

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZEPZELCA 2 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

ZEPZELCA 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ZEPZELCA 2 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka proszku zawiera 2 mg lurbinectedyny.

ZEPZELCA 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka proszku zawiera 4 mg lurbinectedyny.

Jeden ml odtworzonego roztworu zawiera 0,5 mg lurbinectedyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Biały lub białawy proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ZEPZELCA w skojarzeniu z atezolizumabem jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu (ang. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), u których nie doszło do progresji choroby po leczeniu indukcyjnym pierwszego rzutu obejmującym atezolizumab, karboplatinę i etopozyd.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem ZEPZELCA powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w stosowaniu produktów przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka lurbinectedyny wynosi 3,2 mg/m² pc. co 21 dni do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności w przypadku podawania w skojarzeniu z atezolizumabem.

Jeżeli lurbinectedyna jest podawana w tym samym dniu, najpierw należy podać atezolizumab (patrz punkt 5.1).

Zalecenia dotyczące podawanej dożylnie lub podskórnie dawki atezolizumabu oraz zalecenia dotyczące modyfikacji dawki ze względu na toksyczność można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego ZEPZELCA należy rozpocząć tylko wtedy, gdy bezwzględna liczba neutrofili (ang. absolute neutrophil count, ANC) wynosi co najmniej $1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek krwi jest na poziomie co najmniej $100 \times 10^9/l$.

Kontynuacja leczenia i opóźnienia w leczeniu

Dalsze cykle leczenia (tj. cykl 2 lub kolejne) będą podawane co 21 dni, jeżeli pacjent spełni wszystkie wymienione powyżej kryteria kontynuacji leczenia (patrz również kryteria modyfikacji dawki produktu leczniczego ZEPZELCA w przypadku działań niepożądanych w Tabeli 2).

Jeżeli pacjent nie spełni wymogów kontynuacji leczenia w dniu 1. dowolnego cyklu następującego po cyklu 1., leczenie zostanie wstrzymane do czasu powrotu wartości parametrów do odpowiedniego poziomu, maksymalnie przez 21 dni od terminu planowanego zastosowania leczenia. Jeśli po tym trwającym 21 dni okresie nie nastąpi powrót wartości parametrów do odpowiedniego poziomu, podawanie produktu należy przerwać.

W przypadku odstawienia atezolizumabu z powodu ciężkiej reakcji niepożądanego związku z układem odpornościowym, leczenie lurbinektedyną może być kontynuowane w obecnej dawce w monoterapii. Jeśli działania toksyczne związane z układem odpornościowym wystąpią ponownie pomimo odstawienia atezolizumabu, należy również przerwać leczenie lurbinektedyną.

Produkty lecznicze przyjmowane przed wlewem

W ramach profilaktyki przeciwwymiotnej należy stosować następujące produkty lecznicze przed wlewem:

- kortykosteroidy (deksametazon podawany dożylnie w dawce 8 mg lub równoważnik);
- antagoniści serotoniny (ondansetron podawany dożylnie w dawce 8 mg lub równoważnik).

Produkty lecznicze przyjmowane po wlewie

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciężkiej neutropenii / gorączki neutropenicznej zaleca się profilaktykę pierwotną z zastosowaniem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).

W razie potrzeby po podaniu leku można zastosować leczenie przeciwwymiotne wydłużone do 2 dni:

- kortykosteroidy (deksametazon podawany doustnie w dawce 4 mg lub równoważnik), lub
- antagoniści serotoniny (ondansetron podawany doustnie w dawce 8 mg lub równoważnik).
- metoklopramid (dożylnie lub doustnie w dawce 10 mg lub równoważnik co 8 godzin).

Dostosowanie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Zalecane zmniejszenie dawki w przypadku działań niepożądanych wymieniono w Tabeli 1.

Tabela 1: Zmniejszenie dawki produktu leczniczego ZEPZELCA w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Zalecana dawka początkowa	Pierwsze zmniejszenie dawki	Drugie zmniejszenie dawki	Trzecie zmniejszenie dawki
$3,2 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$	$2,6 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$	$2,0 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$	Przerwać
$1,6 \text{ mg/m}^2^* \text{ pc.}$	$1,3 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$	$1,0 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$	Przerwać

*Harmonogram zmniejszania dawki mający zastosowanie do zmniejszenia dawki o 50% (tj. $1,6 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) stosowany w przypadkach umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby lub stosowania jednocześnie z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A.

Zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Kryteria modyfikacji dawki produktu leczniczego ZEPZELCA w wypadku działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja dawki
Neutropenia ^b (patrz punkt 4.4)	Stopień 4 LUB gorączka neutropeniczna dowolnego stopnia LUB związana z zakażeniem/posocznica dowolnego stopnia	- Wstrzymać przyjmowanie produktu leczniczego ZEPZELCA do zmniejszenia się nasilenia działania do stopnia ≤ 1 i ustąpienia jakiejkolwiek związanej z tym gorączki/zakażenia/posocznicy, ORAZ - wznowić stosowanie produktu leczniczego ZEPZELCA w zmniejszonej dawce^b
Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	Stopień 3 z krwawieniem LUB Stopień 4	- Wstrzymać przyjmowanie produktu leczniczego ZEPZELCA do momentu, gdy liczba płytek krwi wyniesie $\geq 100 \times 10^9/l$, ORAZ - wznowić stosowanie produktu leczniczego ZEPZELCA w zmniejszonej dawce
Hepatotoksyczność (patrz punkt 4.4) i inne działania niepożądane	Stopień 2	- Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego ZEPZELCA do czasu zmniejszenia się nasilenia działania do stopnia ≤ 1 (w przypadku AspAT i AlAT, do poziomu ≤ 3 GGN), ORAZ - Wznowić stosowanie produktu leczniczego ZEPZELCA w tej samej dawce.
	Stopień ≥ 3	- Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego ZEPZELCA do czasu zmniejszenia się nasilenia działania do stopnia ≤ 1 (w przypadku AspAT i AlAT, do poziomu ≤ 3 GGN). ORAZ - wznowić stosowanie produktu leczniczego ZEPZELCA w zmniejszonej dawce
Rabdomioliza	Stopień 2	- Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego ZEPZELCA do czasu zmniejszenia się nasilenia działania do stopnia ≤ 1. ORAZ - Wznowić stosowanie produktu leczniczego ZEPZELCA w tej samej dawce.
	Stopień ≥ 3	Trwale odstawić produkt leczniczy ZEPZELCA
Toksyczność niehematologiczna	Stopień 2	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego ZEPZELCA do czasu zmniejszenia się nasilenia działania do stopnia ≤ 1; ORAZ

		Wznović stosowanie produktu leczniczego ZEPZELCA w tej samej dawce.
	Stopień ≥ 3	- Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego ZEPZELCA do czasu zmniejszenia się nasilenia działania do stopnia ≤ 1. ORAZ - wznović stosowanie produktu leczniczego ZEPZELCA w zmniejszonej dawce
Zespół rozpadu guza	Stopień 2	- Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego ZEPZELCA do czasu zmniejszenia się nasilenia działania do stopnia ≤ 1. ORAZ - wznović stosowanie produktu leczniczego ZEPZELCA w tej samej dawce.
	Stopień ≥ 3	Trwale odstawić produkt leczniczy ZEPZELCA
Jakiegokolwiek działanie niepożądane wymagające częstego lub długotrwałego (> 2 tygodnie) opóźnienia dawki	-	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ZEPZELCA lub przerwać jego podawanie.

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

^b Pacjenci z izolowaną neutropenią stopnia 4 (liczba neutrofili poniżej 500 komórek/mm³), którzy nie otrzymali G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej, mogą otrzymać profilaktycznie G-CSF zamiast zmniejszonej dawki lurbinektedyny.

Dostosowanie dawki w przypadku podawania w skojarzeniu z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A

Należy unikać jednoczesnego podawania lurbinektedyny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, dawkę lurbinektedyny należy zmniejszyć o 50% zarejestrowanej dawki (patrz punkt 4.5). W przypadku wystąpienia działań niepożądanych mimo zmniejszenia dawki początkowej, dozwolone jest maksymalnie dwukrotne kolejne zmniejszenie dawki o 20% (patrz Tabela 1 w punkcie 4.2).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi (CrCL 60-89 ml/min) lub umiarkowanymi (CrCL 30-59 ml/min) zaburzeniami czynności nerek.

Nie oceniano ryzyka stosowania lurbinektedyny u wystarczającej liczby pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL < 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek, dlatego nie należy jej podawać takim pacjentom (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się leczenia lurbinektedyną u pacjentów z podwyższoną aktywnością AspAT lub AlAT (AspAT lub AlAT $> 3 \times$ GGN) ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne.

