

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZEPZELCA 2 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
ZEPZELCA 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ZEPZELCA 2 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke flacon met poeder bevat 2 mg lurbinectedine.

ZEPZELCA 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke flacon met poeder bevat 4 mg lurbinectedine.

Eén ml gereconstitueerde oplossing bevat 0,5 mg lurbinectedine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Wit tot gebroken wit poeder

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

ZEPZELCA, in combinatie met atezolizumab, is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met kleincellig longcarcinoom in een uitgebreid stadium (*extensive-stage small cell lung cancer* – ES-SCLC) bij wie de ziekte niet is verergerd na eerstelijns inductietherapie met atezolizumab, carboplatine en etoposide.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met ZEPZELCA dient te worden gestart en begeleid door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaring hebben met het gebruik van middelen tegen kanker.

#### Dosering

De aanbevolen dosis lurbinectedine is 3,2 mg/m<sup>2</sup> om de 21 dagen tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit wanneer het wordt toegediend in combinatie met atezolizumab.

Bij toediening van lurbinectedine op dezelfde dag moet atezolizumab eerst worden toegediend (zie rubriek 5.1).

Raadpleeg de voorschrijfinformatie voor de aanbevolen intraveneuze of subcutane dosis atezolizumab, evenals voor aanbevelingen met betrekking tot dosisaanpassing vanwege toxiciteit.

Behandeling met ZEPZELCA mag alleen worden gestart als het absoluut aantal neutrofielen (ANC) ten minste  $1,5 \times 10^9/l$  en het aantal bloedplaatjes ten minste  $100 \times 10^9/l$  is.

#### Voortzetting van de behandeling en uitstel in de behandeling

Verdere behandelingscycli (d.w.z. cyclus 2 of daaropvolgende) worden om de 21 dagen toegediend als de patiënt voldoet aan alle bovenstaande criteria voor voortzetting van de behandeling (zie ook tabel 2 voor criteria voor dosisaanpassingen voor bijwerkingen van ZEPZELCA).

Als een patiënt niet voldoet aan de vereisten voor voortzetting van de behandeling op dag 1 van een cyclus na cyclus 1, wordt de behandeling uitgesteld totdat er sprake is van voldoende herstel, met een maximum van 21 dagen na de vervaldatum van de behandeling. Als er geen herstel is na een uitstelperiode van 21 dagen, moet de behandeling worden gestopt.

Als atezolizumab wordt stopgezet vanwege een ernstige immuungerelateerde bijwerking, kan de behandeling met lurbinectedine worden voortgezet in de huidige dosering als monotherapie. Als de immuuntoxiciteit opnieuw optreedt ondanks stopzetting van atezolizumab, moet de behandeling met lurbinectedine ook worden stopgezet.

#### Geneesmiddelen voorafgaand aan infusie

Voor anti-emetische profylaxe moeten de volgende geneesmiddelen voorafgaand aan infusie worden toegediend:

- Corticosteroïden (intraveneus dexamethason 8 mg of equivalent)
- Serotonine-antagonisten (intraveneus ondansetron 8 mg of equivalent)

#### Geneesmiddelen na infusie

Primaire profylaxe met granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF) wordt aanbevolen om het risico op ernstige neutropenie/febriele neutropenie te verminderen.

Indien nodig kan postmedicatie bestaan uit toediening van verlengde anti-emetische behandeling voor 2 dagen:

- Corticosteroïden (oraal dexamethason 4 mg of equivalent), of
- Serotonine-antagonisten (oraal ondansetron 8 mg of equivalent) of
- Metoclopramide (intraveneus of oraal 10 mg of equivalent om de 8 uur)

#### Dosisaanpassing voor bijwerkingen

De aanbevolen dosisverlagingen voor bijwerkingen staan vermeld in tabel 1.

**Tabel 1: Dosisverlaging voor ZEPZELCA voor bijwerkingen**

Aanbevolen startdosis	1 <sup>e</sup> dosisverlaging	2 <sup>e</sup> dosisverlaging	3 <sup>e</sup> dosisverlaging
3,2 mg/m <sup>2</sup>	2,6 mg/m <sup>2</sup>	2,0 mg/m <sup>2</sup>	Stoppen
1,6 mg/m <sup>2</sup> *	1,3 mg/m <sup>2</sup>	1,0 mg/m <sup>2</sup>	Stoppen

\*Dosisverlagingschema van toepassing op de 50% verlaagde dosis (d.w.z. 1,6 mg/m<sup>2</sup>) gebruikt in gevallen van matige leverinsufficiëntie of gelijktijdige toediening met sterke of matige CYP3A-remmers.

De aanbevolen dosisaanpassingen voor bijwerkingen staan in tabel 2.

**Tabel 2: Dosisaanpassingscriteria voor ZEPZELCA voor bijwerkingen**

Bijwerkingen	Ernst <sup>a</sup>	Dosisaanpassing
Neutropenie <sup>b</sup> (zie rubriek 4.4)	Graad 4 OF febriele neutropenie van elke graad OF gerelateerd aan infectie/sepsis op elke graad	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZEPZELCA uitstellen tot graad <math>\leq 1</math> en totdat gerelateerde koorts/infectie/sepsis is verdwenen EN</li> <li>ZEPZELCA hervatten met een lagere dosis<sup>b</sup></li> </ul>
Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Graad 3 met bloeding OF Graad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZEPZELCA uitstellen tot het aantal bloedplaatjes <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> is EN</li> <li>ZEPZELCA hervatten met een lagere dosis</li> </ul>
Hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.4) en andere bijwerkingen	Graad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZEPZELCA uitstellen tot graad <math>\leq 1</math> (voor ASAT en ALAT tot <math>\leq 3</math> ULN), EN</li> <li>ZEPZELCA hervatten met dezelfde dosis</li> </ul>
	Graad $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZEPZELCA uitstellen tot graad <math>\leq 1</math> (voor ASAT en ALAT tot <math>\leq 3</math> ULN). EN</li> <li>ZEPZELCA hervatten met een lagere dosis</li> </ul>
Rabdomyolyse	Graad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZEPZELCA uitstellen tot graad <math>\leq 1</math>, EN</li> <li>ZEPZELCA hervatten met dezelfde dosis</li> </ul>
	Graad $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZEPZELCA definitief stopzetten</li> </ul>
Niet-hematologische toxiciteit	Graad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZEPZELCA uitstellen tot graad <math>\leq 1</math>, EN</li> <li>ZEPZELCA hervatten met dezelfde dosis</li> </ul>
	Graad $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZEPZELCA uitstellen tot graad <math>\leq 1</math>, EN</li> <li>ZEPZELCA hervatten met een lagere dosis</li> </ul>
Tumorlyssyndroom	Graad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZEPZELCA uitstellen tot graad <math>\leq 1</math>, EN</li> <li>ZEPZELCA hervatten met dezelfde dosis</li> </ul>
	Graad $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZEPZELCA definitief stopzetten</li> </ul>
Elke bijwerking die frequente of langdurige (> 2 weken) dosisuitstel vereist.	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>De dosis ZEPZELCA verlagen of stopzetten</li> </ul>

<sup>a</sup> National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) versie 5.0.

<sup>b</sup> Patiënten met geïsoleerde neutropenie graad 4 (neutrofielenaantal minder dan 500 cellen/mm<sup>3</sup>) en die geen G-CSF als primaire profylaxe hadden gekregen, kunnen profylaxe met G-CSF krijgen in plaats van een verlaging van de dosis lurbinedine.

### Dosisaanpassing voor gelijktijdige toediening met sterke of matige CYP3A-remmers

Gelijktijdige toediening van lurbinectedine met sterke of matige CYP3A-remmers moet worden vermeden. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet de dosis lurbinectedine worden verlaagd met 50% van de goedgekeurde dosis (zie rubriek 4.5). In geval van bijwerkingen bij de verlaagde startdosering zijn maximaal twee opeenvolgende dosisverlagingen van elk 20% toegestaan (zie tabel 1 in rubriek 4.2).

### Speciale populatie

#### Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten  $\geq 65$  jaar.

#### Nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een lichte (CrCL 60-89 ml/min) of matige (CrCL 30-59 ml/min) nierfunctiestoornis.

Lurbinectedine is niet bij een voldoende aantal patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCL  $< 30$  ml/min) of terminale nierziekte beoordeeld om het risico te schatten; daarom mag het niet aan deze patiënten worden toegediend (zie rubriek 5.2).

#### Leverinsufficiëntie

Vanwege de beperkte klinische ervaring wordt behandeling met lurbinectedine niet aanbevolen bij patiënten met verhoogde ASAT of ALAT (ASAT of ALAT  $> 3 \times$  ULN).

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie (totaal bilirubine  $\leq$  ULN en ASAT  $>$  ULN, of totaal bilirubine 1 tot  $\leq 1,5 \times$  ULN en elke ASAT).

Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (totaal bilirubine  $> 1,5$  tot  $\leq 3 \times$  ULN en elke ASAT) is de aanbevolen dosis ZEPZELCA  $1,6 \text{ mg/m}^2$  via intraveneuze infusie voor 60 minuten elke 21 dagen tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit (zie rubriek 5.2). Patiënten met matige leverinsufficiëntie moeten worden gecontroleerd op verhoogde bijwerkingen. In geval van bijwerkingen bij de verlaagde startdosering zijn maximaal twee opeenvolgende dosisverlagingen van elk 20% toegestaan (zie tabel 1 in rubriek 4.2).

Toediening van ZEPZELCA bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (totaal bilirubine  $> 3 \times$  ULN) moet worden vermeden. Als toediening van ZEPZELCA niet kan worden vermeden, is de aanbevolen dosis  $1,6 \text{ mg/m}^2$  via intraveneuze infusie voor 60 minuten elke 21 dagen tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit (zie rubriek 5.2). Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie moeten worden gecontroleerd op verhoogde bijwerkingen. In geval van bijwerkingen bij de verlaagde startdosering zijn maximaal twee opeenvolgende dosisverlagingen van elk 20% toegestaan (zie tabel 1 in rubriek 4.2).

#### Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van ZEPZELCA bij pediatrische patiënten voor de behandeling van SCLC.

#### Wijze van toediening

ZEPZELCA is uitsluitend voor intraveneus gebruik. Het moet worden toegediend via intraveneuze infusie voor een periode van één uur.

### Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

ZEPZELCA moet voorafgaand aan toediening worden gereconstitueerd en vervolgens verder verdund.

Het gebruik van een centraal veneuze katheter moet worden overwogen om het risico op extravasatie (zie rubriek 4.4) en tromboflebitis te verminderen, met name bij patiënten met een beperkte veneuze toegang.

Voor instructies over reconstitutie en verdunding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Myelosuppressie

ZEPZELCA kan ernstige en levensbedreigende myelosuppressie veroorzaken, waaronder febriele neutropenie en sepsis.

ZEPZELCA mag niet worden toegediend aan patiënten met een aantal neutrofielen van minder dan  $1,5 \times 10^9/l$  en een aantal bloedplaatjes van minder dan  $100 \times 10^9/l$  bij de baseline.

Volledige bloedtellingen, waaronder differentiële telling van witte bloedcellen en bloedplaatjes, moeten worden gecontroleerd bij de baseline en voorafgaand aan elke cyclus. Dosisaanpassingen kunnen nodig zijn (zie tabel 2 in rubriek 4.2).

In geval van neutrofielentellingen van minder dan  $500/mm^3$  of een waarde lager dan de ondergrens van normaal bij infectie/sepsis, wordt het gebruik van G-CSF aanbevolen.

##### Hepatotoxiciteit

ALAT- en ASAT-verhogingen zijn gemeld met ZEPZELCA (zie rubriek 4.8).

Levertests, waaronder ALAT, ASAT en bilirubine moeten worden gecontroleerd voordat met ZEPZELCA wordt gestart en periodiek tijdens de behandeling zoals klinisch geïndiceerd. Dosisaanpassingen kunnen nodig zijn (zie tabel 1 in rubriek 4.2).

##### Extravasatie die leidt tot weefselnecrose

Extravasatie van ZEPZELCA met als gevolg letsel aan huid en weke delen, waaronder necrose die debridement vereist, kan optreden (zie rubriek 4.8).

Het gebruik van een centraal veneuze katheter moet worden overwogen om het risico op extravasatie te verminderen, met name bij patiënten met een beperkte veneuze toegang. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van extravasatie tijdens de infusie met ZEPZELCA.

Als er extravasatie optreedt, moet de infusie direct worden stopgezet, moet de infusiekatheter worden verwijderd en moet de patiënt worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van weefselnecrose. De tijd tot het ontstaan van necrose na extravasatie kan variëren. Er dient ondersteunende zorg te worden verleend en indien nodig een geschikte medische specialist te worden geraadpleegd voor de

behandeling van tekenen en symptomen van extravasatie. Daaropvolgende infusies moeten worden toegediend op een plaats op het lichaam die niet werd beïnvloed door extravasatie.

### Rabdomyolyse

Rabdomyolyse is gemeld bij patiënten die met ZEPZELCA werden behandeld (zie rubriek 4.8).

Creatinekinase (CK) moet worden gecontroleerd voordat met ZEPZELCA wordt gestart en periodiek tijdens de behandeling zoals klinisch geïndiceerd.

Als rabdomyolyse optreedt, moeten ondersteunende maatregelen zoals parenterale hydratatie, alkalinisatie van urine en dialyse direct worden ingesteld, zoals aangegeven. Op basis van de ernst dient de behandeling met ZEPZELCA te worden uitgesteld of de dosis te worden verlaagd (zie tabel 2 in rubriek 4.2).

Voorzichtigheid is geboden als geneesmiddelen met een bekend verband met rabdomyolyse (bijv. statines) gelijktijdig met lurbinectedine worden toegediend, aangezien het risico op rabdomyolyse kan toenemen.

### Tumorlyssyndroom (TLS)

Tumorlyssyndroom (TLS), dat een fatale afloop kan hebben, is gemeld bij behandeling met ZEPZELCA. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt geadviseerd om patiënten nauwlettend te controleren op TLS, met name patiënten met een hoge tumorlast. Belangrijke voorzorgsmaatregelen zijn onder meer het voorkomen van uitdroging en het beheren van een verstoorde elektrolytenbalans. Als zich TLS voordoet, moet het direct worden behandeld en moet de mogelijke noodzaak tot onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.2).

### Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A-inductoren moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

### Embryo-foetale toxiciteit

Lurbinectedine kan foetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Een zwangerschapstest wordt aanbevolen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd voordat de behandeling wordt gestart.

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en voor 7 maanden na de laatste dosis.

Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten een condoom gebruiken tijdens de behandeling en voor 4 maanden na de laatste dosis. Vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken voor dezelfde periode (zie rubriek 4.6 en 5.3).

### Ziektespecifieke voorzorgsmaatregelen - SCLC

Patiënten met ECOG-performancestatus  $\geq 2$ , metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS), een voorgeschiedenis van auto-immuunziekte of toediening van systemische immunosuppressieve geneesmiddelen binnen 1 week voorafgaand aan inschrijving werden uitgesloten in het hoofdonderzoek bij SCLC (zie rubriek 5.1). Bij gebrek aan gegevens dient lurbinectedine in combinatie met atezolizumab met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze populaties, na zorgvuldige afweging van de mogelijke voordelen en risico's op individuele basis.

### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### Effect van sterke of matige CYP3A-remmers op lurbinededine

In een speciaal onderzoek naar geneesmiddeleninteractie (n=8) met itraconazol, een sterke CYP3A4-remmer, nam de systemische blootstelling aan totale lurbinededine met ongeveer 2,7 keer toe ( $AUC_{0-\infty}$ ) en nam de totale plasmaklaring met 63% af wanneer lurbinededine gelijktijdig werd toegediend met itraconazol (totale dagelijkse dosis van 200 mg voor 12 dagen, 4 dagen vóór maximaal 8 dagen na toediening van lurbinededine).

Gelijktijdige toediening van ZEPZELCA met sterke of matige CYP3A-remmers moet worden vermeden. Als gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromycine, telitromycine, lopinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, boceprevir, telaprevir), of matige CYP3A-remmers (bijv. aprepitant, ciprofloxacine, erytromycine, cyclosporine, fluconazol, diltiazem, verapamil), niet kan worden vermeden, moet de dosis ZEPZELCA met 50% van de goedgekeurde dosis worden verlaagd (zie rubriek 4.2). In geval van bijwerkingen bij de verlaagde startdosering zijn maximaal twee opeenvolgende dosisverlagingen van elk 20% toegestaan (zie tabel 1 in rubriek 4.2).

### Effect van sterke CYP3A-inductoren op lurbinededine

In een speciaal onderzoek naar geneesmiddeleninteracties (n=8) met bosentan, een matige CYP3A4-inductor, werd systemische blootstelling van totaal lurbinededine met ongeveer 20% verlaagd ( $AUC_{0-\infty}$ ) en de totale plasmaklaring met 25% verhoogd wanneer lurbinededine gelijktijdig werd toegediend met bosentan (125 mg tweemaal daags voor 5 dagen). De omvang van deze veranderingen sluit daarom een klinisch relevant effect uit van gelijktijdige toediening van matige CYP3A4-inductoren (bijv. bosentan, cenobamaat, dabrafenib, efavirenz, etravirine, lorlatinib, pexidartinib, fenobarbital, primidon, sotorasib) op de blootstelling aan lurbinededine en is er geen dosisaanpassing vereist.

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A-inductoren (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, rifabutine, rifapentine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) met ZEPZELCA moet worden vermeden. Overweeg alternatieve middelen met minder CYP3A-inductie (zie rubriek 4.4).

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Een zwangerschapstest wordt aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden voordat de behandeling met lurbinededine wordt gestart.

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en voor 7 maanden na de laatste dosis.

Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten een condoom gebruiken tijdens de behandeling en voor 4 maanden na de laatste dosis. Vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken voor dezelfde periode (zie rubriek 4.4 en 5.3).

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van lurbinededine bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is ernstige embryo-foetale ontwikkelingstoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Lurbinectedine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met lurbinectedine noodzakelijk maakt.

Zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor een foetus. Als ZEPZELCA tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of als een patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van ZEPZELCA, moet de patiënt op de hoogte worden gebracht van het mogelijke risico voor de foetus.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of lurbinectedine/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

ZEPZELCA is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.

### Vruchtbaarheid

Hoewel er geen specifieke onderzoeken zijn uitgevoerd om de vruchtbaarheid met lurbinectedine te beoordelen en er geen duidelijke signalen van toxiciteit van de voortplantingsorganen zijn waargenomen in toxiciteitsonderzoeken, is het vanwege de aard van de verbinding (cytotoxisch en mutageen) waarschijnlijk dat deze de voortplantingscapaciteit beïnvloedt.

Voorafgaand aan de behandeling moet advies worden ingewonnen over het bewaren van eicellen of sperma, vanwege de mogelijkheid van onomkeerbare onvruchtbaarheid als gevolg van behandeling met lurbinectedine. Genetische counseling wordt ook aanbevolen voor patiënten die kinderen willen krijgen na de behandeling.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

ZEPZELCA heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die last hebben van moe zijn, duizeligheid, vertigo en misselijk zijn moeten worden geadviseerd om geen voertuigen te besturen en machines te bedienen totdat de symptomen zijn verdwenen (zie rubriek 4.8)

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren misselijk zijn (37,6%), moe zijn\* (34,3%), anemie (33,9%), trombocytopenie (27,7%) en neutropenie (25,2%).

De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3/4 waren neutropenie (12,4%), trombocytopenie (11,2%), anemie (9,5%) en moe zijn\* (5,0%).

Ernstige bijwerkingen traden op bij 34,3% van de patiënten die ZEPZELCA met atezolizumab kregen. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren trombocytopenie (2,9%), pneumonie (3,7%), luchtweginfectie (2,5%) en dyspneu (2,1%). Fatale bijwerkingen traden op bij 5% van de patiënten die ZEPZELCA met atezolizumab kregen, in de meeste gevallen als gevolg van longontsteking en andere longinfecties.

De behandeling met ZEPZELCA werd vanwege bijwerkingen permanent stopgezet bij 5,8% van de patiënten die ZEPZELCA kregen in combinatie met atezolizumab. De meest voorkomende bijwerking die permanente stopzetting van ZEPZELCA vereiste, was neutropenie (1,7%).

Bijwerkingen die zorgen voor onderbreking van ZEPZELCA bij patiënten die ZEPZELCA met atezolizumab kregen, traden op bij 28,9% van de patiënten; de meest voorkomende bijwerkingen die

zorgen voor onderbreking waren neutropenie (5,4%), anemie (5,0%), moe zijn\* (4,6%) en trombocytopenie (3,3%).

Dosisverlagingen van ZEPZELCA als gevolg van een bijwerking bij patiënten die ZEPZELCA met atezolizumab kregen, traden op bij 16,1% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen die dosisverlagingen vereisten bij patiënten die ZEPZELCA met atezolizumab kregen, waren trombocytopenie (4,1%), moe zijn\* (3,3%), misselijk zijn (2,1%) en overgeven (2,1%).

\* Voor samengevoegde voorkeursbegrippen zie voetnoot in tabel 3.

### Tabel met lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen die zijn gemeld in het IMforte klinisch onderzoek worden in tabel 3 weergegeven per MedDRA-systeem/orgaanklasse en per frequentie.

De frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op de frequenties van bijwerkingen door alle oorzaken die werden vastgesteld bij 242 patiënten die werden blootgesteld aan lurbinectedine in combinatie met atezolizumab tijdens een mediane behandelingsduur van 4,4 maanden in het klinisch onderzoek IMforte (zie rubriek 5.1 voor informatie over de belangrijkste kenmerken van deelnemers aan dit klinische onderzoek). Na het in de handel brengen werden bijkomende bijwerkingen gemeld.

Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); “niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)”. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in de volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 3. Bijwerkingen ervaren door patiënten die zijn behandeld met ZEPZELCA in combinatie met atezolizumab**

Frequentie categorie (elke graad)	Bijwerkingen per systeem/orgaanklasse	Elke graad (%)	Graad $\geq 3$ (%)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			
Vaak	Longontsteking	5,4	3,3
	Urineweginfectie <sup>a</sup>	5,4	0,4
	Infectie	3,3	1,2
	Huidinfectie <sup>b</sup>	2,1	0,4
Soms	Sepsis	0,4	0,4
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			
Zeer vaak	Anemie	33,9	9,5
	Trombocytopenie	27,7	11,2
	Neutropenie	25,2	12,4
	Leukopenie	12,4	2,9
Vaak	Lymfopenie	5,4	2,1
	Febriële neutropenie	1,7	1,7
Soms	Pancytopenie	0,4	0,4
<b>Endocriene aandoeningen</b>			
Vaak	Hypothyreoïdie	7,9	0
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			
Zeer vaak	Verminderde eetlust	18,2	0,8
Vaak	Hypomagnesiëmie	5,4	0,4
	Hypocalciëmie	4,5	0,8
	Tumorlyssyndroom <sup>c</sup>	frequentie niet bekend	-
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>			
Vaak	Perifere neuropathie <sup>d</sup>	8,3	0,8
	Hoofdpijn	6,6	0
	Dysgeusie	2,9	0
<b>Bloedvataandoeningen</b>			

Frequentie categorie (elke graad)	Bijwerkingen per systeem/orgaanklasse	Elke graad (%)	Graad ≥ 3 (%)
Vaak	Flebitis	7,0	0
	Tromboflebitis	4,5	0,4
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>			
Zeer vaak	Dyspneu	10,7	2,5
Vaak	Hoesten	9,9	0
	Pneumonitis	4,5	0,8
	Productieve hoest	4,1	0
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>			
Zeer vaak	Misselijk zijn	37,6	2,9
	Diarree	15,7	0,4
	Overgeven	14,9	0,8
	Constipatie	12,8	0
Vaak	Buikpijn <sup>e</sup>	9,9	0,4
	Dyspepsie	4,5	0
	Stomatitis	2,5	0
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			
Vaak	Pruritus	7,9	0,4
	Uitslag	5,8	0
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>			
Zeer vaak	Musculoskeletale pijn <sup>f</sup>	15,7	0,8
Vaak	Artralgie	8,3	1,2
Zelden	Rabdomyolyse <sup>c</sup>	frequentie niet bekend	-
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			
Zeer vaak	Moe zijn <sup>g</sup>	34,3	5,0
Vaak	Oedeem <sup>h</sup>	6,2	0,4
	Pyrexie	5,4	0
	Perifere zwelling	4,5	0,4
	Extravasatie <sup>i</sup>	3,3	0
	Slijmvliesontsteking	2,5	0
<b>Onderzoeken</b>			
Vaak	Verhoogde transaminasen <sup>j</sup>	9,1	2,9
	Verhoogde bloedcreatinine	5,4	0
	Verhoogde gamma-glutamyltransferase	3,3	0,8
	Verhoogde creatinekinase in het bloed	2,1	0,4
	Gewichtsafname	3,3	0

<sup>a</sup> waaronder urineweginfectie, cystitis.

<sup>b</sup> waaronder huidinfectie, cellulitis.

<sup>c</sup> frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald), gemeld in de post-marketingsetting (informatie met betrekking tot graad niet beschikbaar).

<sup>d</sup> waaronder hypo-esthesie, perifere neuropathie, paresthesie, perifere sensorische neuropathie.

<sup>e</sup> waaronder buikklachten, opgezetten buik, buikpijn, pijn in de bovenbuik.

<sup>f</sup> waaronder rugpijn, pijn op de borst van het bewegingsapparaat, pijn in het bewegingsapparaat, myalgie, pijn in de nek, pijn in de ledematen.

<sup>g</sup> waaronder asthenie, moe zijn.

<sup>h</sup> waaronder oedeem, perifeer oedeem.

<sup>i</sup> in een paar gevallen werd weefselnecrose gemeld.

<sup>j</sup> waaronder verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde transaminasen.

## Beschrijving van geselecteerde bijwerking

### Neutropenie

Bij IMforte kreeg 25,2% van de patiënten te maken met neutropenie (alle graden), 12,4% met neutropenie van graad 3/4, 1,7% met febriële neutropenie en 0,4% met sepsis. De mediane tijd tot eerste optreden van neutropenie\* (alle graden) was 10 (bereik: 7-29) dagen. De mediane duur was 11 (bereik: 1-196) dagen. Neutropenie\* leidde tot dosisverlaging of -onderbreking bij respectievelijk 1,7% of 5,4% van de patiënten. De behandeling werd permanent stopgezet bij 1,7% van de patiënten.

