiet infjammatorji perivaskulari/vaskulari). Ġie nnutat irkupru sħiħ, wara t-twaqqif tad-dożaġġ, għall-maġġoranza ta' dawn il-bidliet.

### Effett tossiku fuq il-ġeni

Riżultati pożittivi ta' effett tossiku fuq il-ġeni nkisbu *in vitro* f'linji ta' ċelluli tal-mammiferi li wrew tossicità relatata mad-doża fil-koncentrazzjonijiet kollha ttestjati (firxa minn 48 sa 0.188 ng/mL). Sejbiet pożittivi ta' effett tossiku fuq il-ġeni huma mistennija għal lurbinededin bħala aġent antineoplastiku li jinteraġixxi mad-DNA (ara sezzjoni 4.6).

### Potenzjal karċinoġeniku

Ma sar l-ebda ittestjar fuq ir-riskju ta' kanċer ta' lurbinededin.

## Riproduzzjoni u żvilupp

Lurbinectedin ikkaġuna tossiċità materna fil-livell ta' MTD ta' doża waħda ta' 0.6 mg/m<sup>2</sup> mogħti f' Jum 10 waral-koitum u tossiċità severa għall-embrijuni, li wasslet għal letalità ta' 100% tal-embrijuni (ara sezzjoni 4.4 u 4.6).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sucrose  
Lactic acid  
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet daww imsemmija f' sezzjoni 6.6.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

#### Kunnett mhux miftuħ

*ZEPZELCA 2 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni*

18-il xahar

*ZEPZELCA 4 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni*

5 snin

#### Soluzzjoni rikostitwita u dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f' temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew 25 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-hinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f' temperatura ta' 2 °C sa 8 °C sakemm ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma tkunx saret f' kundizzjonijiet asemiċi kkontrollati u vvalidati. Jekk ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni tkun saret f' kundizzjonijiet asemiċi kkontrollati u vvalidati, il-prodott ippreparat lest biex jingħata jista' jinħażen sa 24 siegħa f' temperatura ta' +2 °C sa +8 °C jew +25 °C.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi frigġ (2 °C - 8 °C).

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

### ZEPZELCA 2 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett ta' 20 mL (hġieg trasparenti tat-tip 1) b'tapp (gomma butyl) u sigill estern ta' kulur abjad (aluminju), li fih 2 mg lurbinededin.

Id-daqs tal-pakkett huwa ta' kunjett 1.

### ZEPZELCA 4 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett ta' 30 mL (hġieg trasparenti tat-tip 1) b'tapp (gomma butyl) u sigill estern ta' kulur blu (aluminju), li fih 4 mg lurbinededin.

Id-daqs tal-pakkett huwa ta' kunjett 1.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Għandhom jiġu segwiti l-proċeduri xierqa għall-immaniġġar u r-rimi xieraq ta' prodotti mediċinali ċitotossici. Għandek tkun irċevejt taħriġ dwar it-tekniki korretti biex tirrikostitwixxi u tiddilwixxi lil ZEPZELCA u waqt ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni għandek tilbes hwejjeġ protettivi inklużi maskra, nuċċalijiet protettivi u ingwanti. Kuntatt aċċidentali mal-ġilda, l-għajnejn jew il-membrani mukużi għandu jiġi ttrattat minnufih b'ammonti kbar ta' ilma. M'għandekx taħdem b'din il-mediċina jekk inti tqila.