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $\leq$ GGN i aktywność AspAT $>$ GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej 1 do $\leq 1,5 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5$ do $\leq 3 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT) zalecana dawka leku ZEPZELCA wynosi $1,6 \text{ mg/m}^2$ pc. we wlewie dożylnym trwającym 60 minut co 21 dni do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (patrz punkt 5.2). Pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy obserwować pod kątem nasilenia działań niepożądanych. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych mimo zmniejszenia dawki początkowej, dozwolone jest maksymalnie dwukrotne kolejne zmniejszenie dawki o 20% (patrz Tabela 1 w punkcie 4.2).

Należy unikać podawania produktu leczniczego ZEPZELCA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $> 3 \times$ GGN). Jeśli nie można uniknąć podawania produktu leczniczego ZEPZELCA, zalecaną dawką jest $1,6 \text{ mg/m}^2$ pc. w postaci wlewu dożylnego trwającego 60 minut co 21 dni do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (patrz punkt 5.2). Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy obserwować pod kątem nasilenia działań niepożądanych. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych mimo zmniejszenia dawki początkowej, dozwolone jest maksymalnie dwukrotne kolejne zmniejszenie dawki o 20% (patrz Tabela 1 w punkcie 4.2).

Dzieci i młodzież

Nie ma istotnego zastosowania leku ZEPZELCA u dzieci i młodzieży w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca.

Sposób podawania

Produkt leczniczy ZEPZELCA jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym trwającym jedną godzinę.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt leczniczy ZEPZELCA należy odtworzyć, a następnie rozcieńczyć przed podaniem.

Należy rozważyć zastosowanie centralnego cewnika żylnego w celu zmniejszenia ryzyka wynaczynienia (patrz punkt 4.4) i zakrzepowego zapalenia żył, szczególnie u pacjentów z ograniczonym dostępem żylnym.

Instrukcje dotyczące odtwarzania i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mielosupresja

Produkt leczniczy ZEPZELCA może wywoływać ciężką i zagrażającą życiu mielosupresję, w tym gorączkę neutropeniczną i posocznice.

Produktu leczniczego ZEPZELCA nie należy podawać pacjentom z wyjściową liczbą neutrofili mniejszą niż $1,5 \times 10^9/l$ i liczbą płytek krwi mniejszą niż $100 \times 10^9/l$.

Morfologię krwi, w tym liczbę białych krwinek i liczbę płytek krwi, należy sprawdzić w punkcie wyjściowym i przed każdym cyklem. Konieczne może być dostosowanie dawki (patrz Tabela 2 w punkcie 4.2).

W przypadku liczby neutrofili mniejszej niż $500/mm^3$ lub dowolnej wartości mniejszej niż dolna granica normy związanej z zakażeniem/posocznica zaleca się stosowanie G-CSF.

Hepatotoksyczność

Zgłaszano podwyższenie aktywności AlAT i AspAT podczas stosowania produktu leczniczego ZEPZELCA (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem stosowania leku ZEPZELCA i okresowo w trakcie leczenia należy kontrolować wyniki badań wątroby, w tym aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Konieczne może być dostosowanie dawki (patrz Tabela 1 w punkcie 4.2).

Wynaczynienie prowadzące do martwicy tkanek

Może wystąpić wynaczynienie produktu leczniczego ZEPZELCA prowadzące do uszkodzenia skóry i tkanek miękkich, w tym martwicy wymagającej oczyszczenia (patrz punkt 4.8).

Należy rozważyć zastosowanie centralnego cewnika żylnego w celu zmniejszenia ryzyka wynaczynienia, szczególnie u pacjentów z ograniczonym dostępem żylnym. Podczas wlewu produktu leczniczego ZEPZELCA należy obserwować pacjentów pod kątem objawów wynaczynienia.

W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać wlew, usunąć cewnik infuzyjny i obserwować pacjenta pod kątem objawów martwicy tkanek. Czas do wystąpienia martwicy po wynaczynieniu może być różny. Należy zastosować leczenie wspomagające i w razie konieczności skonsultować się z odpowiednim specjalistą w celu leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych wynaczynienia. Kolejne wlewy należy podawać w miejscu niedotkniętym wynaczynieniem.

Rabdomioliza

Zgłaszano przypadki rabdomiolizy u pacjentów leczonych produktem leczniczym ZEPZELCA (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego ZEPZELCA i okresowo w trakcie leczenia należy kontrolować aktywność kinazy fosfokreatynowej (CPK).

W przypadku wystąpienia rabdomiolizy należy niezwłocznie ustalić środki wspomagające, takie jak nawadnianie pozajelitowe, alkalizacja moczu i dializa, zgodnie ze wskazaniami. W zależności od nasilenia należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym ZEPZELCA lub zmniejszyć dawkę [patrz Tabela 2 w punkcie 4.2].

Należy zachować ostrożność, jeśli jednocześnie z lurbinectedyną podawane są produkty lecznicze, które mogą wywoływać rabdomiolizę (np. statyny), ponieważ może to zwiększyć ryzyko rabdomiolizy.

Zespół rozpadu guza (ang. Tumour lysis syndrome TLS)

Podczas stosowania produktu leczniczego ZEPZELCA odnotowano przypadki zespołu rozpadu guza (TLS), który może doprowadzić do zgonu. Zaleca się, aby osoby należące do fachowego personelu medycznego uważnie obserwowały pacjentów pod kątem TLS, zwłaszcza tych o dużej objętości guza w organizmie. Kluczowe środki ostrożności obejmują zapobieganie odwodnieniu i leczenie zaburzeń równowagi elektrolitowej. W przypadku wystąpienia TLS, należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie i rozważyć potencjalną konieczność wstrzymania podawania leku lub jego całkowitego przerwania (patrz punkt 4.2).

Podawanie w skojarzeniu z silnymi induktorami CYP3A

Należy unikać jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A (patrz punkt 4.5).

Toksyczne działanie na zarodek i płód

Lurbinectedyna może powodować uszkodzenie płodu, jeśli jest podawana kobietom w ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie testu ciążowego u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa.

Pacjentka zdolna do posiadania potomstwa powinna stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego. Mężczyźni, których partnerki są zdolne do posiadania potomstwa, powinni stosować prezerwatywę w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego. Partnerki zdolne do posiadania potomstwa powinny stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji przez ten sam okres (patrz punkt 4.6 i 5.3).

Środki ostrożności związane z chorobą – drobnokomórkowy rak płuca

Pacjenci z oceną stanu sprawności w skali ECOG ≥ 2 ; przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie lub stosujący ogólnoustrojowe immunosupresyjne produkty lecznicze w ciągu 1 tygodnia poprzedzającego włączenie do badania zostali wykluczeni z badania głównego dotyczącego drobnokomórkowego raka płuca (patrz punkt 5.1). W przypadku braku danych, należy zachować ostrożność podczas stosowania lurbinectedyny w skojarzeniu z atezolizumabem w tych populacjach po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści/ryzyka indywidualnie.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A na lurbinectedynę

W specjalnym badaniu interakcji lekowych (n=8) z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A4, ekspozycja ogólnoustrojowa na lurbinectedynę zwiększyła się około 2,7-krotnie ($AUC_{0-\infty}$), a całkowity klirens w osoczu zmniejszył się o 63%, gdy lurbinectedynę podawano jednocześnie z itrakonazolem (całkowita dawka dobową 200 mg przez 12 dni, 4 dni przed podaniem lurbinectedyny i do 8 dni po jej podaniu).

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego ZEPZELCA z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A (np. ketokonazolem, itrakonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, klarytromycyną, telitromycyną, lopinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, nelfinawirem, atazanawirem, indynawirem, boceprewirem, telaprewirem) lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np. aprepitantem, cyprofloksacyną, erytromycyną, cyklosporyną, flukonazolem, diltiazemem, werapamilem), dawkę produktu leczniczego ZEPZELCA należy zmniejszyć o 50% zaakceptowanej dawki (patrz punkt 4.2). W przypadku wystąpienia działań niepożądanych mimo zmniejszenia dawki początkowej, dozwolone jest maksymalnie dwukrotne kolejne zmniejszenie dawki o 20% (patrz Tabela 1 w punkcie 4.2).

Wpływ silnych induktorów CYP3A na lurbinektedynę

W specjalnym badaniu interakcji lekowych (n=8) z bozentanem, umiarkowanym induktorem CYP3A4, ogólnoustrojowe narażenie na lurbinektedynę zmniejszyło się o około 20% ($AUC_{0-\infty}$), a całkowity klirens w osoczu zwiększył się o 25%, gdy lurbinektedynę podawano jednocześnie z bozentanem (125 mg dwa razy na dobę przez 5 dni). Wielkość tych zmian wyklucza klinicznie istotny wpływ jednoczesnego podawania umiarkowanych induktorów CYP3A4 (np. bozentanu, cenobamatu, dabrafenibu, efawireny, etrawiryny, lorlatynibu, peksydartynibu, fenobarbitalu, prymidonu, sotorazybu) na ekspozycję na lurbinektedynę i korekta dawki nie jest wymagana.