### Hepatotoxiciteit

Bij IMforte werd bij 6,6% van de patiënten een verhoging van ALAT gemeld (2,5%  $\geq$  graad 3), terwijl bij 7,0% van de patiënten een verhoging van ASAT werd gemeld (1,2%  $\geq$  graad 3). De mediane tijd tot het eerste optreden van een verhoging van ALAT (alle graden) was 7 (bereik: 3-22) dagen. De mediane duur was 17 (bereik: 7-21) dagen. De ALAT-verhoging leidde tot dosisverlaging of -onderbreking bij respectievelijk 0,4% van de patiënten voor beiden. De mediane tijd tot het eerste optreden van een ASAT-verhoging (alle graden) was 4 (bereik: 3-8) dagen. De mediane duur was 9 (bereik: 6-21) dagen. Verhoogde ASAT leidde bij 0,8% van de patiënten tot dosisverlaging.

### Rabdomyolyse

Er zijn gevallen van rabdomyolyse gemeld bij gebruik van ZEPZELCA na het in de handel brengen. Er zijn geen fatale gevallen gemeld.

### Extravasatie

Er zijn zeldzame gevallen van extravasatie met lokale irritatie gemeld bij gebruik van ZEPZELCA na het in de handel brengen. In enkele gevallen werd weefselnecrose gemeld waarvoor debridement nodig was.

### Tumorlyssyndroom

Gezondheidszorg gevallen van tumorlyssyndroom zijn gemeld bij gebruik van ZEPZELCA na het in de handel brengen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Als een overdosering wordt vermoed, moet de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd op myelosuppressie en leverenzymen en moeten ondersteunende zorgmaatregelen worden genomen, indien nodig.

Er is geen antidotum bekend voor overdosering met lurbinectedine.

Naar verwachting zal hemodialyse de eliminatie van lurbinectedine niet verbeteren, omdat lurbinectedine in hoge mate aan plasma-eiwitten gebonden is (99%) en de renale excretie verwaarloosbaar is.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastisch middelen, andere antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX69

#### Werkingsmechanisme

Lurbinectedine remt het oncogene transcriptieproces door (i) te binden aan CG-rijke sequenties van DNA, die zich in promotors van eiwitcoderende genen bevinden; door (ii) oncogene transcriptiefactoren uit hun bindingsplaatsen te verwijderen; en door (iii) de verlenging van RNA-polymerase II te vertragen en de specifieke afbraak ervan door het ubiquitine/proteasoom-systeem, waarbij al deze processen zorgen voor een daaropvolgende celcyclusstilstand en apoptose van tumorcellen.

*In vitro* onderdrukt lurbinectedine de expressie van inflammatoire en motiliteitsgerelateerde genen bij niet-toxische nanomolaire concentraties, terwijl het ook celmigratie en -adhesie remt. Bij hogere concentraties induceert het apoptose in monocyt en macrofagen door caspase-8-activering. *In vivo* (muismodellen) uitgevoerde antitumordosering (0,18-0,20 mg/kg) beperkt tumorgroei, vermindert specifieke immuuncelpopulaties en verlaagt tumorvasculariteit.

#### Farmacodynamische effecten

##### *Cardiale elektrofysiologie*

De kans op QTc-verlenging met lurbinectedine werd geëvalueerd bij 39 patiënten met gevorderde kanker. Er werden geen significante effecten waargenomen (> 10 ms) op het QTc-interval bij een dosering van 3,2 mg/m<sup>2</sup> lurbinectedine om de 21 dagen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Kleincellig longcarcinoom in een uitgebreid stadium*

De werkzaamheid van onderhoudsbehandeling met ZEPZELCA in combinatie met atezolizumab werd onderzocht bij 483 patiënten met eerstelijns ES-SCLC binnen IMforte, een gerandomiseerd, open-label onderzoek in meerdere centra. Deelnemers kwamen in aanmerking voor randomisatie als ze complete respons (CR), gedeeltelijke respons (PR) of stabiele ziekte (SD) hadden bereikt volgens de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) v1.1 op basis van radiografische beoordeling binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie na voltooiing van 4 cycli inductiebehandeling met atezolizumab, carboplatine en etoposide en als ze een ECOG-performancestatus van 0 of 1 hadden. Geschikte patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar onderhoudsbehandeling met ofwel lurbinectedine met atezolizumab ofwel alleen atezolizumab. Tenzij gecontra-indiceerd, werd primaire profylaxe met G-CSF gegeven aan patiënten die waren toegewezen aan de groep met lurbinectedine met atezolizumab. In het onderzoek werden patiënten met metastasen in het centrale zenuwstelsel, een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten of toediening van systemische immunosuppressiva binnen een week voorafgaand aan de inschrijving uitgesloten. Randomisatie werd gestratificeerd naar ECOG-performancestatus (0 vs. 1), lactaatdehydrogenase (LDH) ( $\leq$  ULN vs.  $>$  ULN), aanwezigheid van levermetastasen bij inschrijving (ja vs. nee) en eerdere ontvangst van profylactische craniale bestraling (ja vs. nee).

Patiënten werden gerandomiseerd naar een van de volgende twee behandelingsgroepen:

- ZEPZELCA 3,2 mg/m<sup>2</sup> intraveneus met atezolizumab 1.200 mg intraveneus eenmaal per 3 weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit, of
- Atezolizumab 1.200 mg intraveneus eenmaal per 3 weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

De primaire werkzaamheidseindpunten waren algehele overleving (OS) en door de onafhankelijke beoordelingsfaciliteit (IRF) beoordeelde progressievrije overleving (PFS) volgens RECIST v1.1 in de gerandomiseerde populatie (zie tabel 5).

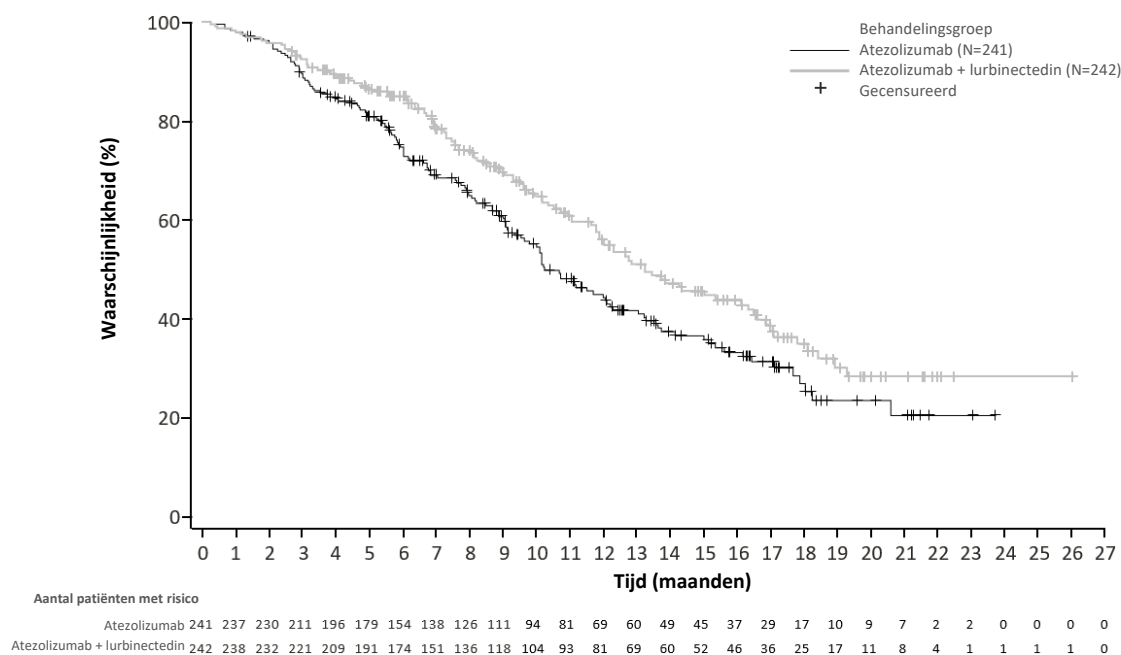
In totaal werden 483 patiënten gerandomiseerd: 242 naar de ZEPZELCA met atezolizumab-groep en 241 naar de atezolizumab-groep. De mediane leeftijd was 66 jaar (bereik 35 tot 85 jaar, zijnde 13%  $\geq$  75 jaar). Het merendeel van de patiënten was wit (81,6%); 12,8% was Aziatisch, 6,6% was Latijns-Amerikaans en  $<$  1% was zwart of Afro-Amerikaans. Het merendeel van de patiënten was man (62,5%) en 97,5% waren huidige of eerdere rokers. De ECOG-performancestatus bij aanvang was 0 (42,9%) of 1 (57,1%).

Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 5 en figuur 1 en 2.

