

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZEPZELCA 2 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă  
ZEPZELCA 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ZEPZELCA 2 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon de pulbere conține lurbinectedină 2 mg.

ZEPZELCA 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon cu pulbere conține lurbinectedină 4 mg.

Un ml de soluție reconstituită conține lurbinectedină 0,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere de culoare albă până la aproape albă

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

ZEPZELCA, în asociere cu atezolizumab, este indicat pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule mici în stadiu extins (ES-SCLC) a căror boală nu a progresat după tratamentul de inducere de primă linie cu atezolizumab, carboplatină și etopozidă.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu ZEPZELCA trebuie inițiat și supravegheat de profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

#### Doze

Doza recomandată de lurbinectedină este de 3,2 mg/m<sup>2</sup> o dată la 21 de zile, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, atunci când se administrează în asociere cu atezolizumab.

Atunci când se administrează lurbinectedină în aceeași zi, atezolizumabul trebuie administrat primul (vezi pct. 5.1).

Pentru doza recomandată de atezolizumab administrată intravenos sau subcutanat, precum și pentru recomandări privind modificarea dozei din cauza toxicității, consultați informațiile de prescriere ale acestora.

Tratamentul cu ZEPZELCA se va iniția numai dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) este de cel puțin  $1,5 \times 10^9/l$  și numărul de trombocite este de cel puțin  $100 \times 10^9/l$ .

#### Continuarea tratamentului și amânările tratamentului

Ciclurile de tratament ulterioare (adică ciclul 2 sau ulterior) se vor administra o dată la 21 de zile dacă pacientul îndeplinește toate criteriile de continuare a tratamentului enumerate mai sus (a se vedea și Tabelul 2 pentru criteriile de modificare a dozei pentru reacțiile adverse la ZEPZELCA).

Dacă un pacient nu îndeplinește cerințele pentru continuarea tratamentului în Ziua 1 a oricărui ciclu după Ciclul 1, tratamentul va fi oprit până la recuperarea adecvată, pentru o perioadă de maximum 21 de zile după data limită a tratamentului. Dacă recuperarea nu are loc după o amânare de 21 de zile, tratamentul trebuie oprit.

În cazul în care atezolizumabul este întrerupt din cauza unei reacții adverse severe asociate sistemului imunitar, tratamentul cu lurbinectedină poate fi continuat cu doza curentă în monoterapie. Dacă toxicitatea imunitară reapare în pofida întreruperii atezolizumabului, tratamentul cu lurbinectedină trebuie, de asemenea, întrerupt.

#### Medicamente înainte de perfuzie

Pentru profilaxia antiemetică trebuie administrate următoarele medicamente înainte de perfuzie:

- corticosteroizi (8 mg dexametazonă administrat intravenos sau echivalent)
- antagoniști ai serotoninei (8 mg ondansetron administrat intravenos sau echivalent)

#### Medicamente după perfuzie

Se recomandă profilaxia primară cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) pentru reducerea riscului de neutropenie severă/neutropenie febrilă.

Dacă este necesar, postmedicația poate include administrarea unui tratament antiemetic prelungit timp de 2 zile:

- corticosteroizi (4 mg dexametazonă administrat oral sau echivalent) sau
- antagoniști ai serotoninei (8 mg ondansetron administrat oral 8 mg sau echivalent) sau
- metoclopramid (10 mg administrat intravenos sau oral sau echivalent o dată la 8 ore)

#### Ajustarea dozei în caz de reacții adverse

Reducerea recomandată ale dozei pentru reacțiile adverse sunt enumerate în Tabelul 1.

**Tabelul 1: Reducerea dozei de ZEPZELCA în caz de reacții adverse**

Doza inițială recomandată	Prima reducere a dozei	A doua reducere a dozei	A treia reducere a dozei
3,2 mg/m <sup>2</sup>	2,6 mg/m <sup>2</sup>	2,0 mg/m <sup>2</sup>	Opire
1,6 mg/m <sup>2</sup> *	1,3 mg/m <sup>2</sup>	1,0 mg/m <sup>2</sup>	Opire

\*Schema de reducere a dozei se aplică dozei reduse cu 50% (adică 1,6 mg/m<sup>2</sup>) utilizate în cazurile de insuficiență hepatică moderată sau administrare concomitentă cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A.

Modificările recomandate ale dozei pentru reacțiile adverse sunt prezentate în Tabelul 2.