Należy unikać jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A (np. karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfampicyny, ryfabutyliny, ryfapentyny, ziela dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)) z produktem leczniczym ZEPZELCA. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków wykazujących słabszą indukcję CYP3A (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia lurbinektedyną zaleca się wykonanie testu ciążowego u kobiet w okresie rozrodczym.

Pacjentki w okresie rozrodczym powinny stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego.

Mężczyźni, których partnerki są w okresie rozrodczym, powinni stosować prezerwatywę w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego. Partnerki w okresie rozrodczym powinny stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji przez ten sam okres (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania lurbinektedyny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały wysoce szkodliwy wpływ na rozwój zarodka i płodu (patrz punkt 5.3).

Lurbinektedyny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania lurbinektedyny.

Kobiety w ciąży lub kobiety w okresie rozrodczym niebędące w ciąży należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. Jeśli lek ZEPZELCA jest stosowany w ciąży lub pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania leku ZEPZELCA, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lurbinektedyna/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią.

Lurbinektedyna jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią.

Płodność

Chociaż nie przeprowadzono żadnych specjalnych badań w celu oceny wpływu lurbinektedyny na płodność, a w badaniach toksyczności nie zaobserwowano wyraźnych oznak toksyczności dla narządów rozrodczych, ze względu na charakter związku (cytotoksyczny i mutageny), prawdopodobnie będzie mieć ona wpływ na zdolność rozrodczą.

Przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć porady dotyczącej zachowania komórek jajowych lub nasienia ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia lurbinektedyną. Zalecane jest również poradnictwo genetyczne dla pacjentów, którzy chcą mieć dzieci po zakończeniu terapii.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy ZEPZELCA wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentom, u których występuje zmęczenie, zawroty głowy i nudności, należy zalecić powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu ustąpienia objawów (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: nudności (37,6%), zmęczenie* (34,3%), niedokrwistość (33,9%), małopłytkowość (27,7%) i neutropenia (25,2%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4 były neutropenia (12,4%), małopłytkowość (11,2%), niedokrwistość (9,5%) i zmęczenie* (5,0%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 34,3% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZEPZELCA w skojarzeniu z atezolizumabem. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były małopłytkowość (2,9%), zapalenie płuc (3,7%), zakażenie dróg oddechowych (2,5%) i duszność (2,1%). Działania niepożądane zakończone zgonem wystąpiły u 5% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZEPZELCA w skojarzeniu z atezolizumabem, w większości przypadków z powodu zapalenia płuc i innych zakażeń płuc.

Leczenie produktem leczniczym ZEPZELCA zostało trwale przerwane z powodu działań niepożądanych u 5,8% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy ZEPZELCA w skojarzeniu z atezolizumabem. Najczęstszym działaniem niepożądanym wymagającym trwałego odstawienia produktu leczniczego ZEPZELCA była neutropenia (1,7%).

Działania niepożądane prowadzące do przerwania stosowania produktu leczniczego ZEPZELCA u pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy ZEPZELCA w skojarzeniu z atezolizumabem, wystąpiły u 28,9% pacjentów; najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były neutropenia (5,4%), niedokrwistość (5,0%), zmęczenie* (4,6%) i małopłytkowość (3,3%).

Zmniejszenie dawki produktu leczniczego ZEPZELCA z powodu działania niepożądanego u pacjentów, którzy otrzymywali produkt ZEPZELCA w skojarzeniu z atezolizumabem, wystąpiło u 16,1% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wymagającymi zmniejszenia dawki u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZEPZELCA w skojarzeniu z atezolizumabem były: małopłytkowość (4,1%), zmęczenie* (3,3%), nudności (2,1%) i wymioty (2,1%).

*Połączone preferowane terminy wymieniono w przypisie w Tabeli 3.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniu klinicznym IMforte wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania w Tabeli 3.

Częstość występowania działań niepożądanych opiera się na częstości występowania zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny u 242 pacjentów przyjmujących lurbinektedynę w skojarzeniu z atezolizumabem podczas średniego czasu trwania leczenia wynoszącego 4,4 miesiąca w badaniu klinicznym IMforte (informacje na temat głównych cech uczestników tego badania klinicznego znajdują się w punkcie 5.1). Dodatkowe działania niepożądane zostały zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość występowania definiuje się jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); „nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)”. W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 3. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym ZEPZELCA w skojarzeniu z atezolizumabem

Kategoria częstości (dowolny stopień)	Działanie niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Dowolny stopień (%)	Stopień ≥ 3 (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Często	Zapalenie płuc	5,4	3,3
	Zakażenie dróg moczowych ^a	5,4	0,4
	Zakażenie	3,3	1,2
	Zakażenie skóry ^b	2,1	0,4
Niezbyt często	Posocznica	0,4	0,4
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	Niedokrwistość	33,9	9,5
	Małopłytkowość	27,7	11,2
	Neutropenia	25,2	12,4
	Leukopenia	12,4	2,9
Często	Limfopenia	5,4	2,1
	Gorączka neutropeniczna	1,7	1,7
Niezbyt często	Pancytopenia	0,4	0,4
Zaburzenia endokrynologiczne			
Często	Niedoczynność tarczycy	7,9	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	Zmniejszenie apetytu	18,2	0,8
Często	Hipomagnezemia	5,4	0,4
	Hipokalcemia	4,5	0,8
Bardzo rzadko	Zespół rozpadu guza ^c	nieznana	-
Zaburzenia układu nerwowego			
Często	Neuropatia obwodowa ^d	8,3	0,8
	Ból głowy	6,6	0
	Dysgeuzja	2,9	0
Zaburzenia naczyniowe			
Często	Zapalenie żył	7,0	0

Kategoria częstości (dowolny stopień)	Działanie niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Dowolny stopień (%)	Stopień ≥ 3 (%)
	Zakrzepowe zapalenie żył	4,5	0,4
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	Duszność	10,7	2,5
Często	Kaszel	9,9	0
	Stan zapalny płuc	4,5	0,8
	Kaszel produktywny	4,1	0
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	Nudności	37,6	2,9
	Biegunka	15,7	0,4
	Wymioty	14,9	0,8
	Zaparcia	12,8	0
Często	Ból brzucha ^c	9,9	0,4
	Dyspepsja	4,5	0
	Zapalenie jamy ustnej	2,5	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Często	Świąd	7,9	0,4
	Wysypka	5,8	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	Ból mięśni i kości ^f	15,7	0,8
Często	Ból stawów	8,3	1,2
Rzadko	Rabdomioliza ^c	nieznana	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	Zmęczenie ^g	34,3	5,0
Często	Obrzęk ^h	6,2	0,4
	Gorączka	5,4	0
	Opuchlizna obwodowa	4,5	0,4
	Wynaczynienie ⁱ	3,3	0
	Zapalenie błony śluzowej	2,5	0
Badania diagnostyczne			
Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz ^j	9,1	2,9
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	5,4	0
	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	3,3	0,8
	Zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej we krwi	2,1	0,4
	Obniżenie masy ciała	3,3	0

^a w tym zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego.

^b w tym zakażenie skóry, zapalenie tkanki łącznej.

^c nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych), zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu (informacje dotyczące stopnia nasilenia nie są dostępne).

^d w tym niedoczulica, neuropatia obwodowa, parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa.

^e w tym dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia, ból brzucha, ból górnej części brzucha.

^f w tym ból pleców, ból mięśni i kości klatki piersiowej, ból mięśni i kości, ból mięśni, ból szyi, ból kończyn.

^g w tym astenia, zmęczenie.

^h w tym obrzęk, obrzęk obwodowy.

ⁱ w kilku przypadkach zgłaszano martwicę tkanek.

^j w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Opis wybranej reakcji niepożądaney

Neutropenia

W badaniu IMforte u 25,2% pacjentów wystąpiła neutropenia (wszystkich stopni), u 12,4% wystąpiła neutropenia stopnia 3/4, a u 1,7% wystąpiła gorączka neutropeniczna i u 0,4% posocznica. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia neutropenii* (wszystkich stopni) wynosiła 10 (zakres: 7–29) dni. Mediana czasu trwania wynosiła 11 (zakres: 1-196) dni. Neutropenia* doprowadziła do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia odpowiednio u 1,7% lub 5,4% pacjentów. Leczenie zostało trwale przerwane u 1,7% pacjentów.