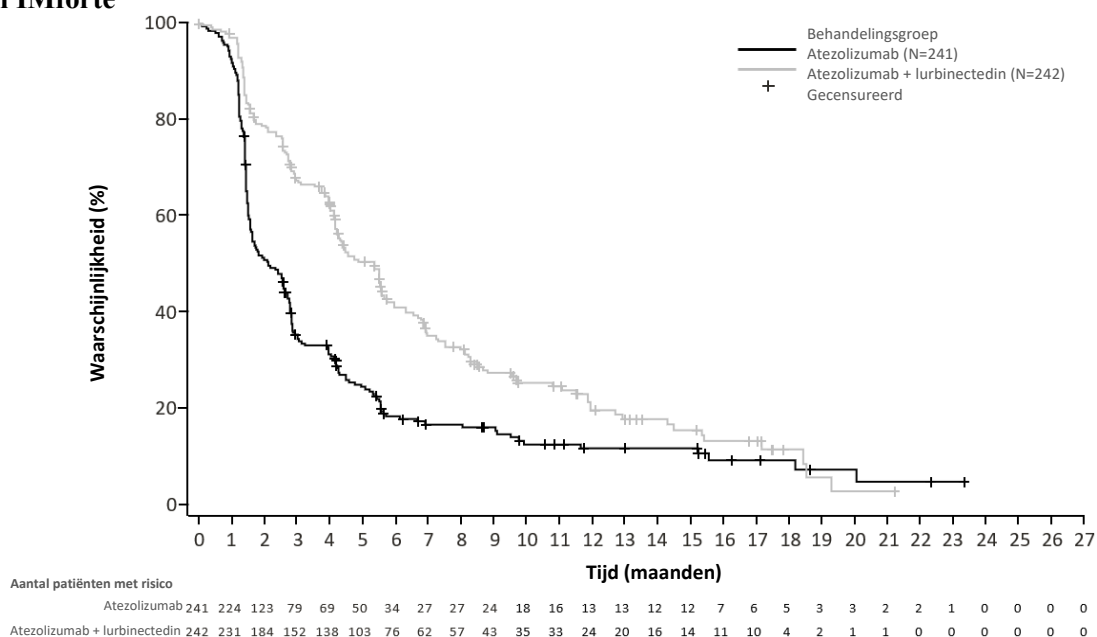
**Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten van IMforte**

	<b>lurbinectedine met atezolizumab N = 242</b>	<b>atezolizumab N = 241</b>
<b>Algehele overleving<sup>1</sup></b>		
Overlijdensgevallen (%)	113 (46,7%)	136 (56,4%)
Mediaan, maanden (95%-BI)	13,2 (11,9; 16,4)	10,6 (9,5; 12,2)
Hazardratio <sup>2</sup> (95%-BI)	0,73 (0,57; 0,95)	
p-waarde <sup>3, 6</sup>	0,0174	
<b>Progressievrije overleving<sup>1, 4, 5</sup></b>		
Aantal voorvallen (%)	174 (71,9%)	202 (83,8%)
Mediaan, maanden (95%-BI)	5,4 (4,2; 5,8)	2,1 (1,6; 2,7)
Hazardratio <sup>2</sup> (95%-BI)	0,54 (0,43; 0,67)	
p-waarde <sup>3, 7</sup>	$<$ 0,0001	
Sluitingsdatum: 29 juli 2024		
<sup>1</sup> Gemeten vanaf het moment van randomisatie		
<sup>2</sup> Gestratificeerd op ECOG-performancestatus, LDH-spiegel, aanwezigheid van levermetastasen en eerdere ontvangst van profylactische craniale bestraling		
<sup>3</sup> Gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktest		
<sup>4</sup> Zoals bepaald door IRF		
<sup>5</sup> volgens RECIST v1.1		
<sup>6</sup> Vergeleken met de toegewezen alfa van 0,0313 (tweezijdig) voor deze tussentijdse OS-analyse.		
<sup>7</sup> Vergeleken met de toegewezen alfa van 0,001 (tweezijdig) voor deze definitieve PFS-analyse.		
BI=betrouwbaarheidsinterval		

**Afbeelding 1: Kaplan-Meier-grafiek van algehele overleving binnen IMforte**



**Afbeelding 2: Kaplan-Meier-grafiek van door IRF beoordeelde progressievrije overleving binnen IMforte**



### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ZEPZELCA in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van SCLC (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na een dosis van 3,2 mg/m<sup>2</sup> lurbinectedine toegediend als een 1 uur durend intraveneus infuus, waren de geometrische gemiddelden van de totale C<sub>max</sub> in plasma en AUC<sub>∞</sub> respectievelijk 107 µg/l en

551 µg\*<sup>u</sup>/l. Bij herhaalde toedieningen om de 21 dagen werd geen accumulatie van lurbinectedine in plasma waargenomen.

### Distributie

Het typische distributievolume van lurbinectedine bij *steady state* is 504 l. De binding aan plasma-eiwitten is ongeveer 99%, aan zowel albumine als α-1-zuur-glycoproteïne, met een berekende bloed-plasmaverdelingsratio van 0,68.

### Biotransformatie

#### In-vitro-onderzoeken

In-vitro-onderzoeken met menselijke levermicrosomen en supersomen wijzen erop dat CYP3A4 het belangrijkste CYP-enzym is dat verantwoordelijk is voor het levermetabolisme van lurbinectedine.

*Cytochroom P450 (CYP) enzymen:* lurbinectedine is geen remmer van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4. Lurbinectedine is geen inductor van CYP1A2 of CYP3A4. Het potentieel van lurbinectedine om CYP2B6 te induceren is onbekend.

*Transporteiwitssystemen:* lurbinectedine is een substraat van MDR1 (P-gp), maar is geen substraat van OATB1P1, OATP1B3, OCT1 of MATE1. Lurbinectedine vertoonde *in vitro* potentiële remming van MDR1, OATP1B1, OATP1B3 en OCT1. Deze bevindingen worden echter niet als klinisch relevant beschouwd. Lurbinectedine remt BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 of OCT2 niet.

### Eliminatie

De terminale halfwaardetijd van lurbinectedine is 51 uur. De totale plasmaklaring van lurbinectedine is 11 l/u.

De belangrijkste route voor de uitscheiding van radioactiviteit gerelateerd aan lurbinectedine was via de feces (89% van de dosis), waarbij slechts sporen van ongewijzigd lurbinectedine in de feces werden gedetecteerd (< 0,2% van de dosis). Uitscheiding in de urine was de minder belangrijke route (6% van de dosis), voornamelijk als onveranderde verbinding (1% van de dosis) en één metaboliet (tot 1% van de dosis).

### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van lurbinectedine is lineair bij een dosisbereik van 0,02-6,9 mg/m<sup>2</sup>.

### Speciale populaties

Farmacokinetische populatieanalyses hebben aangetoond dat gewicht (bereik: 39-154 kg), leeftijd (bereik: 18-85 jaar) en geslacht geen klinisch significante invloed hebben op de systemische blootstelling aan lurbinectedine.

### Leverinsufficiëntie

Er werd een speciaal onderzoek uitgevoerd om de invloed van verschillende gradaties van leverinsufficiëntie op lurbinectedine te beoordelen bij patiënten met gevorderde solide tumoren. Patiënten werden volgens de *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* (NCI-ODWG)-classificatie ingedeeld in patiënten met een normale leverfunctie of lichte (totaal bilirubine ≤ ULN en ASAT > ULN, of totaal bilirubine > 1 tot ≤ 1,5 × ULN en ASAT = willekeurig), matig (totaal bilirubine > 1,5 tot ≤ 3 × ULN en ASAT = elk) of ernstig (totaal bilirubine > 3 × ULN) leverinsufficiëntie. Patiënten met een normale leverfunctie en lichte leverinsufficiëntie kregen lurbinectedine in een dosering van 3,2 mg/m<sup>2</sup>, terwijl patiënten met matige en ernstige leverinsufficiëntie lurbinectedine kregen in een dosering van 1,6 mg/m<sup>2</sup>. Er werden geen statistisch

significante verschillen waargenomen voor de totale farmacokinetiek van lurbinectedine tussen de cohorten.

In vergelijking met patiënten met lichte leverinsufficiëntie werd een statistisch significante op hogere dosis genormaliseerde M1 AUC metaboliet/ouderratio (MPR) waargenomen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (ratio: 5,95, 90%-BI: 2,54-13,98) en matige leverinsufficiëntie (ratio: 8,65, 90%-BI: 3,94-19,01). Er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen in M4 MPR volgens de leverinsufficiëntie-groepen.

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse werd in vergelijking met 625 patiënten met een normale leverfunctie geen duidelijk farmacokinetisch verschil waargenomen bij 125 patiënten met lichte leveraandoeningen die elke 21 dagen 3,2 mg/m<sup>2</sup> lurbinectedine kregen.