Ipprepara s-soluzzjoni għall-infużjoni billi tuża teknika asettika kif ġej:

- Injetta 8 mL (għal qawwa ta' 4 mg) jew 4 mL (għal qawwa ta' 2 mg) ta' ilma għall-injezzjonijiet fil-kunjett, u b'hekk tikseb soluzzjoni li fiha 0.5 mg/mL lurbinededin. Hawwad il-kunjett sakemm jinhall kompletament. Is-soluzzjoni rikostitwita hija soluzzjoni ċara, bla kulur għal kemxejn safra u hija hielsa minn frak viżibbli. Spezzjona s-soluzzjoni viżwalment għal xi frak u tibdil fil-kulur.
- Ikkalkula l-volum mehtieg tas-soluzzjoni rikostitwita kif ġej:  
$$\text{Volum (mL)} = \frac{\text{Erja tas-Superfiċje tal-Ġisem (m}^2\text{)} \times \text{Doża Individwali (mg/m}^2\text{)}}{0.5 \text{ mg/mL}}$$
- Għall-għoti permezz ta' linja ġo vina ċentrali, iġbed l-ammont korrett ta' soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett u židu ma' kontenitur tal-infużjoni li jkun fih mill-inqas 100 mL ta' dilwent ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni jew glucose 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-infużjoni.
- Għall-għoti permezz ta' linja ġo vina periferali, iġbed l-ammont korrett ta' soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett u židu ma' kontenitur tal-infużjoni li jkun fih mill-inqas 250 mL ta' dilwent ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni jew glucose 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-infużjoni.

Il-materjali li ġejjin huma kompatibbli mas-soluzzjoni dilwita ta' ZEPZELCA:

- Kontenituri tal-polyolefin (polyethylene, polypropylene u taħlitiet).
- Settijiet tal-infużjoni tal-PVC (li ma fihomx DEHP), tal-polyurethane u tal-polyolefin (polyethylene, polypropylene u polybutadiene).
- Filtri in-line tal-polyether sulfone b'daqs tal-pori ta' 0.22 mikron.
- Sistemi ta' aċċess venuż impjantabbli b'portijiet tat-titanju u tar-reżina tal-plastik u b'kateters għal ġol-vini tal-polyurethane jew tas-silikon.

ZEPZELCA jista' jingħata b'filtru in-line jew mingħajru.

Linji tal-infużjoni li fihom filtri tal-membrana tan-najlon m'għandhomx jintużaw meta s-soluzzjoni rikostitwita ta' ZEPZELCA tiġi dilwita b'soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għall-infużjoni.

Lurbinectedin huwa prodott mediċinali ċitotossiku. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA TAL-KARTUN ZEPZELCA 2 mg**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ZEPZELCA 2 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni lurbinededin

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett ta' trab fih 2 mg ta' lurbinededin.  
Kull mL ta' soluzzjoni rikostitwita fih 0.5 mg ta' lurbinededin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: sucrose, lactic acid u sodium hydroxide

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni kunjett 1

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu għal ġol-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni ulterjuri.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku: immaniġġja b'kawtela.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna għas-soluzzjonijiet rikostitwiti u dilwiti, ara l-fuljett ta' tagħrif.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

EU/1/26/2032/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR ELWENIN**

**KUNJETT ZEPZELCA 2 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

ZEPZELCA 2 mg trab għal konċentrat  
lurbinededin  
Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot:

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

**6. OHRAJN**

Ċitotossiku  
PharmaMar, S.A. (logo)

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA TAL-KARTUN ZEPZELCA 4 mg**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ZEPZELCA 4 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni lurbinededin

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett ta' trab fih 4 mg ta' lurbinededin.  
Kull mL ta' soluzzjoni rikostitwita fih 0.5 mg ta' lurbinededin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: sucrose, lactic acid u sodium hydroxide

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni kunjett 1

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu għal ġol-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni ulterjuri.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku: immaniġġja b'kawtela.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna għas-soluzzjonijiet rikostitwiti u dilwiti, ara l-fuljett ta' tagħrif.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

EU/1/26/2032/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**KUNJETT ZEPZELCA 4 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

ZEPZELCA 4 mg trab għal konċentrat  
lurbinededin  
Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot:

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

**6. OHRAJN**

Ċitotossiku  
PharmaMar, S.A. (logo)

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### ZEPZELCA 2 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ZEPZELCA 4 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni lurbinectedin

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu ZEPZELCA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża ZEPZELCA
3. Kif tuża ZEPZELCA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen ZEPZELCA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu ZEPZELCA u għalxiex jintuża

ZEPZELCA huwa mediċina tal-kanċer li fiha s-sustanza attiva lurbinectedin.