Hepatotoksyczność

W badaniu IMforte wzrost aktywności ALAT zgłaszano u 6,6% pacjentów (2,5% $\geq$ 3 stopnia), natomiast wzrost aktywności AspAT zgłaszano u 7,0% pacjentów (1,2% $\geq$ 3 stopnia). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wzrostu ALAT (wszystkich stopni) wynosiła 7 (zakres: 3-22) dni. Mediana czasu trwania wynosiła 17 (zakres: 7–21) dni. Zwiększenie aktywności ALAT prowadziło do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia u 0,4% pacjentów w każdym przypadku. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zwiększenia aktywności AspAT (wszystkich stopni) wynosiła 4 (zakres: 3-8) dni. Mediana czasu trwania wynosiła 9 (zakres: 6-21) dni. Zwiększenie aktywności AspAT doprowadziło do zmniejszenia dawki u 0,8% pacjentów.

Rabdomioliza

Zgłaszano przypadki rabdomiolizy po wprowadzeniu produktu leczniczego ZEPZELCA do obrotu. Nie zgłoszono przypadków śmiertelnych.

Wynacznienie

Przypadki wynacznienia z miejscowym podrażnieniem po wprowadzeniu produktu leczniczego ZEPZELCA do obrotu zgłaszano niezbyt często. W kilku przypadkach zgłaszano martwicę tkanek wymagającą oczyszczenia.

Zespół rozpadu guza

Zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza po wprowadzeniu produktu leczniczego ZEPZELCA do obrotu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku podejrzenia przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem mielosupresji i zmian aktywności enzymów wątrobowych oraz w razie konieczności wdrożyć leczenie wspomagające.

Nie jest znane antidotum na przedawkowanie lurbinectedyny.

Nie oczekuje się, aby hemodializa nasilała wydalanie lurbinectedyny, ponieważ lurbinectedyna wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza (99%), a wydalanie przez nerki jest nieznaczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe,
kod ATC: L01XX69

Mechanizm działania

Lurbinectedyna hamuje proces transkrypcji w komórkach nowotworowych poprzez (i) wiązanie z sekwencjami DNA bogatymi w pary CG, zlokalizowanymi w promotorach genów kodujących białka; (ii) usuwanie onkogennych czynników transkrypcyjnych z ich miejsc wiązania; oraz (iii) zatrzymywanie fazy elongacji w cyklu pracy polimerazy RNA II i jej swoistą degradację przez układ ubikwityna-proteasom wraz ze wszystkimi następstwami prowadzącymi do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy komórek nowotworowych.

Lurbinectedyna hamuje ekspresję genów związanych ze stanem zapalnym i ruchliwością komórek w nietoksycznych stężeniach nanomolowych w warunkach *in vitro*, jednocześnie blokując migrację i adhezję komórek. Przy wyższych stężeniach indukuje apoptozę monocytów i makrofagów poprzez aktywację kaspazy-8. W warunkach *in vivo* (modele mysie) dawki przeciwnowotworowe (0,18–0,20 mg/kg) ograniczają wzrost guza, zmniejszają specyficzne populacje komórek układu odpornościowego i zmniejszają unaczynienie guza.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

Potencjalne wydłużenie odstępu QTc w przypadku lurbinectedyny oceniano u 39 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami. Nie stwierdzono dużego wpływu (> 10 ms) na odstęp QTc podczas stosowania lurbinectedyny podawanej w dawce 3,2 mg/m² pc. co 21 dni.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Drobnokomórkowy rak płuca w stadium rozsiewu

Skuteczność leczenia podtrzymującego produktem leczniczym ZEPZELCA w skojarzeniu z atezolizumabem badano u 483 pacjentów z ES-SCLC pierwszego rzutu w badaniu IMforte, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby. Uczestnicy kwalifikowali się do randomizacji, jeżeli osiągnęli CR, PR lub SD według kryteriów RECIST w wersji 1.1 na podstawie oceny radiograficznej w ciągu 28 dni przed randomizacją po zakończeniu 4 cykli leczenia indukcyjnego atezolizumabem, karboplatiną i etopozydem oraz jeżeli ich stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1. Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacyjne zostali losowo przypisani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące lurbinectedyną z atezolizumabem lub do grupy otrzymującej atezolizumab w monoterapii. O ile nie było ku temu przeciwwskazań, u pacjentów przydzielonych do grupy przyjmującej lurbinectedynę w skojarzeniu z atezolizumabem stosowano profilaktykę pierwotną z zastosowaniem G-CSF. Z badania wykluczono pacjentów z przerzutami do OUN, chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie lub stosujących ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne w ciągu 1 tygodnia poprzedzającego włączenie do badania. Randomizacja została przeprowadzona uwzględniając stratyfikację zależnie od stanu sprawności w skali ECOG (0 lub 1), aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ($\leq$ GGN lub $>$ GGN), obecności przerzutów do wątroby w momencie włączenia do badania (tak lub nie) oraz wcześniejszego profilaktycznego napromieniania czaszki (tak lub nie).

Pacjenci zostali przypisani losowo do jednej z następujących dwóch grup leczenia:

- produkt leczniczy ZEPZELCA w dawce 3,2 mg/m² pc. dożylnie w skojarzeniu z atezolizumabem 1 200 mg dożylnie raz na 3 tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, lub

- atezolizumab w dawce 1 200 mg dożylnie raz na 3 tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Głównymi punktami końcowymi oceny skuteczności były całkowity czas przeżycia (*ang.* overall survival, OS) i oceniany przez niezależną placówkę oceniającą (*ang.* Independent Review Facility, IRF) czas przeżycia bez progresji choroby (*ang.* progression-free survival, PFS) zgodnie z wersją 1.1 kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (RECIST) w populacji zrandomizowanej (patrz Tabela 5).

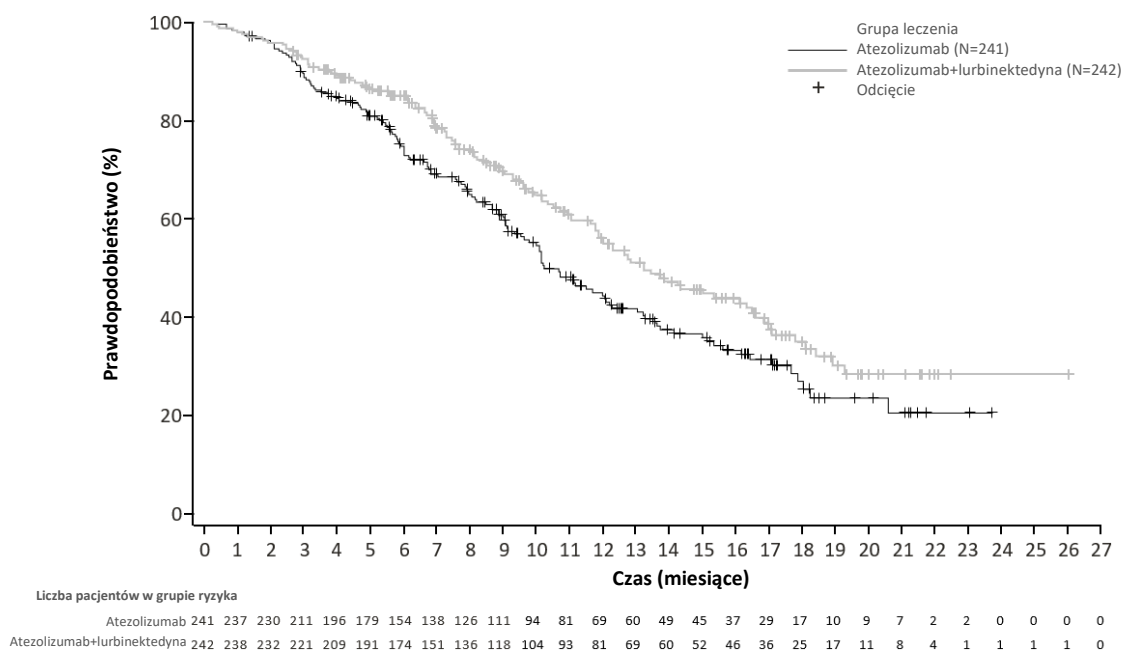
Łącznie zrandomizowano 483 pacjentów: 242 do grupy przyjmującej lek ZEPZELCA w skojarzeniu z atezolizumabem i 241 do grupy przyjmującej atezolizumab. Mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres od 35 do 85 lat, 13% $\geq$ 75 lat). Większość pacjentów była rasy białej (81,6%); 12,8% było rasy żółtej, 6,6% było Latynosami, a $< 1\%$ było rasy czarnej lub Afroamerykanami. Większość pacjentów to mężczyźni (62,5%), a 97,5% to osoby palące obecnie lub w przeszłości. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (42,9%) lub 1 (57,1%).

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 5 oraz na rysunkach 1 i 2.

