

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZEPZELCA 2 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
ZEPZELCA 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

ZEPZELCA 2 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med pulver inneholder 2 mg lurbinectedin.

ZEPZELCA 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med pulver inneholder 4 mg lurbinectedin.

Én ml rekonstituert oppløsning inneholder 0,5 mg lurbinectedin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvitt til offwhite pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

ZEPZELCA, i kombinasjon med atezolizumab, er indisert for vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med småcellet lungekreft i utbredt stadium (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC), hvor sykdommen ikke har progrediert etter førstelinje induksjonsbehandling med atezolizumab, karboplatin og etoposid.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

ZEPZELCA-behandling skal innledes og overvåkes av helsepersonell som har erfaring med bruk av legemidler for kreftbehandling.

Dosering

Den anbefalte dosen av lurbinectedin er 3,2 mg/m² hver 21. dag inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet når det administreres i kombinasjon med atezolizumab.

Ved administrering av lurbinectedin samme dag, bør atezolizumab administreres først (se pkt. 5.1).

For den anbefalte intravenøse eller subkutane dosen av atezolizumab, samt for anbefalinger om dosejustering på grunn av toksisitet, se forskrivningsinformasjonen til disse legemidlene.

Behandling med ZEPZELCA skal innledes kun hvis absolutt nøytrofittall (ANC) er minst $1,5 \times 10^9/l$ og blodplatetallet er minst $100 \times 10^9/l$.

Behandlingskontinuitet og behandlingsforsinkelser

Ytterligere behandlingssykluser (dvs. syklus 2 eller påfølgende) vil bli administrert hver 21. dag hvis pasienten oppfyller alle kriteriene for behandlingskontinuitet som er oppført ovenfor (se også tabell 2 for dosejusteringskriterier ved bivirkninger av ZEPZELCA).

Hvis en pasient ikke oppfyller kravene til behandlingskontinuitet på dag 1 av en hvilken som helst syklus etter syklus 1, vil behandlingen bli utsatt til tilstrekkelig restitusjon er oppnådd, i maksimalt 21 dager etter den planlagte behandlingsdatoen. Hvis ingen restitusjon er oppnådd etter en forsinkelse på 21 dager, må behandlingen stoppes.

Dersom atezolizumab seponeres på grunn av en immunrelatert alvorlig bivirkning, kan behandling med lurbinectedin fortsettes ved den nåværende dosen som enkeltstående legemiddel. Hvis immuntoksisitet oppstår på nytt til tross for seponering av atezolizumab, skal behandling med lurbinectedin også seponeres.

Legemidler som gis før infusjonen

Følgende legemidler skal administreres før infusjonen for antiemetisk profylakse:

- kortikosteroider (intravenøs deksametason 8 mg eller tilsvarende)
- serotoninantagonister (intravenøs ondansetron 8 mg eller tilsvarende)

Legemidler som gis etter infusjonen

Primær profylakse med granulocytstимуlerende faktor (G-CSF) anbefales for å redusere risikoen for alvorlig nøytropeni/febril nøytropeni.

Om nødvendig kan post-medisinering inkludere administrering av forlenget antiemetisk behandling i 2 dager:

- kortikosteroider (oral deksametason 4 mg eller tilsvarende), eller
- serotoninantagonister (oral ondansetron 8 mg eller tilsvarende), eller
- metoklopramid (intravenøst eller oralt 10 mg eller tilsvarende hver 8. time)

Dosejustering ved bivirkninger

De anbefalte dosereduksjonene ved bivirkninger er oppført i tabell 1.

Tabell 1: Dosereduksjon for ZEPZELCA ved bivirkninger

Anbefalt startdose	1. dosereduksjon	2. dosereduksjon	3. dosereduksjon
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Stopp
1,6 mg/m ² *	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Stopp

*Dosereduksjonsplan som gjelder for 50 % redusert dose (dvs. 1,6 mg/m²) brukt i tilfeller med moderat nedsatt leverfunksjon eller samtidig administrering med sterke eller moderate CYP3A-hemmere.

De anbefalte dosejusteringene ved bivirkninger er presentert i tabell 2.

Tabell 2: Dosejusteringskriterier for ZEPZELCA ved bivirkninger

Bivirkning	Alvorlighetsgrad ^a	Dosejustering
Nøytropeni ^b (se pkt. 4.4)	Grad 4 ELLER enhver grad av febril nøytropeni ELLER forbundet med infeksjon/sepsis i alle grader	• Paus behandlingen med ZEPZELCA til grad ≤ 1 og eventuell tilknyttet feber/infeksjon/sepsis har opphørt, OG • Gjenoppta ZEPZELCA ved en redusert dose^b
Trombocytopeni (se pkt. 4.4)	Grad 3 med blødning ELLER Grad 4	• Paus behandlingen med ZEPZELCA til blodplatetallet $\geq 100 \times 10^9/l$, OG • Gjenoppta ZEPZELCA ved redusert dose
Levertoksisitet (se pkt. 4.4) og andre bivirkninger	Grad 2	• Paus behandlingen med ZEPZELCA til grad ≤ 1 (for ASAT og ALAT til ≤ 3 ULN), OG • Gjenoppta ZEPZELCA ved samme dose
	Grad ≥ 3	• Paus behandlingen med ZEPZELCA til grad ≤ 1 (for ASAT og ALAT til ≤ 3 ULN). OG • Gjenoppta ZEPZELCA ved redusert dose
Rabdomyolyse	Grad 2	• Paus behandlingen med ZEPZELCA til grad ≤ 1, OG • Gjenoppta ZEPZELCA ved samme dose
	Grad ≥ 3	• Seponer ZEPZELCA permanent
Ikke-hematologisk toksisitet	Grad 2	• Paus behandlingen med ZEPZELCA til grad ≤ 1, OG • Gjenoppta ZEPZELCA ved samme dose
	Grad ≥ 3	• Paus behandlingen med ZEPZELCA til grad ≤ 1, OG • Gjenoppta ZEPZELCA ved redusert dose
Tumorlysesyndrom	Grad 2	• Paus behandlingen med ZEPZELCA til grad ≤ 1, OG • Gjenoppta ZEPZELCA ved samme dose
	Grad ≥ 3	• Seponer ZEPZELCA permanent
Enhver bivirkning som krever hyppige eller forlengede (> 2 uker) doseforsinkelser	-	• Reduser dosen med ZEPZELCA eller seponer

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) versjon 5.0.

^b Pasienter med isolert grad 4 nøytropeni (nøytrofiltall mindre enn 500 celler/mm^3) og som ikke hadde fått G-CSF som primær profylakse, kan motta G-CSF-profylakse i stedet for å gjennomgå dosereduksjon av lurbinektedin.

Dosejustering ved samtidig administrering med sterke eller moderate CYP3A-hemmere

Samtidig administrering av lurbinectedin med sterke eller moderate CYP3A-hemmere bør unngås. Hvis samtidig administrering ikke kan unngås, skal dosen med lurbinectedin reduseres med 50 % av den godkjente dosen (se pkt. 4.5). Dersom det oppstår bivirkninger med redusert startdose, er opptil to påfølgende dosereduksjoner, hver på 20 %, tillatt (se tabell 1 i pkt. 4.2).

Spesiell populasjon

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter i alderen ≥ 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med lett (CrCL 60–89 ml/min) eller moderat (CrCL på 30–59 ml/min) nedsatt nyrefunksjon.

Lurbinectedin har ikke blitt evaluert hos et tilstrekkelig antall pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min) eller terminal nyresykdom for å estimere risikoen. Det skal derfor ikke administreres til disse pasientene (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Behandling med lurbinectedin anbefales ikke hos pasienter med forhøyet ASAT eller ALAT (ASAT eller ALAT $> 3 \times$ ULN), på grunn av begrenset klinisk erfaring.

Ingen dosejustering anbefales for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN, eller total bilirubin 1 til $\leq 1,5 \times$ ULN og enhver ASAT).

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $> 1,5$ til $\leq 3 \times$ ULN og enhver ASAT), er den anbefalte dosen av ZEPZELCA 1,6 mg/m² ved intravenøs infusjon over 60 minutter hver 21. dag inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet (se pkt. 5.2). Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon bør overvåkes for økte bivirkninger. Dersom det oppstår bivirkninger med redusert startdose, er opptil to påfølgende dosereduksjoner, hver på 20 %, tillatt (se tabell 1 i pkt. 4.2).