#### *Nierinsufficiëntie*

Er zijn geen specifieke onderzoeken naar lurbinectedine uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Op basis van farmacokinetische populatieanalyses werd in vergelijking met 166 patiënten met een normale nierfunctie geen duidelijk farmacokinetisch verschil waargenomen bij 165 patiënten met lichte nierinsufficiëntie (CrCL van 60-89 ml/min), 73 patiënten met matige nierinsufficiëntie (CrCL van 30-59 ml/min) en één patiënt met ernstige nierinsufficiëntie (CrCL van 26 ml/min) die lurbinectedine 3,2 mg/m<sup>2</sup> elke 21 dagen kregen. De farmacokinetische kenmerken van lurbinectedine bij patiënten met CrCL < 30 ml/min of dialysepatiënten zijn onbekend.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Toxicologie

Het primaire doel voor toxiciteit dat bij niet-klinische diersoorten (ratten, honden en niet-menselijke primaten) werd vastgesteld, werd gekenmerkt door ernstige, reversibele en niet-cumulatieve atrofie van beenmerg, die geassocieerd werd met dosisgerelateerde leukopenie, evenals trombocytopenie en anemie. Bovendien ondervonden met lurbinectedine behandelde dieren leverafwijkingen (meerdere donkere gebieden of gezwollen lever, verhoogde leverfunctiemarkers, galwegschade met necrose en/of oedeem, en hepatocellulaire degeneratie/apoptose en periportale hepatocyttaire hypertrofie). Aanvullende bevindingen werden aangetroffen in het maagdarmkanaal (mucosale atrofie), nieren (corticale tubulaire degeneratie en vacuolatie), hart (focale, lichte tot matige myocarddegeneratie en/of necrose) en injectieplaats (perivasculaire/vasculaire ontstekingsreacties). Bij het merendeel van deze veranderingen werd na stopzetting van de dosering volledig herstel waargenomen.

#### Genotoxiciteit

Positieve genotoxiciteitsresultaten werden *in vitro* verkregen in cellijnen van zoogdieren die dosisgerelateerde toxiciteit toonden bij alle geteste concentraties (bereik van 48 tot 0,188 ng/ml). Positieve genotoxiciteitsbevindingen worden verwacht voor lurbinectedine als een DNA-interacterend antineoplastisch middel (zie rubriek 4.6).

#### Carcinogeen potentieel

Carcinogeniteitstesten van lurbinectedine zijn niet uitgevoerd.

#### Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Lurbinectedine veroorzaakte maternale toxiciteit bij een enkele dosis van 0,6 mg/m<sup>2</sup>, toegediend op dag 10 na de *bevruchting*, en ernstige embryotoxische effecten, wat leidde tot 100% embryonale letaliteit (zie rubriek 4.4 en 4.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sucrose  
Melkzuur  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende flacon

ZEPZELCA 2 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

18 maanden

ZEPZELCA 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

5 jaar

#### Gereconstitueerde en verdunde oplossing

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 24 uur bij 2 tot 8 °C of 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product direct worden gebruikt. Als de oplossing niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de opslagtijd en -omstandigheden vóór gebruik. Deze mogen normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij reconstitutie/verdunding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Als reconstitutie/verdunding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden, kan het bereide, gebruiksklare product maximaal 24 uur worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C of 25 °C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunding, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

ZEPZELCA 2 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Flacon van 20 ml (doorzichtig type 1-glas) met een stop (butylrubber) en een witte verzegeling (aluminium), met 2 mg lurbinectedine.

Verpakkingsgrootte van 1 flacon.

ZEPZELCA 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

30 ml flacon (doorzichtig type 1-glas) met een stop (butylrubber) en een blauwe verzegeling (aluminium), met 4 mg lurbinectedine.

Verpakkingsgrootte van 1 flacon.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De juiste procedures voor de juiste hantering en verwijdering van cytotoxische geneesmiddelen moeten worden gevolgd. U moet training hebben gehad over de juiste technieken om ZEPZELCA te reconstitueren en te verdunnen en u moet beschermende kleding dragen, waaronder een masker, veiligheidsbril en handschoenen tijdens het reconstitueren en verdunnen. Bij accidenteel contact met de huid, ogen of slijmvliezen moet direct met veel water worden gespoeld. U mag niet met dit geneesmiddel werken als u zwanger bent.

Bereid de oplossing voor infusie op aseptische wijze als volgt voor:

- Injecteer 8 ml (voor een sterkte van 4 mg) of 4 ml (voor een sterkte van 2 mg) water voor injecties in de injectieflacon, wat een oplossing oplevert die 0,5 mg/ml lurbinectedine bevat. Schud de flacon totdat alles volledig is opgelost. De gereconstitueerde oplossing is helder, kleurloos of licht geelachtig en vrijwel vrij van zichtbare deeltjes. Inspecteer de oplossing visueel op deeltjes en verkleuring.
- Bereken het benodigde volume gereconstitueerde oplossing als volgt:  
Volume (ml) =  $\frac{\text{lichaamsoppervlak (m}^2\text{)} \times \text{individuele dosis (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$
- Trek voor toediening via een centraal veneuze lijn de juiste hoeveelheid gereconstitueerde oplossing op uit de flacon en voeg deze toe aan een infuuscontainer met ten minste 100 ml verdunningsmiddel 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie of 5%- (50 mg/ml) glucoseoplossing voor infusie).
- Trek voor toediening via een perifere veneuze lijn de juiste hoeveelheid gereconstitueerde oplossing op uit de flacon en voeg deze toe aan een infuuscontainer met ten minste 250 ml verdunningsmiddel 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie of 5%- (50 mg/ml) glucoseoplossing voor infusie).

De volgende materialen zijn compatibel met ZEPZELCA verdunde oplossing:

- Polyolefine containers (polyethyleen, polypropyleen en mengsels).
- PVC (zonder DEHP), polyurethaan en polyolefine infusiesets (polyethyleen, polypropyleen en polybutadien).
- Polyethersulfon inlinefilters met poriegrootten van 0,22 micron.
- Implanteerbare veneuze introductiesystemen met poorten van titanium of kunstharz met intraveneuze katheters van polyurethaan of siliconen.

ZEPZELCA kan met of zonder een inlinefilter worden toegediend.

Infuuslijnen met nylon membraanfilters mogen niet worden gebruikt wanneer de gereconstitueerde ZEPZELCA-oplossing wordt verdund met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie.

Lurbinectedine is een cytotoxisch geneesmiddel. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

Fax: +34 91 846 60 01

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/26/2032/001

EU/1/26/2032/002

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS ZEPZELCA 2 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ZEPZELCA 2 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
lurbinectedine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke flacon met poeder bevat 2 mg lurbinectedine.  
Eén ml gereconstitueerde oplossing bevat 0,5 mg lurbinectedine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook: sucrose, melkzuur en natriumhydroxide

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
1 flacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdere verdunning.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch: voorzichtig hanteren.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Raadpleeg de bijsluiter voor de bewaarcondities van de gereconstitueerde en verdunde oplossingen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Gooi ongebruikt product of afvalmateriaal weg in overeenstemming met de lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/26/2032/001

**13. PARTIJNUMMER**

Partij:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLACON ZEPZELCA 2 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

ZEPZELCA 2 mg poeder voor concentraat  
lurbinedine  
IV-gebruik na reconstitutie en verdunning

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. PARTIJNUMMER**

Partij:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

Cytotoxisch  
PharmaMar, S.A. (logo)

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS ZEPZELCA 4 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ZEPZELCA 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
lurbinectedine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke flacon met poeder bevat 4 mg lurbinectedine.  
Eén ml gereconstitueerde oplossing bevat 0,5 mg lurbinectedine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook: sucrose, melkzuur en natriumhydroxide

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
1 flacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdere verdunning.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch: voorzichtig hanteren.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Raadpleeg de bijsluiter voor de bewaarcondities van de gereconstitueerde en verdunde oplossingen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Gooi ongebruikt product of afvalmateriaal weg in overeenstemming met de lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/26/2032/002

**13. PARTIJNUMMER**

Partij:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLACON ZEPZELCA 4 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

ZEPZELCA 4 mg poeder voor concentraat  
lurbinededine  
IV-gebruik na reconstitutie en verdunning

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. PARTIJNUMMER**

Partij:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

Cytotoxisch  
PharmaMar, S.A. (logo)

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker**

### **ZEPZELCA 2 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie ZEPZELCA 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie lurbinectedine**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is ZEPZELCA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is ZEPZELCA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

ZEPZELCA is een kankermedicijn dat de werkzame stof lurbinectedine bevat.

ZEPZELCA wordt bij volwassenen gebruikt voor de behandeling van een type kleincellige longkanker (small cell lung cancer, SCLC) dat zich heeft verspreid binnen de long of naar andere delen van het lichaam (SCLC in uitgebreid stadium). Het wordt samen met atezolizumab als onderhoudsbehandeling gebruikt bij volwassenen bij wie de kanker niet is verergerd na behandeling met atezolizumab, carboplatine en etoposide (andere kankermedicijnen).

De werkzame stof in ZEPZELCA, lurbinectedine, werkt door zich te binden aan het genetisch materiaal (DNA) in kankercellen. Dit beschadigt het DNA en verstoort de celgroei en celvermenigvuldiging. Dit zorgt voor het afsterven van kankercellen. Het vermindert ook de activiteit van bepaalde immuuncellen die helpen bij de groei van tumoren.