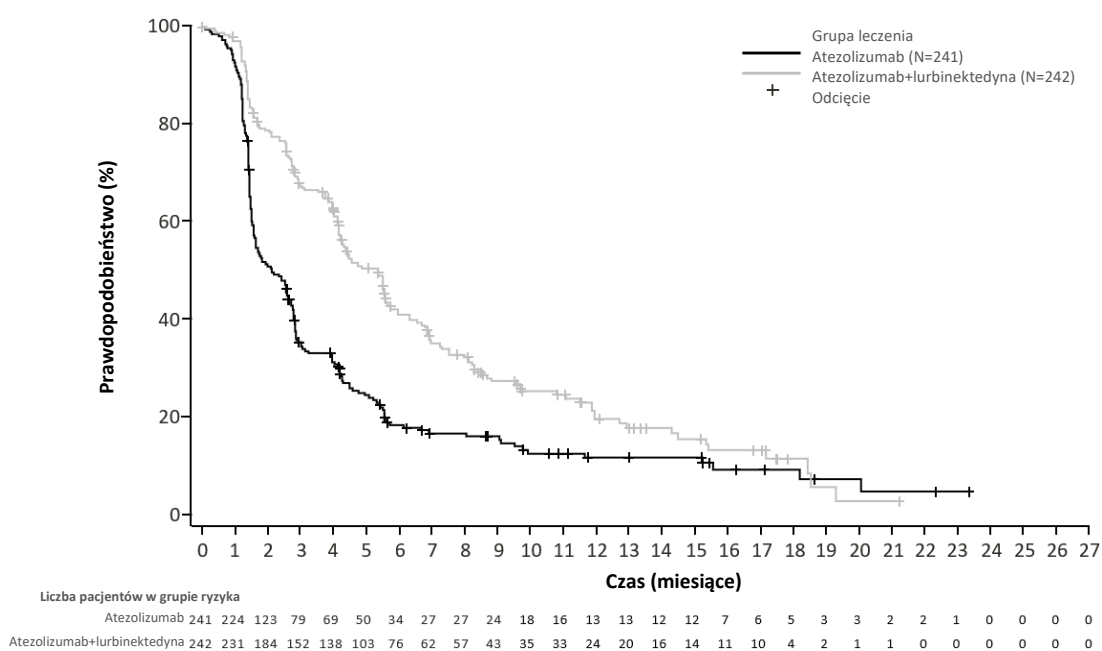
Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu IMforte

	lurbinectedyna w skojarzeniu z atezolizumabem N=242	atezolizumab N=241
Całkowity czas przeżycia¹		
Zgony (%)	113 (46,7%)	136 (56,4%)
Mediana, miesiące (95% CI)	13,2 (11,9; 16,4)	10,6 (9,5; 12,2)
Współczynnik ryzyka ² (95% CI) wartość p ^{3,6}	0,73 (0,57; 0,95) 0,0174	
Czas przeżycia bez progresji choroby^{1, 4, 5}		
Liczba zdarzeń (%)	174 (71,9%)	202 (83,8%)
Mediana, miesiące (95% CI)	5,4 (4,2; 5,8)	2,1 (1,6; 2,7)
Współczynnik ryzyka ² (95% CI) wartość p ^{3, 7}	0,54 (0,43; 0,67) $< 0,0001$	
Wartość odcięcia: 29 lipca 2024 r. ¹ Pomiar od momentu randomizacji ² Stratyfikacja zależnie od stanu sprawności w skali ECOG, poziomu LDH, obecności przerzutów do wątroby i wcześniejszego profilaktycznego napromieniania czaszki ³ Na podstawie stratyfikowanego logarytmicznego testu rang ⁴ Na podstawie IRF ⁵ zgodnie z wersją 1.1 kryteriów RECIST ⁶ W porównaniu z przydzieloną wartością alfa wynoszącą 0,0313 (dwustronnie) dla tej analizy cząstkowej OS. ⁷ W porównaniu z przypisaną wartością alfa wynoszącą 0,001 (dwustronnie) dla tej końcowej analizy PFS. CI = przedział ufności		

Rysunek 1: Krzywe Kaplana-Meiera całkowitego czasu przeżycia w badaniu IMforte



Rysunek 2: Krzywe Kaplana-Meiera czasu przeżycia bez progresji choroby ocenianego przez IRF w badaniu IMforte



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ZEPZELCA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

ial

Po podaniu dawki 3,2 mg/m² pc. lurbinectedyny podawanej w trwającym 1 godzinę wlewie dożylnym, średnie geometryczne całkowitego C_{max} i AUC_∞ w osoczu wynosiły odpowiednio 107 µg/l i 551 µg*h/l. Po wielokrotnym podaniu co 21 dni nie obserwuje się kumulacji lurbinectedyny w osoczu.

Dystrybucja

Typowa objętość dystrybucji lurbinectedyny w stanie stacjonarnym wynosi 504 l. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 99%, zarówno albuminą, jak i kwaśną glikoproteiną α-1, przy obliczonym współczynniku podziału krew:osocze wynoszącym 0,68.

Metabolizm

Badania in vitro

Badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów i supersomów wątroby ludzkiej wskazują, że CYP3A4 jest głównym enzymem CYP odpowiedzialnym za metabolizm lurbinectedyny w wątrobie.

Enzymy cytochromu P450 (CYP): Lurbinectedyna nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A4. Lurbinectedyna nie jest induktorem CYP1A2 ani CYP3A4. Nie jest znany potencjał indukowania CYP2B6 przez lurbinectedynę.

Systemy transporterów: Lurbinectedyna jest substratem MDR1 (P-gp), ale nie jest substratem OATB1P1, OATP1B3, OCT1 ani MATE1. W badaniach *in vitro* lurbinectedyna nie wykazuje potencjału hamującego MDR1, OATP1B1, OATP1B3 i OCT1, natomiast obserwacja ta ma niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej. Lurbinectedyna nie jest inhibitorem BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 ani OCT2.

Eliminacja

Okres półtrwania lurbinectedyny w fazie końcowej wynosi 51 godzin. Całkowity klirens lurbinectedyny w osoczu wynosi 11 l/h.

Główną drogą wydalania radioaktywności związanej z lurbinectedyną było wydalanie z kałem (89% dawki); w kale wykryto jedynie śladowe ilości niezmienionej lurbinectedyny (< 0,2% dawki). Wydalanie z moczem było mniej istotną drogą (6% dawki), głównie w postaci niezmienionego związku (1% dawki) i jednego metabolitu (do 1% dawki).

Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetyka lurbinectedyny jest liniowa w zakresie dawek 0,02-6,9 mg/m² pc.

Szczególne grupy pacjentów

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że masa ciała (zakres: 39-154 kg), wiek (zakres: 18-85 lat) i płeć nie mają klinicznie istotnego wpływu na ogólnoustrojowe narażenie na lurbinectedynę.

Zaburzenia czynności wątroby

Przeprowadzono specjalne badanie mające na celu ocenę wpływu różnych stopni zaburzenia czynności wątroby na lurbinektedynę u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi. Pacjenci zostali sklasyfikowani według klasyfikacji National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) jako pacjenci z prawidłową czynnością wątroby lub łagodną (stężenie bilirubiny całkowitej $\leq$ GGN i aktywność AspAT $>$ GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej > 1 do $\leq 1,5 \times$ GGN i aktywność AspAT = dowolna), umiarkowaną (stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5$ do $\leq 3 \times$ GGN i aktywność AspAT = dowolna) lub ciężką (stężenie bilirubiny całkowitej $> 3 \times$ GGN) niewydolnością wątroby. Pacjenci z prawidłową czynnością wątroby i łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby otrzymywali lurbinektedynę w dawce $3,2 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ a pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby otrzymywali lurbinektedynę w dawce $1,6 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie farmakokinetyki całkowitej lurbinektedyny w poszczególnych kohortach. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stosunek: 5,95, 90% CI: 2,54–13,98) i umiarkowanym zaburzeniami czynności wątroby (stosunek: 8,65, 90% CI: 3,94–19,01) zaobserwowano statystycznie istotnie wyższy stosunek metabolitu do substancji macierzystej (*ang.* metabolite/parent ratio) M1 AUC znormalizowany dla wyższej dawki w porównaniu z pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w MPR dla M4 pomiędzy poszczególnymi grupami o różnym nasileniu zaburzeń czynności wątroby.