Administrasjon av ZEPZELCA hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $> 3 \times$ ULN) bør unngås. Hvis administrering av ZEPZELCA ikke kan unngås, er den anbefalte dosen 1,6 mg/m² ved intravenøs infusjon over 60 minutter hver 21. dag inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet (se pkt. 5.2). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør overvåkes for økte bivirkninger. Dersom det oppstår bivirkninger med redusert startdose, er opptil to påfølgende dosereduksjoner, hver på 20 %, tillatt (se tabell 1 i pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ingen relevant bruk av ZEPZELCA i den pediatriske populasjonen ved behandling av SCLC.

Administrasjonsmåte

ZEPZELCA er kun til intravenøs bruk. Det må administreres via intravenøs infusjon over en periode på én time.

Forholdsregler som skal tas før håndtering eller administrering av legemidlet

ZEPZELCA skal rekonstitueres og deretter fortynnes ytterligere før administrering.

Bruk av et sentralt venekateter skal vurderes for å redusere risikoen for ekstravasasjon (se pkt. 4.4) og tromboflebitt, spesielt hos pasienter med begrenset venøs tilgang.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Myelosuppresjon

ZEPZELCA kan forårsake alvorlig og livstruende myelosuppresjon, inkludert febril nøytropeni og sepsis.

ZEPZELCA skal ikke administreres til pasienter med baseline nøytrofiltall på mindre enn $1,5 \times 10^9/l$ og blodplatetall på mindre enn $100 \times 10^9/l$.

Fullstendig blodstatus inkludert differensiantelling av hvite blodceller og blodplatetelling skal overvåkes ved baseline og før hver syklus. Dosejusteringer kan være nødvendig (se tabell 2 i pkt. 4.2).

I tilfeller med nøytrofiltall på mindre enn $500/mm^3$ eller en verdi som er mindre enn nedre normalgrense som er forbundet med infeksjon/sepsis, anbefales bruk av G-CSF.

Levertoksisitet

ALAT- og ASAT-økninger er rapportert med ZEPZELCA (se pkt. 4.8).

Levertester, inkludert ALAT, ASAT og bilirubin, skal overvåkes før oppstart av ZEPZELCA og periodisk under behandlingen som klinisk indisert. Dosejusteringer kan være nødvendig (se tabell 1 i pkt. 4.2).

Ekstravasasjon som resulterer i vevsnekrose

Ekstravasasjon av ZEPZELCA som resulterer i skade på hud og bløtvev, inkludert nekrose som krever debridering, kan forekomme (se pkt. 4.8).

Bruk av et sentralt venekateter skal vurderes for å redusere risikoen for ekstravasasjon, spesielt hos pasienter med begrenset venøs tilgang. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på ekstravasasjon under ZEPZELCA-infusjonen.

Hvis det oppstår ekstravasasjon, skal infusjonen seponeres umiddelbart, infusjonskateteret fjernes og pasienten overvåkes for tegn og symptomer på vevsnekrose. Tid til debut av nekrose etter ekstravasasjon kan variere. Støttende behandling skal gis og en egnet medisinsk spesialist skal ved behov konsulteres for å håndtere tegn og symptomer på ekstravasasjon. Påfølgende infusjoner skal administreres på et sted som ikke ble påvirket av ekstravasasjon.

Rabdomyolyse

Rabdomyolyse er rapportert hos pasienter behandlet med ZEPZELCA (se pkt. 4.8).

Kreatinfosfokinase (CPK) bør overvåkes før oppstart av ZEPZELCA og periodisk under behandlingen som klinisk indisert.

Hvis rabdomyolyse forekommer, skal støttende tiltak som parenteral hydrering, alkalisering av urinen og dialyse umiddelbart igangsettes, som indisert. Basert på alvorlighetsgraden skal ZEPZELCA-behandlingen pauses eller dosen reduseres [se tabell 2 i pkt. 4.2].

Forsiktighet bør utvises hvis legemidler med kjent tilknytning til rabdomyolyse (f.eks. statiner), administreres samtidig med lurbinectedin, siden risikoen for rabdomyolyse kan øke.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Tumorlysesyndrom (TLS), som kan være dødelig, har blitt rapportert med ZEPZELCA-behandling. Helsepersonell anbefales å overvåke pasienter nøye for TLS, spesielt de med en høy tumorbyrde. Viktige forholdsregler inkluderer forebygging av dehydrering og håndtering av ubalanse i nivåene av elektrolytter. Hvis TLS utvikles, skal det behandles raskt, og det potensielle behovet for avbrudd eller seponering av behandlingen skal vurderes (se pkt. 4.2).

Samtidig administrering med sterke CYP3A-induktorer

Samtidig administrering av sterke CYP3A-induktorer bør unngås (se pkt. 4.5).

Embryoføtal toksisitet

Lurbinectedin kan forårsake fosterskader når det administreres til en gravid kvinne. Graviditetstesting anbefales hos kvinner i fertil alder før oppstart av behandling.

Kvinnelig pasient i fertil alder skal bruke svært sikker prevensjon under behandlingen og i 7 måneder etter den siste dosen.

Mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder skal bruke kondom under behandlingen og i 4 måneder etter den siste dosen. Kvinnelige partnere i fertil alder skal bruke svært sikker prevensjon i den samme perioden (se pkt. 4.6 og 5.3).

Sykdomsspesifikke forholdsregler – SCLC

Pasienter med ECOG-funksjonsstatus ≥ 2 ; metastaser i sentralnervesystemet, en historie med autoimmun sykdom eller administrasjon av systemiske immunsuppressive legemidler innen 1 uke før inklusjon, ble ekskludert i den pivotale studien av SCLC (se pkt. 5.1). I fravær av data skal lurbinectedin i kombinasjon med atezolizumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av den potensielle individuelle fordelene/risikoen.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av sterke eller moderate CYP3A-hemmere på lurbinectedin

I en dedikert legemiddelinteraksjonsstudie ($n = 8$) med itraconazol, en sterk CYP3A4-hemmer, ble systemisk eksponering av total lurbinectedin økt med omtrent 2,7 ganger ($AUC_{0-\infty}$) og total plasmaclearance ble redusert med 63 %, når lurbinectedin ble gitt samtidig med itraconazol (total daglig dose på 200 mg i 12 dager, 4 dager før opptil 8 dager etter administreringen av lurbinectedin).

Samtidig administrering av ZEPZELCA med sterke eller moderate CYP3A-hemmere bør unngås. Hvis samtidig administrering med sterke CYP3A-hemmere (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, lopinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, boceprevir, telaprevir) eller moderate CYP3A-hemmere (f.eks. aprepitant, ciprofloksacin, erytromycin, ciklosporin, flukonazol, diltiazem, verapamil) ikke kan unngås, skal dosen av ZEPZELCA reduseres med 50 % av den godkjente dosen (se pkt. 4.2). Dersom det oppstår bivirkninger med redusert startdose, er opptil to påfølgende dosereduksjoner, hver på 20 %, tillatt (se tabell 1 i pkt. 4.2).

Effekt av sterke CYP3A-induktorer på lurbinektedin

I en dedikert legemiddelinteraksjonsstudie (n = 8) med bosentan, en moderat CYP3A4-induktor, ble systemisk eksponering av total lurbinektedin redusert med ca. 20 % ($AUC_{0-\infty}$) og total plasmaclearance ble økt med 25 % når lurbinektedin ble gitt samtidig med bosentan (125 mg to ganger daglig i 5 dager). Størrelsen på disse endringene utelukker derfor en klinisk relevant effekt av samtidig administrering av moderate CYP3A4-induktorer (f.eks. bosentan, senobamat, dabrafenib, efavirenz, etravirin, lorlatinib, peksidartinib, fenobarbital, primidon, sotorasib) på eksponeringen av lurbinektedin og ingen dosejustering er påkrevd.

Samtidig administrering av sterke CYP3A-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, prikkperikum (*Johannesurt*, *Hypericum perforatum*)) med ZEPZELCA bør unngås. Vurder alternative legemidler med mindre CYP3A-induksjon (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos menn og kvinner

Graviditetstesting anbefales hos kvinner i fertil alder før oppstart av behandling med lurbinektedin.