ZEPZELCA kan worden gegeven samen met een ander geneesmiddel tegen kanker. Het is belangrijk dat u ook de bijsluiters leest van het andere geneesmiddel tegen kanker dat u mogelijk krijgt. Als u vragen heeft over deze geneesmiddelen, stel deze dan aan uw arts.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als u leverproblemen heeft.

Weet u dit niet zeker, neem dan contact op met uw arts voordat u ZEPZELCA krijgt.

#### *Lager aantal bloedcellen*

ZEPZELCA kan ernstige en levensbedreigende myelosuppressie veroorzaken (een ziekte waarbij het beenmerg niet genoeg bloedcellen kan aanmaken). Dit kan zorgen voor febrile neutropenie (een vermindering van neutrofielen, witte bloedcellen die infecties helpen bestrijden, met koorts). En voor het verminderen van bloedplaatjes die helpen bij het stollen van het bloed. Uw arts zal bloedtests uitvoeren om uw bloedbeeld regelmatig te controleren voordat u begint met de behandeling met ZEPZELCA en voor elke behandelingscyclus.

Vertel het uw zorgverlener als u klachten door een infectie krijgt, zoals:

- koorts,
- koude rillingen,
- moe zijn,
- pijn in het lichaam,
- hoest;

of klachten door een laag aantal bloedplaatjes, zoals:

- blauwe plekken,
- bloedend tandvlees of bloedneus,
- bloed in de urine of ontlasting,
- snijwonden die lang blijven bloeden.

#### *Leverproblemen*

ZEPZELCA kan een verhoging van leverenzymen veroorzaken wat kan wijzen op leverproblemen. Uw arts zal voor en tijdens de behandeling met ZEPZELCA bloedtests uitvoeren om uw leverfunctie te controleren.

#### *Ernstige spierproblemen (rhabdomyolyse).*

ZEPZELCA kan schade aan uw spieren veroorzaken waardoor de hoeveelheid van een enzym in uw bloed, creatinekinase (CK) genoemd, stijgt. U moet direct medische hulp roepen als u ernstige spierpijn of spierzwakte krijgt.

Uw arts zal een bloedtest doen om deze enzymniveaus te controleren voordat u begint en regelmatig tijdens de behandeling met ZEPZELCA.

#### *Lekken van infusie uit uw ader (extravasatie)*

U moet direct medische hulp inroepen als u merkt dat de ZEPZELCA-infusie uit uw ader lekt terwijl u het krijgt. Of als u op enig moment roodheid, zwellen, jeuk of ongemak op de injectieplaats opmerkt. Dit kan zorgen voor beschadiging en afsterven van uw weefselcellen rond de injectieplaats (weefselnecrose, zie ook rubriek 4) waardoor een operatie nodig kan zijn.

#### *Tumorlyssyndroom*

ZEPZELCA kan ervoor zorgen dat kankercellen te snel kapot gaan. Wanneer veel cellen in een keer kapot gaan, geven ze stoffen af in het bloed die het normale evenwicht van het lichaam kunnen verstoren. Dit kan schadelijk zijn voor de nieren en kan zorgen voor een levensbedreigend probleem, zoals hartritmestoornissen en aanvallen van epilepsie.

#### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tussen de 0 en 18 jaar omdat er geen relevant gebruik is van ZEPZELCA bij de behandeling van SCLC bij deze populatie.

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Neemt u naast ZEPZELCA nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen, inclusief geneesmiddelen die zonder recept verkrijgbaar zijn en kruidengeneesmiddelen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van ZEPZELCA verminderen door de hoeveelheid van ZEPZELCA in uw lichaam te verlagen:

- fenytoïne, fenobarbital of carbamazepine (voor aanvallen van epilepsie);
- rifampicine, rifapentine en rifabutine (voor tuberculose);
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*, een kruidenmiddel voor depressie en sombere stemming).

De volgende geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen van ZEPZELCA verhogen omdat deze het niveau van ZEPZELCA in uw lichaam verhogen:

- ketoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol of voriconazol (voor schimmelinfecties);
- claritromycine, erytromycine, telitromycine, ciprofloxacine (voor bacteriële infecties);
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir, boceprevir, telaprevir (voor hiv-infectie);
- aprepitant (een geneesmiddel dat wordt gebruikt tegen misselijk zijn en overgeven);
- ciclosporine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om de afweer van het lichaam te remmen);
- verapamil, diltiazem (bij hoge bloeddruk);
- fluvoxamine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie te behandelen).

Het gebruik van een van deze geneesmiddelen samen met ZEPZELCA moet worden vermeden, als het mogelijk is.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

ZEPZELCA mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Dit is omdat uit dieronderzoek is gebleken dat ZEPZELCA de ongeboren baby kan schaden. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U moet stoppen met borstvoeding voordat u met uw behandeling met ZEPZELCA begint. En u mag niet opnieuw beginnen met borstvoeding totdat uw arts heeft bevestigd dat het veilig is om dit te doen. Dit is omdat het niet bekend is of ZEPZELCA in de moedermelk komt. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan daarom niet worden uitgesloten.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u een zwangerschapstest doen voordat u met de behandeling met ZEPZELCA begint.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u tijdens de behandeling met ZEPZELCA en voor 7 maanden na uw laatste dosis een goedwerkend middel gebruiken dat zorgt dat u niet zwanger wordt (anticonceptie).

Als u een man bent met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moet u goedwerkende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met ZEPZELCA en voor 4 maanden na uw laatste dosis.

Praat met uw arts of verpleegkundige over geschikte anticonceptie voor u en uw partner.

ZEPZELCA kan uw vermogen om een baby te krijgen beïnvloeden omdat het schade kan veroorzaken aan cellen (cytotoxisch) en veranderingen kan veroorzaken in genetisch materiaal (mutageen). Neem contact op met uw arts voor advies over mogelijkheden om eicellen of sperma te bewaren voordat u ZEPZELCA gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Tijdens uw behandeling met ZEPZELCA kunt u last krijgen van moe zijn, duizelig zijn, draaiduizelig zijn (vertigo) en misselijk zijn. U mag niet rijden of gereedschap gebruiken of machines bedienen als u last krijgt van een van deze bijwerkingen.

## **ZEPZELCA bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per doseringseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Behandeling met ZEPZELCA moet worden gestart en onder toezicht worden gehouden in een ziekenhuis of kliniek door een zorgverlener met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

De dosis ZEPZELCA is gebaseerd op uw lichaamsoppervlak wat wordt berekend aan de hand van uw lengte en gewicht. De aanbevolen dosis is 3,2 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak.

ZEPZELCA wordt toegediend als een infusie (infuus) in een ader voor een periode van 1 uur. Om het risico te verminderen dat de infusie lekt uit uw ader (extravasatie) en ontsteking van aders met een bloedpropje (tromboflebitis) veroorzaakt, moet dit geneesmiddel worden toegediend via een centrale veneuze lijn (een dun, flexibel buisje dat in een grote ader wordt geplaatst, meestal in de borst of hals, waardoor geneesmiddelen direct in de bloedbaan kunnen worden toegediend).

Het wordt 1 keer per 21 dagen gegeven. Voorafgaand aan elke dosis zal uw arts uw bloedwaarden, leverfunctie, nierfunctie en ijzerwaarden nauwkeurig testen. Op basis van de resultaten van deze testen kan uw arts het advies geven om de dosering uit te stellen om ervoor te zorgen dat u de meest geschikte dosis van dit geneesmiddel krijgt. De behandeling kan doorgaan tot de kanker van de patiënt verergert of tot de patiënt ernstige bijwerkingen krijgt.

ZEPZELCA moet na atezolizumab worden toegediend wanneer beide geneesmiddelen op dezelfde dag worden toegediend.

Als u ernstige bijwerkingen krijgt, kan de behandeling worden onderbroken of blijvend worden gestopt.

U krijgt voor de behandeling met ZEPZELCA een ander geneesmiddel toegediend zoals corticosteroiden en een serotonineantagonist tegen misselijk zijn en overgeven. Als het nodig is, kan er met de behandeling met deze geneesmiddelen worden doorgegaan na de behandeling met ZEPZELCA.

U krijgt na de behandeling met ZEPZELCA een ander geneesmiddel toegediend zoals ‘granulocyt-koloniestimulerende’ factor (G-CSF) tegen koorts door een lager aantal witte bloedcellen dan normaal (neutropenie).

#### **Als u stopt met de toediening van dit middel**

Stop niet met de behandeling met dit geneesmiddel tenzij u dit met uw arts hebt besproken. Omdat stoppen met de behandeling het effect van het geneesmiddel kan stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u niet zeker weet wat de bijwerkingen hieronder zijn, vraag dan uw arts om deze aan u uit te leggen.

Vertel het direct aan uw arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt:

*Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):*

- Moeite met ademen (dyspneu).

*Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):*

- Laag aantal witte bloedcellen met koorts door infectie (febriële neutropenie).
- Infusievloeistof lekt uit uw ader (extravasatie) terwijl u het geneesmiddel toegediend krijgt, wat roodheid, zwelling, jeuk en ongemak op de infusieplaats veroorzaakt.