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono wyraźnej różnicy w zakresie farmakokinetyki u 125 pacjentów, którzy otrzymywali dawkę $3,2 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 21 dni w porównaniu z 625 pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie prowadzono specjalnych badań dotyczących lurbinektedyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W oparciu o populacyjne analizy farmakokinetyczne, nie zaobserwowano wyraźnych różnic w farmakokinetyce u 165 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 60-89 ml/min), 73 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30-59 ml/min) i jednego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 26 ml/min), którzy otrzymywali lurbinektedynę w dawce $3,2 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 21 dni w porównaniu z 166 pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Właściwości farmakokinetyczne lurbinektedyny u pacjentów z CrCL $<30 \text{ ml/min}$ ani u pacjentów dializowanych nie są znane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia

Podstawowym celem działań toksycznych zidentyfikowanych u gatunków w ramach przedklinicznych (szczur, pies i naczelnie inne niż człowiek [NHP]) był ciężki, odwracalny i niekumulujący się zanik szpiku kostnego, związany z leukopenią zależną od dawki, a także małopłytkowością i niedokrwistością. Ponadto u zwierząt, którym podawano lurbinektedynę występowały zaburzenia czynności wątroby (wiele ciemnych obszarów lub obrzęk wątroby, podwyższone markery czynności wątroby, uszkodzenie dróg żółciowych z martwicą i (lub) obrzękiem, zwyrodnienie/apoptoza komórek wątrobowych i okołowrotny przerost wątroby). Dodatkowe zmiany stwierdzono w przewodzie pokarmowym (zanik błony śluzowej), nerkach (zwyrodnienie kanalików korowych i wakuolizacja), sercu (ogniskowe, niewielkie do umiarkowanego zwyrodnienie mięśnia sercowego i (lub) martwica mięśnia sercowego) i w miejscu wstrzyknięcia (reakcje zapalne okołonaczyniowe/naczyniowe). Większość z tych zmian w pełni ustąpiła po przerwaniu podawania produktu leczniczego.

Genotoksyczność

Dodatknie wyniki badań genotoksyczności uzyskano *in vitro* w liniach komórek ssaków, wykazując toksyczność związaną z dawką we wszystkich badanych stężeniach (zakres od 48 do $0,188 \text{ ng/ml}$).

Oczekuje się dodatnich wyników badań genotoksyczności lurbinektedyny jako środka przeciwnowotworowego oddziałującego z DNA (patrz punkt 4.6).

Potencjał rakotwórczy

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości lurbinektedyny.

Reprodukcja i rozwój

Lurbinektedyna spowodowała toksyczność u matki przy pojedynczej dawce MTD wynoszącej 0,6 mg/m² p.c. podawanej w 10. dniu po stosunku płciowym i ciężką toksyczność dla zarodka, prowadzącą do 100% śmiertelności zarodków (patrz punkt 4.4 i 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Kwas mlekowy
Wodorotlenek sodu (do regulacji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

ZEPZELCA 2 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

18 miesięcy

ZEPZELCA 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

5 lat

Odtworzony i rozcieńczony roztwór

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C lub 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że odtworzenie/rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i sprawdzonych warunkach aseptycznych. Jeśli odtworzenie/rozcieńczenie odbywały się w kontrolowanych i poddanych walidacji warunkach aseptycznych, przygotowane gotowe do podania produkty można przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze od +2°C do +8°C lub +25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu i rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

ZEPZELCA 2 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Fiolka 20 ml (przezroczyste szkło typu 1) z korkiem (guma butylowa) i białym kapslem (aluminium), zawierająca 2 mg lurbinektedyny.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

ZEPZELCA 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Fiolka 30 ml (przezroczyste szkło typu 1) z korkiem (guma butylowa) i niebieskim kapslem (aluminium), zawierająca 4 mg lurbinektedyny.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy przestrzegać odpowiednich procedur właściwego postępowania z cytotoksycznymi produktami leczniczymi i ich usuwania. Należy przejść szkolenie w zakresie odpowiednich technik rozpuszczania i rozcieńczania produktu leczniczego ZEPZELCA. Należy nosić odzież ochronną, w tym maskę, okulary i rękawiczki podczas odtwarzania i rozcieńczania. Po przypadkowym kontakcie ze skórą, oczami lub błonami śluzowymi należy natychmiast przemyć je dużą ilością wody. Kobiety w ciąży nie powinny pracować z tym lekiem.

Przygotować roztwór do infuzji, stosując technikę aseptyczną w następujący sposób:

- Wstrzyknąć 8 ml (dla mocy 4 mg) lub 4 ml (dla mocy 2 mg) wody do wstrzykiwań do fiolki, uzyskując roztwór zawierający 0,5 mg/ml lurbinektedyny. Potrząsać fiolką do całkowitego rozpuszczenia. Odtworzony roztwór jest przezroczysty, bezbarwny lub lekko żółtawy, zasadniczo bez widocznych cząstek. Sprawdzić wzrokowo czy roztwór nie zawiera cząstek stałych i przebarwień.
- Obliczyć wymaganą objętość odtworzonego roztworu w następujący sposób:
$$\text{Objętość (ml)} = \frac{\text{powierzchnia ciała (m}^2\text{)} \times \text{indywidualna dawka (mg/m}^2\text{ pc.)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$
- W celu podania przez centralny cewnik żylny pobrać odpowiednią ilość odtworzonego roztworu z fiolki i dodać do pojemnika infuzyjnego zawierającego co najmniej 100 ml rozcieńczalnika w postaci roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztworu glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji.
- W celu podania przez obwodowy cewnik żylny pobrać odpowiednią ilość odtworzonego roztworu z fiolki i dodać do pojemnika infuzyjnego zawierającego co najmniej 250 ml rozcieńczalnika w postaci roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztworu glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji.

Następujące materiały są kompatybilne z rozcieńczonym roztworem produktu leczniczego ZEPZELCA:

- Pojemniki poliolefinowe (polietylenowe, polipropylenowe i mieszaniny).
- Zestawy infuzyjne z PVC (niezawierające DEHP), poliuretanu i poliolefiny (polietylenowe, polipropylenowe i polibutadienowe).
- Polieterowe filtry sulfonowe o wielkości porów 0,22 mikrona.
- Implantowalne systemy dostępu żylnego z tytanowymi i plastikowymi portami oraz poliuretanowymi lub silikonowymi cewnikami dożylnymi.

Produkt leczniczy ZEPZELCA można podawać z filtrem liniowym lub bez filtra.

Nie należy stosować drenów infuzyjnych zawierających nylonowe filtry membranowe, jeśli rozpuszczony roztwór produktu leczniczego ZEPZELCA jest rozcieńczany roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji.

Lurbinektedyna jest cytotoksycznym produktem leczniczym. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZEPZELCA 2 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ZEPZELCA 2 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
lurbinektedyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka proszku zawiera 2 mg lurbinektedyny.
Jeden ml odtworzonego roztworu zawiera 0,5 mg lurbinektedyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: sacharozę, kwas mlekowy i wodorotlenek sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania dożylnego po odtworzeniu i dalszym rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny: zachować ostrożność.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Warunki przechowywania odtworzonych i rozcieńczonych roztworów podano w ulotce dołączonej do opakowania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2032/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA ZEPZELCA 2 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

ZEPZELCA 2 mg proszek do sporządzania koncentratu
lurbinektedyna
Podanie dożylnie po odtworzeniu i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Produkt cytotoksyczny
PharmaMar, S.A. (logo)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZEPZELCA 4 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ZEPZELCA 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
lurbinektedyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka proszku zawiera 4 mg lurbinektedyny.
Jeden ml odtworzonego roztworu zawiera 0,5 mg lurbinektedyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: sacharozę, kwas mlekowy i wodorotlenek sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania dożylnego po odtworzeniu i dalszym rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny: zachować ostrożność.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Warunki przechowywania odtworzonych i rozcieńczonych roztworów podano w ulotce dołączonej do opakowania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2032/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA ZEPZELCA 4 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

ZEPZELCA 4 mg proszek do sporządzania koncentratu

lurbinektedyna

Podanie dożylnie po odtworzeniu i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Produkt cytotoksyczny

PharmaMar, S.A. (logo)

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

ZEPZELCA 2 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji ZEPZELCA 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji lurbinektedyna

▼ Niniejszy lek będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ZEPZELCA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ZEPZELCA
3. Jak stosować lek ZEPZELCA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ZEPZELCA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ZEPZELCA i w jakim celu się go stosuje

Lek ZEPZELCA to lek przeciwnowotworowy, który zawiera substancję czynną lurbinectedynę.

Lek ZEPZELCA jest stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (DRP), który rozprzestrzenił się w płucach lub do innych części ciała (DRP w stadium rozsiewu). Lek jest stosowany razem z atezolizumabem jako leczenie podtrzymujące u dorosłych, u których nie doszło do progresji choroby po leczeniu z zastosowaniem atezolizumabu, karboplatyny i etopozydu (innych leków przeciwnowotworowych).

Działanie substancji czynnej leku ZEPZELCA, lurbinectedyny, polega na wiązaniu się z materiałem genetycznym (DNA) wewnątrz komórek nowotworowych. Powoduje to uszkodzenie DNA oraz zakłóca wzrost i namnażanie się komórek, prowadząc do śmierci komórek nowotworowych. Lurbinektedyna zmniejsza również aktywność określonych komórek układu odpornościowego, które pomagają wzrastać guzowi.

Lek ZEPZELCA może być podawany w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym. Ważne jest, aby pacjent przeczytał również ulotki dołączone do innego przyjmowanego leku przeciwnowotworowego. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących tych leków należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ZEPZELCA

Kiedy nie stosować leku ZEPZELCA

- Jeśli pacjent ma uczulenie na lurbinectedynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjentka karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

W przypadku problemów dotyczących wątroby przed rozpoczęciem stosowania leku ZEPZELCA należy omówić to z lekarzem.