ZEPZELCA jintuża fl-adulti għat-trattament ta' tip ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli żgħar (SCLC, *small cell lung cancer*) li jkun infirex fil-pulmun jew f'partijiet oħra tal-ġisem (SCLC ta' stadju estensiv). Jintuża flimkien ma' atezolizumab bħala trattament ta' manteniment f'adulti li l-kanċer tagħhom ma jkunx ipprograssa wara t-trattament b'atezolizumab, b'carboplatin u b'etoposide (mediċini oħra kontra l-kanċer).

Is-sustanza attiva f'ZEPZELCA, lurbinectedin, taħdem billi teħel mal-materjal ġenetiku (DNA) fiċ-ċelluli tal-kanċer. Dan jagħmel ħsara lid-DNA u jinterferixxi mat-tkabbir u l-multiplikazzjoni taċ-ċelluli, li jwassal biex iċ-ċelluli tal-kanċer imutu. Tnaqqas ukoll l-attività ta' ċerti ċelluli immunitarji li jgħinu lit-tumuri jikbru.

Zepzelca jista' jingħata flimkien ma' mediċina oħra ta' kontra l-kanċer. Huwa importanti li taqra wkoll il-fuljetti ta' taghrif tal-mediċina l-oħra ta' kontra l-kanċer li jista' jkun li tkun qed tirċievi. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib tiegħek.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża ZEPZELCA

##### Tużax ZEPZELCA

- jekk inti allergiku għal lurbinectedin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tredda'.

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellew lit-tabib tiegħek qabel tuża ZEPZELCA jekk għandek problemi tal-fwied.

Jekk ikollok xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek qabel tinghata ZEPZELCA.

#### *Għadd baxx ta' ċelluli tad-demm*

ZEPZELCA jista' jikkawża majelosoppressjoni (kundizzjoni li biha l-mudullun ma jkunx jista' jagħmel biżżejjed ċelluli tad-demm) severa u ta' theddida għall-ħajja. Dan jista' jwassal għal newtopenija bid-deni (tnaqqis fin-newtrofili, ċelluli bojod tad-demm li jiġġieldu kontra l-infezzjonijiet, bid-deni) u għal tnaqqis fil-plejtlits fid-demm, komponenti li jgħinu lid-demm jagħqad. It-tabib tiegħek ser jagħmillek testijiet tad-demm biex jiċċekkja l-għadd tad-demm tiegħek qabel tibda t-trattament b'ZEPZELCA u qabel kull ċiklu tat-trattament.

Għid lill-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek jekk tiżviluppa sinjali ta' infezzjoni bħal:

- deni,
- tertir ta' bard,
- għeja,
- uġiġh fil-ġisem,
- sogħla;

jew sinjali ta' plejtlits baxxi fid-demm bħal:

- tbengil,
- ħruġ ta' demm mill-ħanek jew mill-immieher,
- demm fl-awrina jew fl-ippurgar,
- qatgħat li minnhom johroġ id-demm għal hin twil.

#### *Problemi fil-fwied*

ZEPZELCA jista' jikkawża żieda fl-enzimi fil-fwied li jista' jkun sinjal ta' problemi fil-fwied. It-tabib tiegħek se jagħmillek xi testijiet tad-demm biex jiċċekkja kif qed jaħdem il-fwied tiegħek qabel u waqt it-trattament b'ZEPZELCA.