Kvinnelige pasienter i fertil alder skal bruke svært sikker prevensjon under behandlingen og i 7 måneder etter den siste dosen.

Mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder skal bruke kondom under behandlingen og i 4 måneder etter den siste dosen. Kvinnelige partnere i fertil alder skal bruke svært sikker prevensjon i den samme perioden (se pkt. 4.4 og 5.3).

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av lurbinektedin hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist alvorlig embryoføtal utviklingstoksisitet (se pkt. 5.3).

Lurbinektedin skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med lurbinektedin nødvendig.

Gravide eller ikke-gravide kvinner i fertil alder skal informeres om den potensielle risikoen for et foster. Hvis ZEPZELCA brukes under graviditet, eller hvis en pasient blir gravid mens hun får ZEPZELCA, skal pasienten bli informert om den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om lurbinektedin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for det ammende barnet kan ikke utelukkes.

Lurbinektedin er kontraindisert under amming.

Fertilitet

Selv om ingen spesifikke studier ble utført for å vurdere fertilitet med lurbinectedin, og ingen tydelige tegn på toksisitet for reproduksjonsorganene ble observert i toksisitetsstudier, er det på grunn av forbindelsens egenskaper (cytotoksisk og mutagen) sannsynlig at den vil påvirke reproduksjonsevnen.

Råd om bevaring av eggceller eller sæd skal søkes før behandling på grunn av muligheten for irreversibel infertilitet på grunn av behandling med lurbinectedin. Genetisk rådgivning anbefales også for pasienter som ønsker å få barn etter behandlingen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

ZEPZELCA har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever fatigue, svimmelhet, vertigo og kvalme bør rådes til å ikke kjøre bil og bruke maskiner før symptomene avtar (se pkt. 4.8)

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene var kvalme (37,6 %), fatigue* (34,3 %), anemi (33,9 %), trombocytopeni (27,7 %) og nøytropeni (25,2 %).

De hyppigste grad 3/4-bivirkningene var nøytropeni (12,4 %), trombocytopeni (11,2 %), anemi (9,5 %) og fatigue* (5,0 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 34,3 % av pasientene som fikk ZEPZELCA med atezolizumab. De hyppigste alvorlige bivirkningene var trombocytopeni (2,9 %), pneumoni (3,7 %), luftveisinfeksjon (2,5 %) og dyspné (2,1 %). Fatale bivirkninger forekom hos 5 % av pasientene som fikk ZEPZELCA med atezolizumab, i de fleste tilfeller på grunn av pneumoni og andre lungeinfeksjoner.

Behandling med ZEPZELCA ble permanent seponert på grunn av bivirkninger hos 5,8 % av pasientene som fikk ZEPZELCA i kombinasjon med atezolizumab. Den hyppigste bivirkningen som krevde permanent seponering av ZEPZELCA var nøytropeni (1,7 %).

Bivirkninger som førte til avbrytelse av ZEPZELCA hos pasienter som fikk ZEPZELCA med atezolizumab, forekom hos 28,9 % av pasientene; de vanligste bivirkningene som førte til avbrytelse var nøytropeni (5,4 %), anemi (5,0 %), fatigue* (4,6 %) og trombocytopeni (3,3 %).

Dosereduksjoner av ZEPZELCA på grunn av en bivirkning hos pasienter som fikk ZEPZELCA med atezolizumab, forekom hos 16,1 % av pasientene. De hyppigste bivirkningene som krevde dosereduksjoner hos pasienter som fikk ZEPZELCA med atezolizumab inkluderte trombocytopeni (4,1 %), fatigue* (3,3 %), kvalme (2,1 %) og oppkast (2,1 %).

*For foretrukne begrep slått sammen, se fotnoten i tabell 3.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i den kliniske studien IMforte er oppført etter MedDRA-organklasser og etter frekvens i tabell 3.

Frekvenser av bivirkninger er basert på bivirkningsfrekvenser uansett årsak identifisert hos 242 pasienter eksponert for lurbinectedin i kombinasjon med atezolizumab i løpet av en median behandlingsvarighet på 4,4 måneder i den kliniske studien IMforte (se pkt. 5.1 for informasjon om hovedkarakteristika for deltakere i denne kliniske studien). Ytterligere bivirkninger ble rapportert etter markedsføring.

Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), “ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)”. Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkninger etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3. Bivirkninger opplevd av pasienter behandlet med ZEPZELCA i kombinasjon med atezolizumab

Frekvenskategori (alle grader)	Bivirkning etter organklasser	Alle grader (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Vanlige	Pneumoni	5,4	3,3
	Urinveisinfeksjon ^a	5,4	0,4
	Infeksjon	3,3	1,2
	Hudinfeksjon ^b	2,1	0,4
Mindre vanlige	Sepsis	0,4	0,4
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Svært vanlige	Anemi	33,9	9,5
	Trombocytopeni	27,7	11,2
	Nøytropeni	25,2	12,4
	Leukopeni	12,4	2,9
Vanlige	Lymfopeni	5,4	2,1
	Febril nøytropeni	1,7	1,7
Mindre vanlige	Pancytopeni	0,4	0,4
Endokrine sykdommer			
Vanlige	Hypotyreose	7,9	0
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Svært vanlige	Redusert matlyst	18,2	0,8
Vanlige	Hypomagnesemi	5,4	0,4
	Hypokalsemi	4,5	0,8
Svært sjeldne	Tumorlysesyndrom ^c	frekvens ikke kjent	-
Nevrologiske sykdommer			
Vanlige	Perifer nevropati ^d	8,3	0,8
	Hodepine	6,6	0
	Dysgeusi	2,9	0
Karsykdommer			
Vanlige	Flebitt	7,0	0
	Tromboflebitt	4,5	0,4
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Svært vanlige	Dyspné	10,7	2,5
Vanlige	Hoste	9,9	0
	Pneumonitt	4,5	0,8
	Produktiv hoste	4,1	0
Gastrointestinale sykdommer			
Svært vanlige	Kvalme	37,6	2,9
	Diaré	15,7	0,4
	Oppkast	14,9	0,8
	Forstoppelse	12,8	0
Vanlige	Abdominal smerte ^e	9,9	0,4
	Dyspepsi	4,5	0
	Stomatitt	2,5	0
Hud- og underhudssykdommer			
Vanlige	Pruritus	7,9	0,4
	Utslett	5,8	0

Frekvenskategori (alle grader)	Bivirkning etter organklasser	Alle grader (%)	Grad ≥ 3 (%)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Svært vanlige	Muskel-skjelettsmerter ^f	15,7	0,8
Vanlige	Artralgi	8,3	1,2
Sjeldne	Rabdomyolyse ^c	Frekvens ikke kjent	-
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Svært vanlige	Fatigue ^g	34,3	5,0
Vanlige	Ødem ^h	6,2	0,4
	Pyreksi	5,4	0
	Perifer hevelse	4,5	0,4
	Ekstravasasjon ⁱ	3,3	0
	Mukosal inflammasjon	2,5	0
Undersøkelser			
Vanlige	Økte transaminaser ^j	9,1	2,9
	Økt kreatinin i blod	5,4	0
	Økt gamma-glutamyltransferase	3,3	0,8
	Økt kreatinfosfokinase i blod	2,1	0,4
	Redusert	3,3	0
^a inkludert urinveisinfeksjon, cystitt ^b inkludert hudinfeksjon, cellulitt ^c frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data), rapportert etter markedsføring (informasjon relatert til grad ikke tilgjengelig) ^d inkludert hypoestesi, perifer nevropati, parestesi, perifer sensorisk nevropati ^e inkludert abdominalt ubehag, abdominal distensjon, abdominal smerte, øvre abdominal smerte ^f inkludert rygg smerter, muskel-skjelettsmerter i brystet, muskel-skjelettsmerter, myalgi, nakkesmerter, smerter i ekstremiteter ^g inkludert asteni, fatigue ^h inkludert ødem, perifert ødem ⁱ i få tilfeller ble vevsnekrose rapportert ^j inkludert økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økte transaminaser			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nøytropeni

I IMforte opplevde 25,2 % av pasientene nøytropeni (alle grader), 12,4 % opplevde grad 3/4 nøytropeni og 1,7 % opplevde febril nøytropeni og 0,4 % sepsis. Median tid før første forekomst av nøytropeni* (alle grader) var 10 (område: 7–29) dager. Median varighet var 11 (område: 1–196) dager. Nøytropeni* førte til dosereduksjon eller avbrytelse hos henholdsvis 1,7 % eller 5,4 % av pasientene. Behandlingen ble permanent seponert hos 1,7 % av pasientene.