W razie wątpliwości przed zastosowaniem leku ZEPZELCA należy skonsultować się z lekarzem.

Zmniejszenie liczby krwinek

Lek ZEPZELCA może powodować ciężką i zagrażającą życiu mielosupresję (choroba, w której szpik kostny nie jest w stanie wytwarzać wystarczającej liczby komórek krwi). Może to prowadzić do gorączki neutropenicznej (zmniejszenie liczby neutrofilów, białych krwinek, które zwalczają zakażenia, przebiegające z gorączką) i zmniejszenia liczby płytek krwi, elementów które wspomagają krzepnięcie krwi. Przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem leku ZEPZELCA i przed każdym cyklem leczenia lekarz będzie wykonywał badania krwi w celu sprawdzenia liczby krwinek.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią objawy zakażenia, takie jak:

- gorączka;
- dreszcze;
- zmęczenie;
- ból ciała;
- kaszel;

lub objawy małej liczby płytek krwi, takie jak:

- zasinienie;
- krwawienie z dziąseł lub nosa;
- krew w moczu lub stolcu;
- skaleczenia, które długo krwawią.

Problemy dotyczące wątroby

Lek ZEPZELCA może zwiększyć aktywność enzymów wątrobowych, które mogą być oznaką problemów z wątrobą. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem ZEPZELCA i w jego trakcie lekarz będzie wykonywał badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby.

Ciężkie zaburzenia dotyczące mięśni (rabdomioliza)

Lek ZEPZELCA może uszkadzać mięśnie, co zwiększa aktywność enzymu we krwi o nazwie fosfokinaza kreatynowa (CPK). W razie wystąpienia silnego bólu lub osłabienia mięśni należy natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną.

Przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem leku ZEPZELCA oraz okresowo w trakcie leczenia lekarz będzie wykonywał badanie krwi w celu sprawdzenia aktywności tego enzymu.

Wyciek wlewu z żyły (wynaczynienie)

Należy natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną w przypadku zauważenia wycieku wlewu z żyły podczas podawania leku ZEPZELCA albo w przypadku wystąpienia zaczerwienienia, obrzęku, swędzenia lub dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia w dowolnym momencie. Może to prowadzić do uszkodzenia i śmierci komórek tkanek wokół miejsca wstrzyknięcia (martwica tkanek, patrz także punkt 4), co może wymagać zabiegu chirurgicznego.

Zespół rozpadu guza

Lek ZEPZELCA może powodować zbyt szybki rozpad komórek nowotworowych. Gdy wiele komórek rozpada się w tym samym czasie, uwalniają one substancje do krwi, które mogą zaburzyć równowagę w organizmie. Może to uszkodzić nerki i spowodować zagrażające życiu problemy, takie jak zaburzenia rytmu serca i drgawki.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat, ponieważ nie ma istotnego zastosowania leku ZEPZELCA w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w tej populacji.

Lek ZEPZELCA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach dostępnych bez recepty i lekach ziołowych.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku ZEPZELCA poprzez zmniejszenie stężenia leku ZEPZELCA w organizmie:

- fenytoina, fenobarbital lub karbamazepina (stosowane w przypadku napadów drgawkowych);
- ryfampicyna, ryfapentyna i ryfabutyna (stosowane w przypadku gruźlicy);
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*, lek ziołowy na depresję i obniżony nastrój).

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku ZEPZELCA, ponieważ podwyższają one stężenie leku ZEPZELCA w organizmie:

- ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, flukonazol lub worykonazol (stosowane w przypadku zakażeń grzybiczych);
- klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna, cyprofloksacyna (stosowane w przypadku zakażeń bakteryjnych);
- indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, atazanawir, boceprewir, telaprewir (stosowane w przypadku zakażenia wirusem HIV);
- aprepitant (lek stosowany w zapobieganiu nudnościom i wymiotom);
- cyklosporyna (lek hamujący układ odpornościowy organizmu);
- werapamil, diltiazem (stosowany w przypadku nadciśnienia tętniczego);
- fluwoksamina (lek stosowany w leczeniu depresji).

W miarę możliwości należy unikać stosowania któregośkolwiek z tych leków razem z lekiem ZEPZELCA.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Lek ZEPZELCA nie powinien być stosowany podczas ciąży.

Wynika to z faktu, że badania na zwierzętach wykazały, że lek ZEPZELCA może uszkadzać płód.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Przed rozpoczęciem stosowania leku ZEPZELCA należy przerwać karmienie piersią i nie wolno ponownie rozpoczynać karmienia piersią, dopóki lekarz nie potwierdzi, że jest to bezpieczne. Dzieje się tak dlatego, że nie wiadomo, czy lek ZEPZELCA przenika do mleka ludzkiego. W związku z tym nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem leku ZEPZELCA.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji (metodę zapobiegania ciąży) w trakcie leczenia z zastosowaniem leku ZEPZELCA i przez 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Mężczyźni, których partnerka jest zdolna do zajścia w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia lekiem ZEPZELCA oraz przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką o właściwych metodach antykoncepcji dla pacjenta/pacjentki i jego/jej partnerki/partnera.

Lek ZEPZELCA może wpływać na zdolność do posiadania potomstwa, ponieważ może uszkadzać komórki (działanie cytotoksyczne) i powodować zmiany w materiale genetycznym (działanie mutagenne). Przed rozpoczęciem stosowania leku ZEPZELCA należy zasięgnąć porady u lekarza na temat możliwości zabezpieczenia komórek jajowych lub nasienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia lekiem ZEPZELCA pacjent może odczuwać zmęczenie, zawroty głowy, uczucie wirowania otoczenia i nudności. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych narzędzi ani maszyn w przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych działań niepożądanych.

Lek ZEPZELCA zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek ZEPZELCA

Leczenie z zastosowaniem leku ZEPZELCA należy zacząć w szpitalu lub ośrodku medycznym pod nadzorem członka fachowego personelu medycznego doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawka leku ZEPZELCA zależy od powierzchni ciała i jest obliczana na podstawie wzrostu i masy ciała. Zalecana dawka to 3,2 mg/m² powierzchni ciała.

Lek ZEPZELCA jest podawany w postaci wlewu (kroplówki) do żyły w ciągu jednej godziny. Aby zmniejszyć ryzyko wycieku wlewu z żyły (wynaczynienia) i zapalenia żył powodującego zakrzep krwi (zakrzepowe zapalenie żył), lek ten należy podawać przez centralny cewnik żylny (cienka, elastyczna rurka umieszczona w dużej żyłę, zazwyczaj w klatce piersiowej lub szyi, co umożliwia podanie leku bezpośrednio do krwioobiegu).

Lek podaje się raz na 21 dni. Przed podaniem każdej dawki lekarz zleci dokładne badania morfologii krwi, czynności wątroby i nerek oraz stężenia żelaza. Na podstawie wyników tych badań lekarz może zalecić opóźnienie podania, aby upewnić się, że pacjent otrzymuje najbardziej odpowiednią dawkę tego leku. Leczenie można kontynuować do momentu progresji nowotworu u pacjenta lub wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

Lek ZEPZELCA należy podawać po atezolizumabie, gdy oba leki są podawane tego samego dnia.

Jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie działania niepożądane, leczenie może zostać wstrzymane lub trwale odstawione.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem ZEPZELCA, aby zapobiec wystąpieniu mdłościom (nudnościom) i wymiotom pacjent otrzyma inny lek, np. kortykosteroidy i antagonistę serotoniny. W razie konieczności stosowanie tych leków można kontynuować po zakończeniu leczenia z zastosowaniem leku ZEPZELCA.

Po zakończeniu leczenia z zastosowaniem leku ZEPZELCA pacjent otrzyma inny lek, np. czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), aby zapobiec gorączce związanej z mniejszą niż prawidłowa liczbą białych krwinek (neutropenia).

Przerwanie przyjmowania leku ZEPZELCA

Nie należy przerywać leczenia tym lekiem, chyba że zostało to omówione z lekarzem. Wynika to z faktu, że przerwanie leczenia może spowodować przerwanie działania leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli pacjent nie ma pewności, jakie są poniższe działania niepożądane, należy poprosić lekarza o bardziej szczegółowe wyjaśnienia.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych należy natychmiast powiadomić lekarza:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- trudności z oddychaniem (duszność).

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- mała liczba białych krwinek z gorączką spowodowaną zakażeniem (gorączka neutropeniczna).
- wyciek wlewu z żyły podczas podawania (wynaczynienie) leku, powodujący zaczerwienienie, obrzęk, swędzenie i dyskomfort w miejscu wlewu.