#### *Problemi muskolari severi (rabdomijolizi)*

ZEPZELCA jista' jikkawża ħsara lill-muskolu tiegħek li jżid il-livell ta' enzima fid-demm tiegħek imsejha creatine phosphokinase (CPK). Għandek tfittex attenzjoni medika immedjatament jekk tesperjenza wġiġh jew dgħufija severa fil-muskoli. It-tabib tiegħek se jagħmillek test tad-demm biex jiċċekkja l-livelli ta' din l-enzima regolarment qabel tibda t-trattament b'ZEPZELCA u minn żmien għal żmien.

#### *L-infużjoni tnixxi mill-vina tiegħek (ekstravażazzjoni)*

Għandek tfittex attenzjoni medika immedjatament jekk tinnota li l-infużjoni ta' ZEPZELCA qed tnixxi mill-vina tiegħek waqt li tkun qed tinghataha, jew jekk tinnota xi ħmura, nefha, ħakk jew skumdità fis-sit tal-injezzjoni fi kwalunkwe mument. Tista' twassal għal ħsara u l-mewt taċ-ċelluli tat-tessut tiegħek madwar is-sit tal-injezzjoni (nekrozi tat-tessut, ara wkoll sezzjoni 4) li tista' tkun teħtieġ kirurġija.

#### *Sindrome ta' Lisi tat-Tumur*

ZEPZELCA jista' jikkawża liċ-ċelluli tal-kanċer biex jitkissru malajr wisq. Meta jitkissru ħafna ċelluli f'daqqa, dawn jirrilaxxaw sustanzi fid-demm li jistgħu jfixxlu l-bilanċ normali tal-ġisem. Dan jista' jagħmel ħsara lill-kliwi u jista' jikkawża problema ta' theddida għall-ħajja bħal ritmi ta' taħbit tal-qalb anormali u aċċessjonijiet.

#### **Tfal u adolexxenti**

Tagħtix din il-medicina lil tfal u adolexxenti bejn l-etajiet ta' 0 u 18-il sena għax m'hemm l-ebda użu rilevanti ta' ZEPZELCA fit-trattament ta' SCLC f'din il-popolazzjoni.

#### **Mediċini oħra u ZEPZELCA**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, li jinkludu mediċini li tixtrihom mingħajr ir-riċetta tat-tabib, u mediċini erbali.

Il-medicini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' ZEPZELCA billi jnaqqsu l-livell ta' ZEPZELCA f'gismek:

- phenytoin, phenobarbital jew carbamazepine (għall-aċċessjonijiet);
- rifampicin, rifapentine u rifabutin (għat-tuberkulozi);
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*, preparazzjoni erbali użata għad-depressjoni u burdata ta' dwejjjaq).

Il-medicini li ġejjin jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji b'ZEPZELCA peress li jżidu l-livell ta' ZEPZELCA f'gismek:

- ketoconazole, itraconazole, posaconazole, fluconazole jew voriconazole (għal infezzjonijiet ikkawżati minn fungus);
- clarithromycin, erythromycin, telithromycin, ciprofloxacin (għal infezzjonijiet ikkawżati minn batterju);
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir, boceprevir, telaprevir (għall-infezzjoni tal-HIV);
- aprepitant (medicina użata biex jiġi evitat id-dardir u r-rimettar);
- ciclosporin (medicina użata biex tinibixxi s-sistema difensiva tal-gisem);
- verapamil, diltiazem (għall-pressjoni għolja);
- fluvoxamine (medicina użata għat-trattament tad-dipressjoni).

L-użu ta' kwalunkwe minn dawn il-medicini flimkien ma' ZEPZELCA għandu jiġi evitat, jekk possibbli.

### **Tqala, treddigh u fertilità**

ZEPZELCA m'għandux jintuża waqt it-tqala.

Dan minhabba li studji fl-animali wrew li ZEPZELCA jista' jikkawża ħsara lit-tarbija fil-guf. Jekk inti tqila jew qed treda, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Għandek twaqqaf it-treddigh qabel tibda t-trattament tiegħek b'ZEPZELCA u m'għandekx terġa' tibda t-treddigh sakemm it-tabib tiegħek ma jkunx ikkonferma li huwa sigur li tagħmel dan. Dan għaliex mhux magħruf jekk ZEPZELCA jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Għalhekk riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż.