Levertoksisitet

I IMforte ble ALAT-økning rapportert hos 6,6 % av pasientene (2,5 % ≥ grad 3), mens ASAT-økning ble rapportert hos 7,0 % av pasientene (1,2 % ≥ grad 3). Median tid til første forekomst av ALAT-økning (alle grader) var 7 (område: 3–22) dager. Median varighet var 17 (område: 7–21) dager. ALAT-økning førte til dosereduksjon hos 0,4 % av pasientene eller avbrytelse hos 0,4 % av pasientene. Median tid til første forekomst av ASAT-økning (alle grader) var 4 (område: 3–8) dager. Median varighet var 9 (område: 6–21) dager. ASAT-økning førte til dosereduksjon hos 0,8 % av pasientene.

Rabdomyolyse

Tilfeller av rabdomyolyse har blitt rapportert ved bruk av ZEPZELCA etter markedsføring. Ingen tilfeller med dødelig utgang har blitt rapportert.

Ekstravasasjon

Tilfeller av ekstravasasjon med lokal irritasjon har blitt rapportert som mindre vanlig ved bruk av ZEPZELCA etter markedsføring. I noen få tilfeller ble det rapportert vevsnekrose som krevde debridering.

Tumorlysesyndrom

Tilfeller av tumorlysesyndrom har blitt rapportert ved bruk av ZEPZELCA etter markedsføring.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Hvis en overdose mistenkes, må pasienten overvåkes nøye for myelosuppresjon og leverenzymmer, og støttende pleietiltak må iverksettes etter behov.

Det finnes ingen kjent motgift ved overdose med lurbinectedin.

Hemodialyse forventes ikke å forsterke elimineringen av lurbinectedin fordi lurbinectedin i høy grad er bundet til plasmaproteiner (99 %), og renal utskillelse er ubetydelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX69

Virkningsmekanisme

Lurbinectedin hemmer den onkogene transkripsjonsprosessen gjennom (i) dens binding til CG-rike sekvenser av DNA, som er lokalisert i promotorer av proteinkodende gener; (ii) fordrivelsen av onkogene transkripsjonsfaktorer fra deres bindingssteder; og (iii) bremsing av RNA-polymerase II elongering og dens spesifikke nedbrytning av ubiquitin-proteasom-systemet med alle prosessene som fører til påfølgende cellesyklusarrest og apoptose av tumorceller.

Lurbinectedin undertrykker ekspresjonen av inflammatoriske og motilitetsrelaterte gener ved ikke-toksiske nanomolære konsentrasjoner *in vitro*, samtidig som det hemmer cellemigrasjon og adhesjon. Ved høyere konsentrasjoner induserer det apoptose i monocytter og makrofager gjennom kaspase-8-aktivering. *In vivo* (murine modeller), begrenser antitumordosering (0,18–0,20 mg/kg) tumorvekst, reduserer spesifikke immuncellepopulasjoner og reduserer tumorvaskularitet.

Farmakodynamiske effekter

Hjerte-elektrofysiologi

Potensialet for QTc-forlengelse med lurbinectedin ble evaluert hos 39 pasienter med avansert kreft. Store effekter (> 10 ms) på QTc-intervallet ble ikke påvist med lurbinectedin dosert med 3,2 mg/m² hver 21. dag.

Klinisk effekt og sikkerhet

Småcellet lungekreft i utbredt stadium

Effekten av vedlikeholdsbehandling med ZEPZELCA i kombinasjon med atezolizumab ble undersøkt hos 483 pasienter med førstelinje ES-SCLC i IMforte, en randomisert, multisenter, åpen studie. Deltakerne var kvalifisert for randomisering hvis de har oppnådd CR, PR eller SD med RECIST v1.1 basert på radiografisk vurdering innen 28 dager før randomisering etter fullføring av 4 sykluser med induksjonsbehandling med atezolizumab, karboplatin og etoposid, og hvis de hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1. Kvalifiserte pasienter ble randomisert 1:1 til å motta vedlikeholdsbehandling med enten lurbinectedin med atezolizumab eller atezolizumab alene. Med mindre kontraindisert, ble primær profylakse med G-CSF gitt til pasienter som ble fordelt til lurbinectedin med atezolizumab-armen. Studien ekskluderte pasienter med CNS-metastaser, en historie med autoimmun sykdom eller ved administrasjon av systemiske immunsuppressive legemidler innen 1 uke før innmelding. Randomisering ble stratifisert etter ECOG-funksjonsstatus (0 kontra 1), laktatdehydrogenase (LDH) ($\leq$ ULN kontra $>$ ULN), tilstedeværelse av levermetastaser ved innmelding (ja kontra nei) og tidligere mottak av profylaktisk kraniebestråling (ja kontra nei).

Pasientene ble randomisert til én av følgende to behandlingsarmer:

- ZEPZELCA 3,2 mg/m² intravenøst med atezolizumab 1 200 mg intravenøst én gang hver 3. uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller
- atezolizumab 1 200 mg intravenøst én gang hver 3. uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Primære effektendepunkter var total overlevelse (*overall survival*, OS) og uavhengig vurdering (*Independent Review Facility*, IRF) av progresjonsfri overlevelse (*progression-free survival*, PFS) i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 i den randomiserte populasjonen (se tabell 5).

Totalt 483 pasienter ble randomisert: 242 til ZEPZELCA med atezolizumab-armen og 241 til atezolizumab-armen. Median alder var 66 år (område 35 til 85 år, med 13 % $\geq$ 75 år). De fleste pasientene var av europeisk avstamning (81,6 %), 12,8 % var av asiatisk avstamning, 6,6 % var av spansk avstamning og < 1 % var mørkhudet av afrikansk avstamning. De fleste pasientene var menn (62,5 %) og 97,5 % var nåværende eller tidligere røykere. Baseline ECOG-funksjonsstatus var 0 (42,9 %) eller 1 (57,1 %).

Effektresultatene er presentert i tabell 5 og figur 1 og 2.

Tabell 4: Effektresultater fra IMforte-studien

	lurbinectedin med atezolizumab N = 242	atezolizumab N = 241
Total overlevelse¹		
Dødsfall (%)	113 (46,7 %)	136 (56,4 %)
Median, måneder (95 % KI)	13,2 (11,9; 16,4)	10,6 (9,5; 12,2)
Hazard ratio ² (95 % KI) p-verdi ^{3, 6}		0,73 (0,57; 0,95) 0,0174
Progresjonsfri overlevelse^{1, 4, 5}		
Antall hendelser (%)	174 (71,9 %)	202 (83,8 %)
Median, måneder (95 % KI)	5,4 (4,2; 5,8)	2,1 (1,6; 2,7)
Hazard ratio ² (95 % KI)		0,54 (0,43; 0,67)

p-verdi^{3, 7}

< 0,0001

Cut-off: 29. juli 2024

¹Målt fra tidspunktet for randomisering

²Stratifisert etter ECOG-funksjonsstatus, LDH-nivå, tilstedeværelse av levermetastaser og tidligere mottak av profylaktisk kranial bestråling