Może to prowadzić do uszkodzenia i śmierci tkanek wokół miejsca wstrzyknięcia (martwica tkanek), co może wymagać zabiegu chirurgicznego. Niektóre z objawów lub oznak wynaczynienia mogą stać się widoczne dopiero kilka godzin po jego wystąpieniu. W miejscu wstrzyknięcia mogą pojawić się pęcherze, łuszczenie się i ściemnienie skóry. Możliwe jest, że cały zakres uszkodzenia tkanki będzie widoczny po kilku dniach.

- zakażenie płuc (zapalenie płuc) i kaszel.

Niezbędnie często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- zakażenie krwi (posocznica).

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- rozpad mięśni często prowadzący do uszkodzenia nerek (rabdomioliza).
- szybkie i masywne niszczenie komórek nowotworowych uwalniających substancje do krwi, które mogą zaburzyć równowagę w organizmie. Może to uszkodzić nerki i spowodować zagrażający życiu problem, taki jak nieprawidłowy rytm serca i drgawki (zespół rozpadu guza).

Jeśli pojawią się wymienione inne działania niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zmęczenie,
- występowanie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych we krwi (mała liczba czerwonych krwinek, co może powodować zmęczenie i bladość skóry (niedokrwistość);
- mała liczba płytek krwi, co może prowadzić do krwawień i zasiniaczeń (małopłytkowość);
- mała liczba neutrofili, rodzaju białych krwinek, które zwalczają zakażenia (neutropenia);
- mała liczba białych krwinek (leukocytów);
- mdłości (nudności);
- wymioty;
- biegunka;
- zaparcia;
- zmniejszenie apetytu;
- ból mięśni i kości (ból mięśniowo-szkieletowy).

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- duże stężenie kreatyniny, będące oznaką problemów dotyczących nerek;
- podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz i gamma-glutamylotransferazy), wskazująca na problemy z czynnością wątroby;
- podwyższona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi;
- zakażenie części ciała, które gromadzą i wydalają mocz (zakażenie układu moczowego);
- małe stężenia hormonu tarczycy (niedoczynność tarczycy), co może powodować zmęczenie, przyrost masy ciała oraz zmiany w obrębie skóry i włosów;
- ból stawów (artralgia);
- uszkodzenia nerwów w rękach i nogach, powodujące ból, osłabienie, pieczenie i drętwienie mięśni (neuropatia obwodowa);
- mała liczba białych krwinek zwanych limfocytami (limfopenia);
- małe stężenie magnezu we krwi (hipomagnezemia);
- małe stężenie wapnia we krwi (hipokalcemia);
- ból brzucha (jamy brzusznej);
- ból głowy;
- zapalenie żył;
- stan zapalny powodujący powstanie zakrzepu krwi i zablokowanie jednej z żył, powodujący do zaczerwienienia, obrzęku i bólu w miejscu występowania stanu zapalnego (zakrzepowe zapalenie żył).
- gorączka;
- nadmiar płynu w organizmie (obrzęk);
- opuchlizna obwodowa;
- wysypka;
- swędzenie (świąd);
- zakażenie;
- zakażenie skóry;
- zaburzenia smaku (dysgeuzja);
- ból lub pieczenie żołądka, wzdęcia, nadmierne odbijanie się lub nudności (dyspepsja);
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej);
- kaszel lub kaszel produktywny;
- zapalenie płuc powodujące zadyszkę i kaszel (zapalenie płuc);
- zapalenie błony śluzowej oraz
- zmniejszona masa ciała.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- mała liczba wszystkich rodzajów krwinek (pancytopenia).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ZEPZELCA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Informacje dotyczące przechowywania odtworzonych i rozcieńczonych roztworów znajdują się w części przeznaczony dla fachowego personelu medycznego.

Nie stosować tego leku w przypadku zauważenia cząstek stałych po odtworzeniu lub rozcieńczeniu leku.

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi leków cytotoksycznych.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ZEPZELCA

ZEPZELCA 2 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

- Substancją czynną leku jest lurbinectedyna. Każda fiolka zawiera 2 mg lurbinectedyny.
- Pozostałe substancje pomocnicze to sacharoza, kwas mlekowy i wodorotlenek sodu (patrz punkt 2).

ZEPZELCA 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

- Substancją czynną leku jest lurbinectedyna. Każda fiolka zawiera 4 mg lurbinectedyny.
- Pozostałe substancje pomocnicze to sacharoza, kwas mlekowy i wodorotlenek sodu (patrz punkt 2).

Jak wygląda lek ZEPZELCA i co zawiera opakowanie

Lek ZEPZELCA jest proszkiem do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

ZEPZELCA 2 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Proszek ma kolor biały lub białawy kolor i jest dostępny w szklanej fiolce o pojemności 20 ml z białym aluminiowym kapsłem.

Każde pudełko zawiera jedną fiolkę.

ZEPZELCA 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Proszek ma kolor biały lub białawy i jest dostępny w szklanej fiolce o pojemności 30 ml z niebieskim aluminiowym kapsłem.

Każde pudełko zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}>.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja użycia, przygotowania, postępowania i utylizacji

Należy przestrzegać odpowiednich procedur właściwego postępowania z lekami cytotoksycznymi i ich usuwania.

Należy przejść szkolenie w zakresie odpowiednich technik rozpuszczania i rozcieńczania produktu leczniczego ZEPZELCA. Należy nosić odzież ochronną, w tym maskę, okulary i rękawiczki podczas odtwarzania i rozcieńczania. Po przypadkowym kontakcie ze skórą, oczami lub błonami śluzowymi należy natychmiast przemyć dużą ilością wody. Kobiety w ciąży nie powinny pracować z tym lekiem.

Przygotowanie do wlewu dożylnego

Lek ZEPZELCA należy odtworzyć i rozcieńczyć przed wlewem (patrz również punkt 3). Należy stosować odpowiednie techniki aseptyczne.

Lek ZEPZELCA nie może być podawany w postaci mieszaniny z innymi lekami w tym samym wlewie, poza rozcieńczalnikami. Nie zaobserwowano niezgodności pomiędzy lekiem ZEPZELCA a pojemnikami poliolefinowymi (polietylenowymi, polipropylenowymi i mieszanymi), PVC (niezawierającym DEHP), zestawami infuzyjnymi z poliuretanowymi i poliolefinowymi (polietylenowymi, polipropylenowymi i polibutadienowymi), filtrami infuzyjnymi z polieterosulfonu o rozmiarach porów 0,22 mikrona oraz wszczepialnymi systemami dostępu żylnego z portami z tytanu i tworzywa sztucznego i poliuretanowymi lub silikonowymi cewnikami dożylnymi.

Nie należy stosować drenów infuzyjnych zawierających nylonowe filtry membranowe, jeśli rozpuszczony roztwór produktu leczniczego ZEPZELCA jest rozcieńczany roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji.

Instrukcje dotyczące odtworzenia

Wstrzyknąć 8 ml (dla mocy 4 mg) lub 4 ml (dla mocy 2 mg) wody do wstrzykiwań do fiolki.

Strzykawka służy do wstrzykiwania odpowiedniej ilości wody do wstrzykiwań do fiolki. Potrząsać fiolką do całkowitego rozpuszczenia. W wyniku odtworzenia powstaje przezroczysty, bezbarwny lub lekko żółtawy roztwór, zasadniczo bez widocznych cząstek.

Odtworzony roztwór zawiera 0,5 mg/ml lurbinektedyny, co wymaga dalszego rozcieńczenia. Jest on przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Instrukcje rozcieńczania

Obliczyć wymaganą objętość w następujący sposób:

$$\text{Objętość (ml)} = \frac{\text{powierzchnia ciała (m}^2\text{)} \times \text{indywidualna dawka (mg/m}^2\text{ pc.)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Pobrać odpowiednią ilość odtworzonego roztworu z fiolki.

W przypadku podania dożylnego przez centralny cewnik żylny należy dodać odtworzony roztwór do worka infuzyjnego zawierającego co najmniej 100 ml rozcieńczalnika (roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji).

Jeżeli nie jest możliwy centralny dostęp do żyły i konieczne jest użycie obwodowej linii żyłnej, należy dodać odtworzony roztwór do worka infuzyjnego zawierającego co najmniej 250 ml roztworu do infuzji w postaci rozcieńczalnika (roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji).

Przed podaniem dożylnym sprawdzić wzrokowo, czy roztwór do podawania pozajelitowego nie zawiera cząstek stałych. Po przygotowaniu wlewu należy go natychmiast podać.

Stabilność stosowanych roztworów

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C lub 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że odtworzenie/rozcienceńcie miało miejsce w kontrolowanych i sprawdzonych warunkach aseptycznych. Jeśli odtworzenie/rozcienceńcie odbywały się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych, przygotowane gotowe do podania produkty można przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze od +2°C do +8°C lub +25°C.

Utylizacja

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi leków cytotoksycznych