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, se jkollok tagħmel test tat-tqala qabel tibda t-trattament b'ZEPZELCA.

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva (kontroll tat-twelid) waqt it-trattament b'ZEPZELCA u sa 7 xhur wara l-aħħar doża tiegħek.

Jekk inti raġel b'sieħba mara li tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'ZEPZELCA u sa 4 xhur wara l-aħħar doża tiegħek.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek dwar il-metodi adegwati ta' kontraċezzjoni għalik u għas-sieħba tiegħek.

ZEPZELCA jista' jaffettwa l-abbiltà tiegħek li jkollok tarbija għax jista' jagħmel ħsara liċ-ċelluli (ċitotossiku) u jista' jikkawża tibdil fil-materjal ġenetiku (mutageniku). Kellem lit-tabib tiegħek għal parir dwar għażliet biex tippreserva l-bajd jew l-isperma qabel ma tuża ZEPZELCA.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Matul it-trattament tiegħek b'ZEPZELCA tista' tesperjenza għeja, sturdament, vertigo u dardir. M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk tkun qed tesperjenza xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji.

### **ZEPZELCA fih is-sodium**

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

### **3. Kif tuża ZEPZELCA**

It-trattament b'ZEPZELCA għandu jinbada u jingħata taht superviżjoni fi sptar jew klinika minn professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-użu tal-medicini kontra l-kanċer.

Id-doża ta' ZEPZELCA hija bbażata fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek, li tiġi kkalkulata bit-tul u l-piż tiegħek. Id-doża rakkomandata hija ta' 3.2 mg/m<sup>2</sup> tas-superfiċje tal-ġisem.

ZEPZELCA jingħata bħala infużjoni (drip) ġo vina fuq perjodu ta' siegħa. Biex jitnaqqas ir-riskju ta' tnixxija tal-infużjoni mill-vina tiegħek (ekstravażazzjoni) u ta' infjammazzjoni tal-vini li tikkawża embolu tad-demem (tromboflebite), din il-medicina għandha tingħata permezz ta' pajp fil-vina ċentrali (tubu rqiq flessibbli mqiegħed ġo vina kbira, normalment fis-sider jew fl-għonq, li jagħmilha possibbli li l-medicini jingħataw direttament fil-fluss tad-demem).

Jingħata darba kull 21 jum. Qabel kull doża t-tabib tiegħek se jittestja bir-reqqa l-għadd ta' ċelluli fid-demem tiegħek, il-funzjoni tal-fwied u tal-kliewi, u l-livelli tal-ħadid, u skont ir-riżultati ta' dawn it-testijiet it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda dewmien fid-doża biex jiżgura li tirċievi l-aktar doża xierqa ta' din il-medicina. It-trattament jista' jkompli sakemm il-kanċer tal-pazjent jipprograssa jew sakemm jesperjenza effetti sekondarji serji.

ZEPZELCA għandu jingħata wara atezolizumab meta ż-żewġ medicini jingħataw fl-istess jum.

Jekk tiżviluppa effetti sekondarji serji, it-trattament jista' jitwaqqaf temporanjament jew għalkollox.

Int ser tingħata medicina oħra bħal kortikosteroidi u antagonist ta' serotonin qabel it-trattament b'ZEPZELCA biex tevita li tħossok ma tiflaħx (dardir) u li tirremetti. Jekk ikun hemm bżonn, it-trattament b'dawn il-medicini jista' jtkompla wara t-trattament b'ZEPZELCA.

Inti ser tingħata medicina oħra bħal waħda bil-fattur li jstimula l-kolonji tal-granuloċiti (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) wara t-trattament b'ZEPZELCA biex tipprevjeni d-deni assoċjat ma' numru aktar baxx min-normal ta' ċelluli bojod tad-demem (newtropenija).