³Basert på den stratifiserte log-rank-testen

⁴Som bestemt av IRF

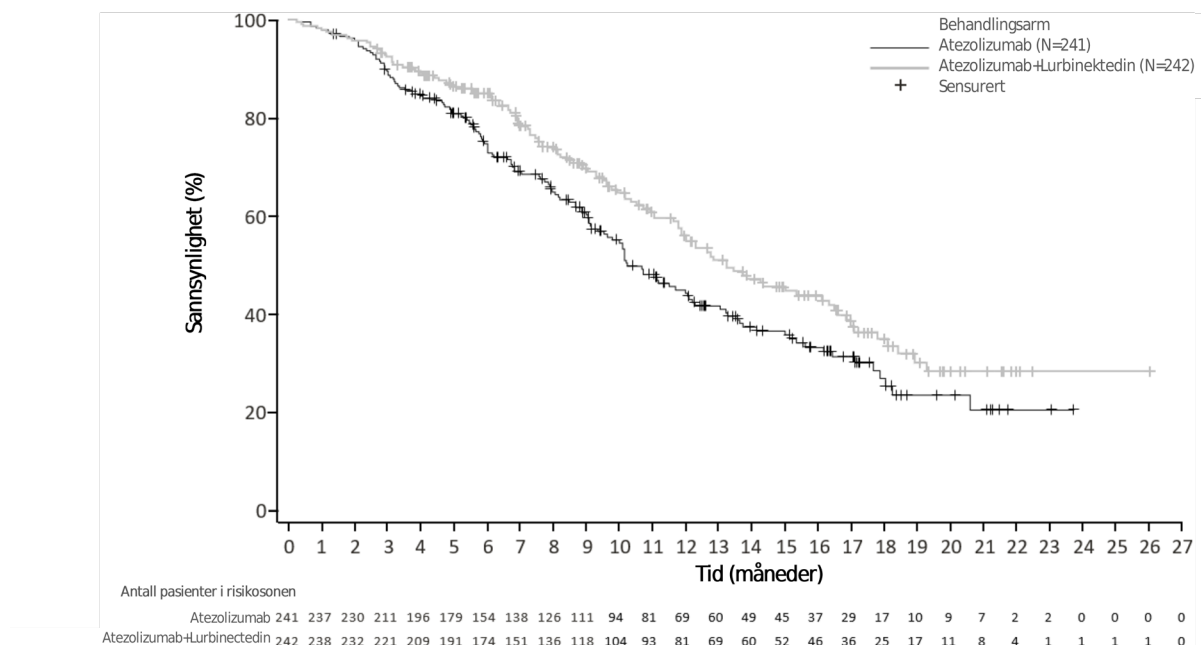
⁵per RECIST v1.1

⁶Sammenlignet med den allokerte alfaen på 0,0313 (tosidig) for denne interim OS-analysen.

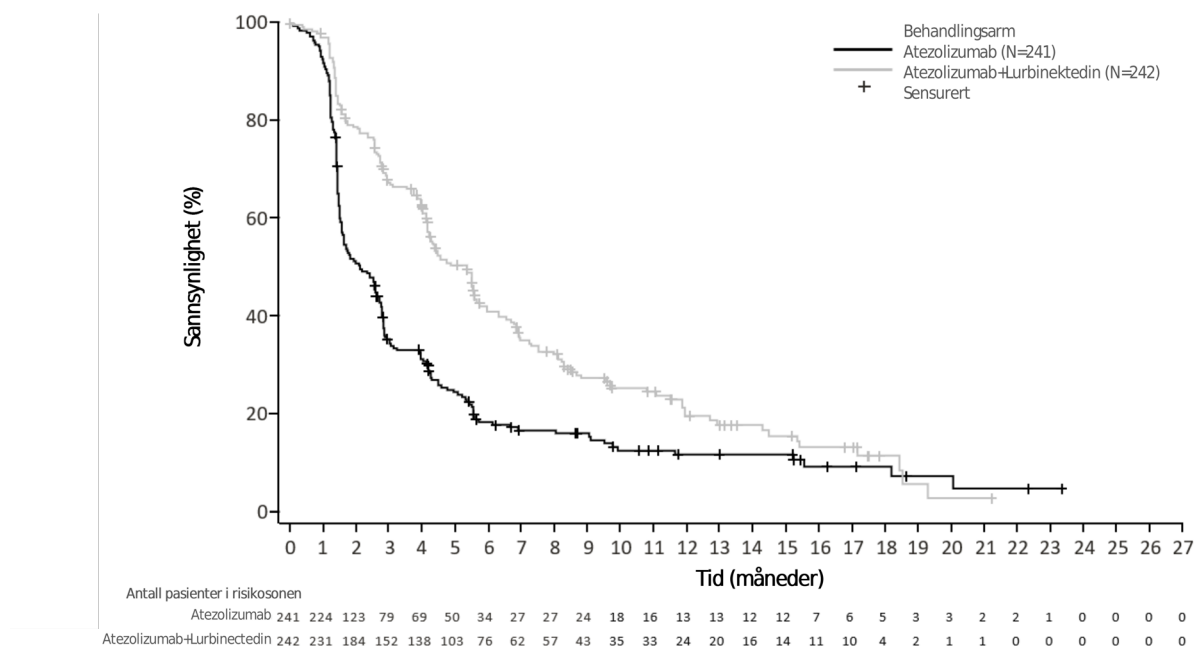
⁷Sammenlignet med den allokerte alfaen på 0,001 (tosidig) for denne endelige PFS-analysen.

KI=konfidensintervall

Figur 1: Kaplan-Meier-diagram over total overlevelse i IMforte-studien



Figur 2: Kaplan-Meier-diagram av IRF-vurdert progresjonsfri overlevelse i IMforte-studien



Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ZEPZELCA i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen i behandlingen av SCLC (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter en 3,2 mg/m² lurbinectedin-dose administrert som en 1-times intravenøs infusjon, var geometriske gjennomsnitt for total plasma C_{max} og AUC_∞, henholdsvis 107 mikrog/l og 551 mikrog*h/l. Ingen akkumulering av lurbinectedin i plasma er observert ved gjentatt administrasjon hver 21. dag.

Distribusjon

Typisk distribusjonsvolum av lurbinectedin ved steady state er 504 l. Binding til plasmaproteiner er ca. 99 %, til både albumin og α-1-syreglykoprotein, med et beregnet blod-til-plasma-fordelingsforhold på 0,68.

Biotransformasjon

In vitro-studier

In vitro-studier med humane levermikrosomer og supersomer indikerer at CYP3A4 er det viktigste CYP-enzymet som er ansvarlig for hepatisk metabolisme av lurbinectedin.

Cytokrom P450 (CYP)-enzymer: Lurbinectedin er ikke en hemmer av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Lurbinectedin er ikke en induktor av CYP1A2 eller CYP3A4. Lurbinectedins potensiale til å indusere CYP2B6 er ikke kjent.

Transportørsystemer: Lurbinectedin er et substrat for MDR1 (P-gp), men er ikke et substrat for OATB1P1, OATP1B3, OCT1 eller MATE1. *In vitro* viste lurbinectedin potensial for å hemme MDR1, OATP1B1, OATP1B3 og OCT1, imidlertid anses ikke disse funnene som klinisk relevante. Lurbinectedin er ikke en hemmer av BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 eller OCT2.

Eliminasjon

Den terminale halveringstiden til lurbinectedin er 51 timer. Total plasmaclearance for lurbinectedin er 11 l/t.

Lurbinectedin-relatert radioaktivitet ble hovedsakelig utskilt via avføring (89 % av dosen), med kun spor av uendret lurbinectedin detektert i avføring (< 0,2 % av dosen). Utskillelse i urin var av mindre omfang (6 % av dosen), hovedsakelig som uendret forbindelse (1 % av dosen) og én metabolitt (opptil 1 % av dosen).

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til lurbinectedin er lineær i doseområdet 0,02–6,9 mg/m².

Spesielle populasjoner

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste at vekt (område: 39–154 kg), alder (område: 18–85 år) og kjønn ikke har en klinisk betydningsfull innvirkning på den systemiske eksponeringen av lurbinectedin.

Nedsatt leverfunksjon

En dedikert studie ble utført for å evaluere betydningen av varierende grad av nedsatt leverfunksjon på lurbinektedin hos pasienter med avanserte solide tumorer. Pasientene ble klassifisert i henhold til National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG)-klassifisering til å ha normal leverfunksjon eller lett (total bilirubin $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN, eller total bilirubin > 1 til $\leq 1,5 \times$ ULN og ASAT = alle verdier), moderat (total bilirubin $> 1,5$ til $\leq 3 \times$ ULN og ASAT = alle verdier) eller alvorlig (total bilirubin > 3 ULN) nedsatt leverfunksjon. Pasienter med normal leverfunksjon og lett nedsatt leverfunksjon fikk lurbinektedin 3,2 mg/m² og pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon fikk lurbinektedin 1,6 mg/m². Ingen statistisk signifikante forskjeller ble observert på den samlede farmakokinetikken til lurbinektedin blant kohortene. Et statistisk signifikant høyere dosenormalisert M1 AUC metabolitt/modersubstans-ratio (*metabolite/parent ratio*, MPR) ble observert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (ratio: 5,95, 90 % KI: 2,54–13,98) og moderat nedsatt leverfunksjon (ratio: 8,65, 90 % KI: 3,94–19,01) sammenlignet med pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Ingen statistisk signifikante forskjeller ble observert i M4 MPR i forhold til gruppene med nedsatt leverfunksjon.