Dit kan weefselbeschadiging en afsterven van uw weefselcellen rond de injectieplaats (weefselnecrose) veroorzaken, waardoor een operatie nodig kan zijn. Sommige van de symptomen of tekenen van extravasatie zijn mogelijk pas enkele uren na het optreden ervan zichtbaar. Er kunnen blaren, schilfering en verkleuring van de huid op de plaats van het incident optreden. Het kan enkele dagen duren voordat de volledige omvang van de weefselbeschadiging zichtbaar is.

- Longinfectie (longontsteking) en hoesten.

*Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)*

- Bloedvergiftiging (sepsis).

*Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*

- Afbraak van spieren, vaak leidend tot nierschade (rhabdomyolyse).
- Snelle en massale vernietiging van kankercellen die stoffen in het bloed vrijgeven die het normale evenwicht van het lichaam kunnen verstoren. Dit kan schadelijk zijn voor de nieren en kan zorgen voor een levensbedreigend probleem, zoals hartritmestoornissen en aanvallen van epilepsie (tumorlyssyndroom).

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende andere bijwerkingen krijgt

*Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):*

- Moe zijn.
- Weinig rode bloedcellen, wat moe zijn en bleke huid kan veroorzaken (anemie).
- Weinig bloedplaatjes, wat kan zorgen voor bloeding en blauwe plekken (trombocytopenie).
- Weinig neutrofielen, een type witte bloedcel die voor infectie beschermt (neutropenie).
- Weinig witte bloedcellen (leukocyten).
- Misselijk zijn.
- Overgeven.
- Diarree.
- Verstopping.
- Minder zin in eten.
- Pijn in spieren en botten (musculoskeletale pijn).

*Vaak (komen voor bij minder 1 op de 10 gebruikers):*

- Hoge creatinewaarden in het bloed wat wijst op nierproblemen.
- Verhoogde leverenzymwaarden in het bloed (transaminasen en gamma-glutamyltransferase), wat wijst op problemen met de leverfunctie.

- Verhoogde concentratie van creatinekinase in het bloed.
- Infectie van de delen van het lichaam die plas (urine) verzamelen en uitscheiden (urinewegsinfectie).
- Lage schildklierhormoonspiegels (hypothyreoïdie), wat moe zijn, aankomen (gewichtstoename) en veranderingen van huid en haar kan veroorzaken.
- Gewrichtspijn (artralgie).
- Zenuwschade in de armen en benen, wat pijn of een verdoofd gevoel, een branderig gevoel en tintelingen kan veroorzaken (perifere neuropathie).
- Weinig van een type witte bloedcel, lymfocyten genoemd (lymfopenie).
- Weinig magnesium in het bloed (hypomagnesiëmie).
- Weinig calcium in het bloed (hypocalciëmie).
- Buikpijn.
- Hoofdpijn.
- Ontsteking van een ader (flebitis).
- Ontsteking van aderen, waardoor zich een bloedpropje vormt en een van uw aderen blokkeert. Dat leidt tot roodheid, zwelling en pijn op de aangedane plekken (tromboflebitis).
- Koorts (pyrexie).
- Zwelling door vochtophoping (oedeem).
- Zwelling in armen of benen.
- Huiduitslag.
- Jeuk (pruritus).
- Infectie.
- Huidinfectie.
- Problemen met de smaak (dysgeusie).
- Pijn of branderig gevoel in de maag, opgeblazen gevoel, meer boeren dan normaal of misselijk zijn (dyspepsie).
- Ontsteking van het slijmvlies van de mond (stomatitis).
- Hoesten of hoesten met slijm.
- Ontsteking in de longen die kortademig zijn en hoesten veroorzaakt (pneumonitis).
- Slijmvliesontsteking.
- Afvallen (gewichtsverlies).

*Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):*

- Lage niveaus van alle soorten bloedcellen (pancytopenie).

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket op de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Informatie over het bewaren van de gereconstitueerde en verdunde oplossingen is opgenomen in de rubriek voor zorgverleners.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u zichtbare deeltjes opmerkt na de reconstitutie of verdunning van het geneesmiddel.

Als u ongebruikte geneesmiddelen of afvalmateriaal voor cytotoxische geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

ZEPZELCA 2 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

- De werkzame stof in dit middel is lurbinectedine. Elke flacon bevat 2 mg lurbinectedine.
- De andere hulpstoffen in dit middel zijn sucrose, melkzuur en natriumhydroxide (zie rubriek 2).

ZEPZELCA 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

- De werkzame stof in dit middel is lurbinectedine. Elke flacon bevat 4 mg lurbinectedine.
- De andere hulpstoffen in dit middel zijn sucrose, melkzuur en natriumhydroxide (zie rubriek 2).

### **Hoe ziet ZEPZELCA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

ZEPZELCA is een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

#### ZEPZELCA 2 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Het poeder heeft een witte tot gebroken witte kleur en wordt geleverd in een glazen flacon van 20 ml met een witte aluminium verzegeling.

Elke doos bevat één injectieflacon.

#### ZEPZELCA 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Het poeder heeft een witte tot gebroken witte kleur en wordt geleverd in een glazen flacon van 30 ml met een blauwe aluminium verzegeling.

Elke doos bevat één injectieflacon.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJ}>.**

### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

---

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

## Instructies voor gebruik, bereiding, hantering en verwijdering

De juiste procedures voor de juiste hantering en verwijdering van cytotoxische geneesmiddelen moeten worden gevolgd.

U moet training hebben gehad over de juiste technieken om ZEPZELCA te reconstitueren en te verdunnen en u moet beschermende kleding dragen, waaronder een masker, veiligheidsbril en handschoenen tijdens het reconstitueren en verdunnen. Bij accidenteel contact met de huid, ogen of slijmvliezen moet direct met veel water worden gespoeld. U mag niet met dit geneesmiddel werken als u zwanger bent.

### Vorbereitung voor intraveneuze infusie

ZEPZELCA moet voorafgaand aan de infusie worden gereconstitueerd en verder verdund (zie ook rubriek 3). Er moeten geschikte aseptische technieken worden gebruikt.

ZEPZELCA mag niet worden toegediend als een mengsel met andere geneesmiddelen in dezelfde infusie, behalve het verdunningsmiddel. Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen ZEPZELCA en polyolefine containers (polyethyleen, polypropyleen en mengsels), PVC (zonder DEHP), polyurethaan en polyolefine infusiesets (polyethyleen, polypropyleen en polybutadieen), polyethersulfon in-line filters met poriëgrootten van 0,22 micron en implanteerbare veneuze toegangssystemen met poorten van titanium en kunsthars en met intraveneuze katheters van polyurethaan of siliconen.

Infuuslijnen met nylon membraanfilters mogen niet worden gebruikt wanneer de gereconstitueerde ZEPZELCA oplossing wordt verdund met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie.

### *Instructies voor reconstitutie*

Injecteer 8 ml (voor een sterkte van 4 mg) of 4 ml (voor een sterkte van 2 mg) water voor injecties in de injectieflacon.

Er wordt een spuit gebruikt om de juiste hoeveelheid water voor injecties in de flacon te injecteren. Schud de flacon totdat alles volledig is opgelost. De gereconstitueerde oplossing is een heldere, kleurloze of lichtgele oplossing, in wezen vrij van zichtbare deeltjes.

Deze gereconstitueerde oplossing bevat 0,5 mg/ml lurbinectedine, waarvoor verdere verdunning nodig is. Het is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

### *Instructies voor verdunning*

Bereken het benodigde volume als volgt:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{lichaamsoppervlak (m}^2\text{)} \times \text{individuele dosis (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Trek de juiste hoeveelheid gereconstitueerde oplossing op uit de flacon.

Als intraveneuze toediening via een centrale veneuze lijn moet plaatsvinden, voeg dan de gereconstitueerde oplossing toe aan een infuuszak met ten minste 100 ml verdunningsmiddel (0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie of 5%- (50 mg/ml) glucoseoplossing voor infusie).

Als centrale veneuze toegang niet mogelijk is en een perifere veneuze lijn moet worden gebruikt, voeg dan de gereconstitueerde oplossing toe aan een infuuszak met ten minste 250 ml verdunningsmiddel (0,9%- (9 mg/ml)- natriumchlorideoplossing voor infusie of 5%- (50 mg/ml) glucoseoplossing voor infusie).

Inspecteer voorafgaand aan intraveneuze toediening de parenterale oplossing visueel op deeltjes. Zodra de infusie is voorbereid, moet deze direct worden toegediend.

#### Stabiliteit van de oplossingen tijdens gebruik

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 24 uur bij 2 °C tot 8 °C of 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product direct worden gebruikt. Als de oplossing niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de opslagtijd en -omstandigheden vóór gebruik. Deze mogen normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij reconstitutie/verdunding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Als reconstitutie/verdunding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden, kan het bereide, gebruiksklare product maximaal 24 uur worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C of 25 °C.

#### Verwijdering

Als u ongebruikte geneesmiddelen of afvalmateriaal voor cytotoxische geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.