#### **Jekk tieqaf tirċievi ZEPZELCA**

Twaqqafx it-trattament b'din il-medicina sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. Dan minhabba li jekk twaqqaf it-trattament tiegħek tista' twaqqaf l-effett tal-medicina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk m'intix ċert x'inhuma l-effetti sekondarji ta' hawn isfel, staqsi lit-tabib tiegħek biex jispegjahomlok f'aktar dettall.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tiżviluppa xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

*Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):*

- diffikultà biex tiehu n-nifs (dispnea).

*Komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):*

- livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demmm bid-deni minhabba infezzjoni (newtropenija bid-deni).
- tnixxija tal-infużjoni mill-vina tiegħek (estravażjoni) waqt li tkun qed tingħata l-medicina, li tikkawża ħmura, nefħa, ħakk u skumdità fis-sit tal-infużjoni.

Jista' jikkawża ħsara u l-mewt tat-tessut madwar is-sit tal-injezzjoni (nekrozi tat-tessut), li tista' tkun teħtieg kirurġija. Xi wħud mis-sintomi jew sinjali ta' estravażjoni jistgħu ma jkunux viżibbli qabel diversi sigħat wara li tkun seħħet. Jista' jkun hemm nuffati, tqaxxir u skurar tal-gilda fuq is-sit. Huwa possibbli li jgħaddu ftit jiem qabel ma l-ħsara sħiħa fit-tessut tkun viżibbli.

- infezzjoni tal-pulmun (pulmonite) u sogħla.

*Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):*

- avvelenament tad-demmm (sepsis).

*Il-frekwenza mhix magħrufa (ma tistax tiġi stmatamid-data disponibbli):*

- tkissir tal-muskoli li spiss iwassal għal ħsara fil-kliewi (rabdomijolizi).
- qerda rapida u massiva ta' ċelluli tal-kanċer, li tirrilaxxa sustanzi fid-demmm li jistgħu jfixxlu l-bilanċ normali tal-ġisem. Dan jista' jagħmel ħsara lill-kliewi u jista' jikkawża problema ta' theddida għall-ħajja bħal ritmi ta' taħbit tal-qalb anormali u aċċessjonijiet (sindrome ta' lisi tat-tumur).

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi effetti sekondarji oħra minn dawn li ġejjin:

*Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):*

- gheja,
- livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm, li jistgħu jikkawżaw gheja u gilda pallida (anemija),
- livelli baxxi ta' plejtlits fid-demmm li jistgħu jwasslu għal ħruġ ta' demmm u tbengil (tromboċitopenija),
- livelli baxxi ta' newtrofili, tip ta' ċellula bajda fid-demmm li tiġġieled l-infezzjoni (newtropenija),
- livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demmm (lewkoċiti),
- tħossok ma tiflaħx (dardir),
- rimettar,
- dijarea,
- stitikezza,
- tnaqqis fl-aptit,
- uġiġħ fil-muskoli u fl-għadam (uġiġħ muskolu-skeletriku).

*Komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):*

- livelli għoljin fid-demmm ta' kreatinina, sinjal ta' problemi fil-kliewi,
- zieda fil-livelli fid-demmm ta' enzimi tal-fwied (transaminases u gamma-glutamyl transferase), li tindika problemi bil-funzjoni tal-fwied,
- zieda fil-livelli tal-creatine phosphokinase fid-demmm,
- infezzjoni fil-partijiet tal-ġisem li jiġbru u jgħaddu l-awrina (infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina),
- livelli baxxi tal-ormon tat-tirojde (ipotiroidiżmu) li jistgħu jikkawżaw gheja, zieda fil-piż, u bidliet fil-gilda u fix-xagħar,
- uġiġħ fil-ġogi (artralġja),