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser ble ingen åpenbare farmakokinetiske forskjeller observert hos 125 pasienter med lett nedsatt leverfunksjon som fikk lurbinektedin 3,2 mg/m² hver 21. dag sammenlignet med 625 pasienter med normal leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dedikerte studier av lurbinektedin har blitt utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser ble ingen åpenbar farmakokinetisk forskjell observert hos 165 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CrCL 60–89 ml/min), 73 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30–59 ml/min), og én pasient med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL 26 ml/min) som fikk lurbinektedin 3,2 mg/m² hver 21. dag sammenlignet med 166 pasienter med normal nyrefunksjon. De farmakokinetiske egenskapene til lurbinektedin hos pasienter med CrCL < 30 ml/min eller pasienter på dialyse er ikke kjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologi

Det primære målet for toksisitet identifisert hos ikke-kliniske arter (rotte, hund og NHP [*non-human primates*]) ble karakterisert som alvorlig, reversibel og ikke-kumulativ atrofi av benmarg, som var forbundet med doserelatert leukopeni, samt trombocytopeni og anemi. I tillegg opplevde dyr behandlet med lurbinektedin leverabnormiteter (flere mørke områder eller hoven lever, økte leverfunksjonsmarkører, gallegangskade med nekrose og/eller ødem, samt hepatocellulær degenerasjon/apoptose og periportal hepatocytisk hypertrofi). Ytterligere funn ble gjort i mage-tarmkanalen (mukosal atrofi), nyrer (kortikal tubulær degenerasjon og vakuolisering), hjerte (fokal, lett til moderat myokardiell degenerasjon og/eller nekrose) og injeksjonsstedet (perivaskulære/vaskulære inflammatoriske reaksjoner). En full restitusjon, etter opphør av dosering, ble observert for de fleste av disse endringene.

Genotoksisitet

Positive gentoksisitetsresultater ble oppnådd *in vitro* i mammaie cellelinjer, som viste doserelatert toksisitet ved alle konsentrasjoner som ble testet (område fra 48 til 0,188 ng/ml). Positive gentoksisitetsfunns forventes for lurbinektedin som et DNA-interagerende antineoplastisk middel (se pkt. 4.6).

Karsinogent potensial

Karsinogenitetstesting av lurbinektedin er ikke utført.

Reproduksjon og utvikling

Lurbinektedin-induserte maternal toksisitet ved enkeltdose på MTD (*maximum tolerated dose*)-nivå på 0,6 mg/m² administrert på dag 10 post-*coitum* og alvorlig embryotoksitet, noe som førte til 100 % embryodødelighet (se pkt. 4.4 og 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sukrose
Melkesyre
Natriumhydroksid (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

ZEPZELCA 2 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

18 måneder

ZEPZELCA 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

5 år

Rekonstituert og fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt vist i 24 timer ved enten 2 til 8 °C eller 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Hvis rekonstituering/fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold, kan det klargjorte legemidlet oppbevares i opptil 24 timer ved enten +2 °C til +8 °C eller +25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

ZEPZELCA 2 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

20 ml hetteglass (klart type 1-glass) med en propp (butylgummi) og hvitfarget forsegling (aluminium), som inneholder 2 mg lurbinektedin.

Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

ZEPZELCA 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

30 ml hetteglass (klart type 1-glass) med en propp (butylgummi) og blåfarget forsegling (aluminium), som inneholder 4 mg lurbinektedin.

Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Egnede prosedyrer for korrekt håndtering og destruksjon av cytotoksiske legemidler må følges. Du skal ha fått opplæring i riktige teknikker for å rekonstituere og fortynne ZEPZELCA, og du skal bruke beskyttende klær, inkludert maske, vernebriller og hansker under rekonstituering og fortynning. Utsiktet kontakt med hud, øyne eller slimhinner må behandles umiddelbart med store mengder vann. Du skal ikke arbeide med dette legemidlet hvis du er gravid.

Klargjør infusjonsvæske, oppløsning ved bruk av aseptisk teknikk som følger:

- Injiser 8 ml (for 4 mg styrke) eller 4 ml (for 2 mg styrke) vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset, noe som gir en oppløsning som inneholder 0,5 mg/ml lurbinektedin. Rist hetteglasset til pulveret er fullstendig oppløst. Den rekonstituerte oppløsningen er en klar, fargeløs eller lett gulaktig oppløsning, hovedsakelig fri for synlige partikler. Inspiser oppløsningen visuelt for partikler og misfarging.
- Beregn nødvendig volum av rekonstituert oppløsning som følger:
$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{kroppsoverflateareal (m}^2\text{)} \times \text{individuell dose (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$
- For administrasjon gjennom en sentral veneslange, trekk opp riktig mengde rekonstituert oppløsning fra hetteglasset og tilsett til en infusjonsbeholder som inneholder minst 100 ml fortynningsmiddel i form av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning.
- For administrasjon gjennom en perifer veneslange, trekk opp riktig mengde rekonstituert oppløsning fra hetteglasset og tilsett til en infusjonsbeholder som inneholder minst 250 ml fortynningsmiddel i form av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning.

Følgende materialer er kompatible med fortynnet ZEPZELCA fortynnet oppløsning:

- Polyolefinbeholdere (polyetylen, polypropylen og blandinger).
- PVC (som ikke inneholder DEHP), polyuretan og polyolefin infusjonssett (polyetylen, polypropylen og polybutadien).
- «In-line» polyetersulfon filtre med porestørrelser på 0,22 mikrometer.
- Implanterbare venøse tilgangssystemer med porter av titan og plastharpiks og intravenøse katetre av polyuretan eller silikon.

ZEPZELCA kan administreres med eller uten et «in-line»-filter.

Infusjonsslanger som inneholder nylonmembranfiltre skal ikke brukes når den rekonstituerte ZEPZELCA-oppløsningen fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning.

Lurbinektedin er et cytotoksisk legemiddel. Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE ZEPZELCA 2 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ZEPZELCA 2 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
lurbinektedin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med pulver inneholder 2 mg lurbinectedin.
Én ml rekonstituert oppløsning inneholder 0,5 mg lurbinectedin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: sukrose, melkesyre og natriumhydroksid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og ytterligere fortykning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum: håndteres med forsiktighet.

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

For oppbevaringsbetingelser for de rekonstituerte og fortynnede oppløsningene, se pakningsvedlegget.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kast eventuelt ubrukt legemiddel eller avfall i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2032/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS ZEPZELCA 2 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ZEPZELCA 2 mg pulver til konsentrat
lurbinektedin
i.v. etter rekonstituering og fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Cytostatikum
PharmaMar, S.A. (logo)

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE ZEPZELCA 4 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ZEPZELCA 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
lurbinektedin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med pulver inneholder 4 mg lurbinectedin.
Én ml rekonstituert oppløsning inneholder 0,5 mg lurbinectedin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: sukrose, melkesyre og natriumhydroksid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og ytterligere fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum: håndteres med forsiktighet.

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

For oppbevaringsbetingelser for de rekonstituerte og fortynnede oppløsningene, se pakningsvedlegget.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kast eventuelt ubrukt legemiddel eller avfall i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2032/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS ZEPZELCA 4 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ZEPZELCA 4 mg pulver til konsentrat
lurbinektedin
i.v. etter rekonstituering og fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Cytostatikum
PharmaMar, S.A. (logo)

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ZEPZELCA 2 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ZEPZELCA 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

lurbinektedin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ZEPZELCA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ZEPZELCA
3. Hvordan du bruker ZEPZELCA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ZEPZELCA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ZEPZELCA er og hva det brukes mot

ZEPZELCA er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet lurbinectedin.

ZEPZELCA brukes hos voksne til behandling av en type småcellet lungekreft (SCLC) som har spredd seg i lungene eller til andre deler av kroppen (SCLC i omfattende stadium). Det brukes sammen med atezolizumab som vedlikeholdsbehandling hos voksne hvor kreftsykdommen ikke har forverret seg etter behandling med atezolizumab, karboplatin og etoposid (andre kreftlegemidler).