- ħsara fin-nervituri f' dirghajk u f' riglejck li tikkawża wġiġh jew tnevmim, ħruq u tingiż (newropatija periferali),
- livelli baxxi ta' tip ta' ċellula bajda tad-demmm imsejha limfoċiti (limfopenija),
- livelli baxxi ta' manjeżju fid-demmm (ipomanjesimja),
- livelli baxxi ta' kalċju fid-demmm (ipokalċimija),
- uġiġh ta' żaqq (addominali),
- uġiġh ta' ras,
- infjammazzjoni ta' vina (flebite),
- infjammazzjoni ta' vini li tikkawża l-formazzjoni ta' embolu tad-demmm u timblokka wahda mill-vini tiegħek, li twassal għal ħmura, nefha u wġiġh fiż-żona affettwata (tromboflebite),
- deni (piressija),
- nefha minħabba ż-żamma ta' fluwidu (edema),
- nefha periferali,
- raxx,
- ħakk (pruritus),
- infezzjoni,
- infezzjoni tal-ġilda,
- disturb tat-togħma (diżġewżja),
- uġiġh jew ħruq fl-istonku, nefha, tifwiq eċċessiv jew dardir (dispepsja),
- infjammazzjoni tal-kisja tal-ħalq (stomatite),
- sogħla jew sogħla produttiva,
- infjammazzjoni fil-pulmun li tikkawża qtugh ta' nifs u sogħla (pnewmonite),
- infjammazzjoni tal-mukoża, u
- tnaqqis fil-piż.

*Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)*

- livelli baxxi tat-tipi kollha ta' ċelluli tad-demmm (panċitopenija).

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen ZEPZELCA**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-*data* ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara JIS. Id-*data* ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigg (2 °C – 8 °C).

Informazzjoni dwar il-ħażna tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u dilwiti hija inkluża fis-sezzjoni għall-professionisti tal-kura tas-saħħa.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi frak viżibbli wara r-rikostituzzjoni jew id-dilwizzjoni tal-medicina.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu r-rekwiziti lokali għall-medicini ċitotossiċi.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih ZEPZELCA

ZEPZELCA 2 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

- Is-sustanza attiva hi lurbinededin. Kull kunjett fih 2 mg ta' lurbinededin.
- L-eċċipjenti l-oħra huma sucrose, lactic acid u sodium hydroxide (ara sezzjoni 2).

ZEPZELCA 4 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

- Is-sustanza attiva hi lurbinededin. Kull kunjett fih 4 mg ta' lurbinededin.
- L-eċċipjenti l-oħra huma sucrose, lactic acid u sodium hydroxide (ara sezzjoni 2).

### Kif jidher ZEPZELCA u l-kontenut tal-pakkett

ZEPZELCA huwa trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

ZEPZELCA 2 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

It-trab għandu kulur abjad għal abjad maħmuġ u jiġi f'kunjett tal-ħġieġ ta' 20 mL b'sigill estern tal-aluminju ta' kulur abjad.

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

ZEPZELCA 4 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

It-trab għandu kulur abjad sa abjad maħmuġ u jiġi f'kunjett tal-ħġieġ ta' 30 mL b'sigill estern tal-aluminju ta' kulur blu.

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Pharma Mar, S.A.

Avda. de los Reyes 1

Polígono Industrial La Mina

28770 Colmenar Viejo (Madrid)

Spanja

Tel: +34 91 846 60 00

Fax: +34 91 846 60 01

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f' <{XX/SSSS}>.**

### Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

-----  
It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

### Istruzzjonijiet għall-użu, il-preparazzjoni, l-immaniġġjar u rimi

Għandhom jiġu segwiti l-proċeduri xierqa għall-immaniġġjar u r-rimi xieraq ta' medicini ċitotossici.

Għandek tkun irċevejt taħriġ dwar it-tekniki korretti biex tirrikostitwixxi u tiddilwixxi lil ZEPZELCA u waqt ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni għandek tilbes hwejjeġ protettivi inklużi maskra, nuċċalijiet protettivi u ingwanti. Kuntatt aċċidentali mal-ġilda, l-għajnejn jew il-membrani mukużi għandu jiġi ttrattat minnufih b'ammonti kbar ta' ilma. M'għandekx taħdem b'din il-medicina jekk inti tqila.