Virkestoffet i ZEPZELCA, lurbinectedin, virker ved å feste seg til det genetiske materialet (DNA) inne i kreftcellene. Dette skader DNA-et og forstyrrer celleveksten og celleøkningen, noe som fører til at kreftceller dør. Det reduserer også aktiviteten til visse immunceller som hjelper tumorer med å vokse.

ZEPZELCA kan gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft. Det er viktig at du også leser pakningsvedleggene for andre kreftlegemidler du eventuelt får. Hvis du har spørsmål om disse legemidlene, spør legen din.

2. Hva du må vite før du bruker ZEPZELCA

Bruk ikke ZEPZELCA

- Dersom du er allergisk overfor lurbinectedin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Hvis du ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker ZEPZELCA hvis du har leverproblemer.

Snakk med lege før du får ZEPZELCA hvis du er usikker.

Redusert antall blodceller

ZEPZELCA kan forårsake alvorlig og livstruende myelosuppresjon (en tilstand der benmargen ikke kan produsere nok blodceller). Dette kan føre til febril nøytropeni (en reduksjon i nøytrofiler, hvite blodceller som bekjemper infeksjoner, med feber) og en reduksjon i blodplater, komponenter som hjelper blodet med å koagulere. Legen din vil ta blodprøver for å sjekke blodverdiene din før du starter behandling med ZEPZELCA og før hver behandlingssyklus.

Si fra til helsepersonell hvis du utvikler tegn på infeksjon, slik som:

- feber
- frysninger
- utmattelse/tretthet (fatigue)
- verking i kroppen
- hoste

eller tegn på lavt antall blodplater som:

- blåmerker
- blødning fra tannkjøtt eller nese
- blod i urin eller avføring
- kutt som blør lenge

Leverproblemer

ZEPZELCA kan forårsake en økning i leverenzymmer, som kan være et tegn på leverproblemer. Legen din vil ta blodprøver for å sjekke leverfunksjonen din før og under behandling med ZEPZELCA.

Alvorlige muskelproblemer (rabdomyolyse)

ZEPZELCA kan forårsake skade på musklene dine som øker nivået av et enzym i blodet som kalles kreatinfosfokinase. Du bør søke legehjelp umiddelbart hvis du opplever alvorlige muskelsmerter eller -svakhet.

Legen din vil ta en blodprøve for å sjekke disse enzymnivåene før du starter og periodisk under behandling med ZEPZELCA.

Infusjon som lekker ut av venen (ekstravasasjon)

Du skal søke legehjelp umiddelbart hvis du merker at ZEPZELCA-infusjon lekker ut av venen mens du får den, eller hvis du merker rødhet, hevelse, kløe eller ubehag på injeksjonsstedet på hvilket som helst tidspunkt. Det kan føre til skade og celledød i vevet rundt injeksjonsstedet (vevsnekrose, se også avsnitt 4), som kan kreve kirurgi.

Tumorlysesyndrom

ZEPZELCA kan føre til at kreftceller nedbrytes for raskt. Når mange celler nedbrytes samtidig, frigir de stoffer i blodet som kan forstyrre kroppens normale balanse. Dette kan skade nyrene og kan forårsake et livstruende problem som unormal hjerterytme og krampeanfall.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom i alderen 0 til 18 år fordi det er ingen relevant bruk av ZEPZELCA ved behandling av SCLC i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og ZEPZELCA

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler og plantebaserte legemidler/urtepreparater.

Følgende legemidler kan redusere effekten av ZEPZELCA, ved å redusere nivået av ZEPZELCA i kroppen din:

- fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin (mot kramper)
- rifampicin, rifapentin og rifabutin (mot tuberkulose)

- Prickperikum (Johannesurt, *Hypericum perforatum*, et plantebasert legemiddel mot depresjon og nedstemthet)

Følgende legemidler kan øke risikoen for bivirkninger med ZEPZELCA, siden de øker nivået av ZEPZELCA i kroppen din:

- ketokonazol, itraconazol, posakonazol, flukonazol eller vorikonazol (mot soppinfeksjoner)
- klaritromycin, erytromycin, telitromycin, ciprofloksacin (mot bakterieinfeksjoner)
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir, boceprevir, telaprevir (mot hiv-infeksjon)
- aprepitant (et legemiddel som brukes for å forhindre kvalme og oppkast)
- ciklosporin (et legemiddel som brukes til å hemme kroppens forsvarssystem)
- verapamil, diltiazem (mot høyt blodtrykk)
- fluvoksamin (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon)

Bruk av noen av disse legemidlene sammen med ZEPZELCA bør unngås, hvis mulig.

Graviditet, amming og fertilitet

ZEPZELCA skal ikke brukes under graviditet.

Dette er fordi studier på dyr har vist at ZEPZELCA kan forårsake skade på det ufødte barnet. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du må slutte å amme før du starter behandlingen med ZEPZELCA, og du må ikke begynne å amme igjen før legen har bekreftet at det er trygt å gjøre det. Dette fordi det ikke er kjent om ZEPZELCA går over i morsmelk. Derfor kan en risiko for nyfødte/spedbarn som ammes ikke utelukkes.

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid, må du ta en graviditetstest før du starter behandling med ZEPZELCA.

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon under behandling med ZEPZELCA og i 7 måneder etter din siste dose.

Hvis du er en mann med en kvinnelig partner som kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon under behandling med ZEPZELCA og i 4 måneder etter din siste dose.

Snakk med lege eller sykepleier om egnede prevensjonsmetodene for deg og partneren din.

ZEPZELCA kan påvirke din evne til å få barn, da det kan forårsake skade på celler (cytotoksisk) og kan forårsake genetiske forandringer (mutagent). Snakk med lege for råd om alternativer for å bevare egg eller sæd før du bruker ZEPZELCA.

Kjøring og bruk av maskiner

Under behandlingen med ZEPZELCA kan du oppleve utmattelse/tretthet (fatigue), ørhet, svimmelhet og kvalme. Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner hvis du opplever noen av disse bivirkningene.

ZEPZELCA inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker ZEPZELCA

Behandling med ZEPZELCA skal startes og overvåkes på et sykehus eller en klinikk av helsepersonell som har erfaring med bruk av kreftlegemidler.

Dosen av ZEPZELCA er basert på ditt kroppsoverflateareal, som beregnes ved hjelp av høyde og vekt. Den anbefalte dosen er 3,2 mg/m² av kroppsoverflaten.

ZEPZELCA gis som en infusjon (drypp) i en vene over en periode på én time. For å redusere risikoen for at infusjonen lekker ut av venen (ekstravasasjon) og betennelse av vener som forårsaker en blodpropp (tromboflebitt), skal dette legemidlet gis gjennom en sentral veneslange (en tynn, fleksibel slange som plasseres i en stor vene, vanligvis i brystet eller halsen, noe som gjør at legemidler kan tilføres direkte i blodbanen).

Det gis én gang hver 21. dag. Før hver dose vil legen grundig undersøke blodverdiene din, lever- og nyrefunksjonen og jernnivåer, og basert på resultatene av disse testene kan legen anbefale doseforsinkelser for å sikre at du får den best egnede dosen av dette legemidlet. Behandlingen kan fortsette til pasientens kreftsykdom forverres, eller til pasienten opplever alvorlige bivirkninger.

ZEPZELCA skal gis etter atezolizumab når begge legemidlene gis på samme dag.

Hvis du utvikler alvorlige bivirkninger, kan behandlingen bli satt på pause eller avsluttes permanent.

Du vil få et annet legemiddel som f.eks. kortikosteroider og serotoninantagonist før behandlingen med ZEPZELCA for å forebygge at du blir kvalm og kaster opp. Hvis behov, kan behandlingen med disse legemidlene fortsettes etter behandlingen med ZEPZELCA.

Du vil bli gitt et annet legemiddel med granulocyt kolonistimulerende faktor (G-CSF) etter behandlingen med ZEPZELCA for å forebygge feber forbundet med et lavere antall hvite blodceller enn normalt (nøytropeni).

Dersom du avbryter behandling med ZEPZELCA

Ikke avslutt behandlingen med dette legemidlet med mindre du har diskutert det med legen din. Dette fordi å avslutte behandlingen, kan stoppe virkningen av legemidlet.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis du ikke er sikker på hva bivirkningene nedenfor er, bør du be legen din forklare dem nærmere for deg.

Si fra til legen din umiddelbart hvis du utvikler noen av følgende alvorlige bivirkninger:

Svært vanlige (kan ramme mer enn 1 av 10 personer):

- pustevansker (dyspné)

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- lave nivåer av hvite blodceller med feber på grunn av infeksjon (febril nøytropeni).
- infusjonslekkasje ut av venen (ekstravasasjon) mens du får legemidlet, som forårsaker rødhet, hevelse, kløe og ubehag på infusjonsstedet.

Det kan forårsake vevsskade og -død rundt injeksjonsstedet (vevssnekrose), som kan kreve kirurgi. Noen av symptomene eller tegnene på ekstravasasjon er kanskje ikke synlige før flere timer etter at det har skjedd. Det kan være blemmer, flassing og mørkning av huden over stedet. Det er mulig at det tar noen dager før hele omfanget av vevsskaden er synlig.

- lungebetennelse (pneumoni) og hoste

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- blodforgiftning (sepsis)

Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- nedbryting av muskler som ofte fører til nyreskade (rabdomyolyse)
- rask og massiv ødeleggelse av kreftceller som frigjør stoffer i blodet som kan forstyrre kroppens normale balanse. Dette kan skade nyrene og kan forårsake et livstruende problem som unormal hjerterytme og krampeanfall (tumorlysesyndrom).

Snakk med legen din hvis du får noen av følgende andre bivirkninger

Svært vanlige (kan ramme mer enn 1 av 10 personer):

- utmattelse/tretthet (fatigue)
- lave nivåer av røde blodceller som kan forårsake tretthet og blek hud (anemi)
- lave nivåer av blodplater som kan føre til blødning og blåmerker (trombocytopeni)
- lave nivåer av nøytrofiler, en type hvite blodceller som bekjemper infeksjon (nøytropeni)
- lave nivåer av hvite blodceller (leukocytter)
- kvalme
- oppkast
- diaré
- forstoppelse
- redusert matlyst
- smerter i muskler og bein (muskel-skjelettsmerte)

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- høye kreatininnivåer i blodet, et tegn på nyreproblemer
- økte nivåer av leverenzymmer i blodet (transaminaser og gamma-glutamyltransferase), noe som indikerer problemer med leverfunksjonen
- økt nivå av kreatinfosfokinase i blodet
- infeksjon i delene av kroppen som samler opp og skiller ut urin (urinveisinfeksjon)
- lave nivåer av skjoldbruskkjertelhormon (hypotyreose) som kan forårsake tretthet, vektøkning og endringer i hud og hår
- leddsmerter (artralgia)
- nerveskade i armer og ben som forårsaker smerte eller nummenhet, brennende og kriblende følelse (perifer nevropati)
- lave nivåer av en type hvit blodcelle kalt lymfocytter (lymfopeni)
- lave nivåer av magnesium i blodet (hypomagnesemi)
- lave nivåer av kalsium i blodet (hypokalsemi)
- magesmerter
- hodepine
- betennelse i en vene (flebitt)
- betennelse i vene som forårsaker at en blodpropp dannes og blokkerer én av venene dine og fører til rødhet, hevelse og smerte i det påvirkede området (tromboflebitt)
- feber (pyreksi)
- hevelse på grunn av væskeansamling (ødem)
- perifer hevelse
- utslett

- kløe (pruritus)
- infeksjon
- hudinfeksjon
- smaksforstyrrelser (dysgeusi)
- smerte eller svie i magen, oppblåsthet, overdreven raping eller kvalme (dyspepsi)
- betennelse i slimhinnen i munnen (stomatitt)
- hoste eller produktiv hoste
- betennelse i lungene som forårsaker kortpustethet og hoste (pneumonitt)
- slimhinnebetennelse
- redusert vekt

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- lave nivåer av alle typer blodceller (pancytopeni)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ZEPZELCA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Informasjon om oppbevaring av de rekonstituerte og fortynnede oppløsningene er inkludert i avsnittet for helsepersonell.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige partikler etter rekonstitusjon eller fortynning av legemidlet.

Ubrukt legemiddel eller avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoksiske legemidler.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ZEPZELCA

ZEPZELCA 2 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

- Virkestoffet er lurbinectedin. Hvert hetteglass inneholder 2 mg lurbinectedin.
- Andre hjelpestoffer er sukrose, melkesyre og natriumhydroksid (se avsnitt 2).

ZEPZELCA 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

- Virkestoffet er lurbinectedin. Hvert hetteglass inneholder 4 mg lurbinectedin.
- Andre hjelpestoffer er sukrose, melkesyre og natriumhydroksid (se avsnitt 2).

Hvordan ZEPZELCA ser ut og innholdet i pakningen

ZEPZELCA er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

ZEPZELCA 2 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Pulveret har en hvit til offwhite farge og leveres i et 20 ml hetteglass med hvitfarget forsegling av aluminium.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

ZEPZELCA 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Pulveret har en hvit til offwhite farge og leveres i et 30 ml hetteglass med blåfarget forsegling av aluminium.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret: <https://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for bruk, klargjøring, håndtering og destruksjon

Egnede prosedyrer for korrekt håndtering og destruksjon av cytotoksiske legemidler må følges.

Du skal ha fått opplæring i riktige teknikker for å rekonstituere og fortynne ZEPZELCA, og du må bruke beskyttende klær inkludert maske, vernebriller og hansker under rekonstituering og fortynning. Utilsiktet kontakt med hud, øyne eller slimhinner må behandles umiddelbart med store mengder vann. Du skal ikke arbeide med dette legemidlet hvis du er gravid.

Klargjøring for intravenøs infusjon

ZEPZELCA må rekonstitueres og fortynnes ytterligere før infusjon (se også avsnitt 3). Egnede aseptiske teknikker må brukes.

ZEPZELCA skal ikke administreres som en blanding med andre legemidler i samme infusjon, bortsett fra fortynningsmidlet. Ingen inkompatibiliteter er observert mellom ZEPZELCA og polyolefinbeholdere (polyetylen, polypropylen og blandinger), PVC (som ikke inneholder DEHP), polyuretan og polyolefin infusjonssett (polyetylen, polypropylen og polybutadien), «in-line» polyetersulfon filtre med porestørrelser på 0,22 mikrometer og implanterbare venøse tilgangssystemer med porter av titan og plastharpiks og med intravenøse katetre av polyuretan eller silikon.

Infusjonsslanger som inneholder nylonmembranfiltre skal ikke brukes når den rekonstituerte ZEPZELCA-oppløsningen fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning.

Instruksjoner for rekonstituering

Injisjer 8 ml (for 4 mg styrke) eller 4 ml (for 2 mg styrke) vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset.

En sprøyte brukes til å injisere riktig mengde vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset. Rist hetteglasset til pulveret er fullstendig oppløst. Den rekonstituerte oppløsningen er en klar, fargeløs eller lett gulaktig oppløsning, hovedsakelig fri for synlige partikler.

Denne rekonstituerte oppløsningen inneholder 0,5 mg/ml lurbinektedin som krever ytterligere fortynning. Den er kun til engangsbruk.

Instruksjoner for fortynning

Beregn nødvendig volum som følger:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{kroppsoverflateareal (m}^2\text{)} \times \text{individuell dose (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Trekk opp riktig mengde rekonstituert oppløsning fra hetteglasset.

Hvis intravenøs administrasjon skal gjøres via en sentral veneslange, tilsett den rekonstituerte oppløsningen til en infusjonspose som inneholder minst 100 ml fortynningsmiddel (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning).

Hvis sentral venøs tilgang ikke er mulig og en perifer veneslange må brukes, tilsett den rekonstituerte oppløsningen til en infusjonspose som inneholder minst 250 ml fortynningsmiddel (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning).

Inspiser den parenterale oppløsningen visuelt for partikler før intravenøs administrering. Når infusjonen er klargjort, skal den administreres umiddelbart.

Oppløsningenes stabilitet under bruk

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt vist i 24 timer ved enten 2 °C til 8 °C eller 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Hvis rekonstituering/fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold, kan det klargjorte legemidlet oppbevares i opptil 24 timer ved enten +2 °C til +8 °C eller +25 °C.

Destruksjon

Ubrukt legemiddel eller avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoksiske legemidler.