## Preparazzjoni għall-infużjoni ġol-vini

ZEPZELCA irid jiġi rikostitwit u mbagħad dilwit ulterjorament qabel l-infużjoni (ara wkoll sezzjoni 3). Għandhom jintużaw tekniki aseptiċi xierqa.

ZEPZELCA m'għandux jingħata bħala tahlita ma' mediċini oħra fl-istess infużjoni apparti mid-dilwent. Ma għewx osservati inkompatibilitajiet bejn ZEPZELCA u kontenituri tal-polyolefin (polyethylene, polypropylene u tahlitiet), PVC (li ma fihx DEHP), settijiet tal-infużjoni tal-polyurethane u tal-polyolefin (polyethylene, polypropylene and polybutadiene), filtri in-line tal-polyethersulfone b'daqsiġiet tal-pori ta' 0.22 mikron, u sistemi ta' aċċess venuż impjantabbli b'portijiet tat-titanju u tar-reżina tal-plastik u b'kateters għal ġol-vini tal-polyurethane jew tas-silikon.

Linji tal-infużjoni li fihom filtri tal-membrana tan-najlon m'għandhomx jintużaw meta s-soluzzjoni rikostitwita ta' ZEPZELCA tiġi dilwita b'soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għall-infużjoni.

### *Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni*

Injetta 8 mL (għal qawwa ta' 4 mg) jew 4 mL (għal qawwa ta' 2 mg) ta' ilma għall-injezzjonijiet fil-kunjett.

Tintuża siringa biex jiġi injettat l-ammont korrett ta' ilma għall-injezzjonijiet fil-kunjett. Hawwad il-kunjett sakemm jinħall kompletament. Is-soluzzjoni rikostitwita tirriżulta f'soluzzjoni ċara, bla kulur jew kemxejn safranija, essenzjalment hielsa minn frak viżibbli.

Din is-soluzzjoni rikostitwita fiha 0.5 mg/mL ta' lurbinedectin li teħtieġ dilwizzjoni ulterjuri. Hija għal użu ta' darba biss.

### *Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni*

Ikkalkula l-volum meħtieġ kif ġej:

$$\text{Volum (mL)} = \frac{\text{Erja tas-Superfċje tal-Ġisem (m}^2\text{)} \times \text{Doża Individwali (mg/m}^2\text{)}}{0.5 \text{ mg/mL}}$$

Igħbed l-ammont korrett tas-soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett.

Jekk l-għoti ġol-vini għandu jsir permezz ta' linja ġo vina ċentrali, žid is-soluzzjoni rikostitwita ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha mill-inqas 100 mL ta' dilwent (soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għall-infużjoni jew soluzzjoni ta' glucose 50 mg/mL (5%) għall-infużjoni).

Jekk l-aċċess venuż ċentrali ma jkunx fattibbli u jkollha tintuża linja ġo vina periferali, žid is-soluzzjoni rikostitwita ma' borża tal-infużjoni li fiha mill-inqas 250 mL ta' dilwent (soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għall-infużjoni jew soluzzjoni ta' glucose 50 mg/mL (5%) għall-infużjoni).

Eżamina s-soluzzjoni parenterali viżwalment għal frak qabel l-għoti ġol-vini. Ladarba l-infużjoni tkun ippreparata, għandha tingħata minnufih.

### Stabbiltà waqt l-użu tas-soluzzjonijiet

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew 25 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-ħinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C sakemm ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati. Jekk ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni tkun saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati, il-prodott ippreparat lest biex jingħata jista' jinħażen sa 24 siegħa f'temperatura ta' +2 °C sa +8 °C jew +25 °C.

### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu r-rekwiżiti lokali għall-mediċini ċitotossiċi.