**Tabelul 2: Criterii de modificare a dozei de ZEPZELCA în caz de reacții adverse**

Reacție adversă	Severitate <sup>a</sup>	Modificarea dozei
Neutropenie <sup>b</sup> (vezi pct. 4.4)	Gradul 4 SAU neutropenie febrilă de orice grad SAU asociată cu infecție/septicemie de orice grad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți ZEPZELCA până la Gradul <math>\leq 1</math> și remisiunea oricărei febre/infecții/oricărui sepsis asociat(e), ȘI</li> <li>• Reluați ZEPZELCA la o doză redusă<sup>b</sup></li> </ul>
Trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	Gradul 3 cu sângerare SAU Gradul 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți ZEPZELCA până când trombocitele sunt <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, ȘI</li> <li>• Reluați ZEPZELCA la doză redusă</li> </ul>
Hepatotoxicitate (vezi pct. 4.4) și alte reacții adverse	Gradul 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți ZEPZELCA până la Gradul <math>\leq 1</math> (pentru AST și ALT până la <math>\leq 3</math> LSN), ȘI</li> <li>• Reluați ZEPZELCA la aceeași doză</li> </ul>
	Gradul $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți ZEPZELCA până la Gradul <math>\leq 1</math> (pentru AST și ALT până la <math>\leq 3</math> LSN), ȘI</li> <li>• Reluați ZEPZELCA la doză redusă</li> </ul>
Rabdomioliză	Gradul 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți ZEPZELCA până la Gradul <math>\leq 1</math>, ȘI</li> <li>• Reluați ZEPZELCA la aceeași doză</li> </ul>
	Gradul $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți permanent ZEPZELCA</li> </ul>
Toxicitate non-hematologică	Gradul 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți ZEPZELCA până la Gradul <math>\leq 1</math> ȘI</li> <li>• Reluați ZEPZELCA la aceeași doză</li> </ul>
	Gradul $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți ZEPZELCA până la Gradul <math>\leq 1</math>, ȘI</li> <li>• Reluați ZEPZELCA la doză redusă</li> </ul>
Sindrom de liză tumorală	Gradul 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți ZEPZELCA până la Gradul <math>\leq 1</math>, ȘI</li> <li>• Reluați ZEPZELCA la aceeași doză</li> </ul>
	Gradul $\geq 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți permanent ZEPZELCA</li> </ul>
Orice reacție adversă care necesită amânări frecvente sau prelungite ( $> 2$ săptămâni) ale dozei	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduceți doza de ZEPZELCA sau întrerupeți tratamentul</li> </ul>

<sup>a</sup> Criteriile de terminologie comună pentru evenimente adverse ale Institutului Național pentru Cancer (NCI CTCAE) versiunea 5.0.

<sup>b</sup> Pacienților cu neutropenie izolată de Gradul 4 (număr de neutrofile mai mic de  $500$  celule/ $mm^3$ ) și cărora nu li s-a administrat G-CSF ca profilaxie primară li se poate administra profilaxie cu G-CSF în loc să se reducă doza de lurbinctedină.

### Ajustarea dozei pentru administrarea concomitentă cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A

Trebuie evitată administrarea concomitentă a lurbinededinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, doza de lurbinededină trebuie redusă cu 50% față de doza aprobată (vezi pct. 4.5). În caz de reacții adverse la doza inițială redusă, sunt permise până la două reduceri ulterioare ale dozei cu 20% fiecare (vezi Tabelul 1 la pct. 4.2).

### Grupe speciale de pacienți

#### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani.

#### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (ClCr 60-89 ml/min) sau moderată (ClCr 30-59 ml/min).

Lurbinededina nu a fost evaluată la un număr suficient de pacienți cu insuficiență renală severă (ClCr  $< 30$  ml/min) sau boală renală în stadiu terminal pentru a se estima riscul; prin urmare, nu trebuie administrată acestor pacienți (vezi pct. 5.2).

#### Insuficiență hepatică

Tratamentul cu lurbinededină nu este recomandat la pacienții cu valori crescute ale AST sau ALT (AST sau ALT  $> 3 \times$  LSN), datorită experienței clinice limitate.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală  $\leq$  LSN și AST  $>$  LSN sau bilirubină totală 1 până la  $\leq 1,5 \times$  LSN și orice valoare a AST).

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală  $> 1,5$  până la  $\leq 3 \times$  LSN și orice valoare a AST), doza recomandată de ZEPZELCA este de 1,6 mg/m<sup>2</sup> prin perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute o dată la 21 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă (vezi pct. 5.2). Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie monitorizați pentru reacții adverse crescute. În caz de reacții adverse la doza inițială redusă, sunt permise până la două reduceri ulterioare ale dozei cu 20% fiecare (vezi Tabelul 1 la pct. 4.2).

Trebuie evitată administrarea ZEPZELCA la pacienții cu insuficiență hepatică severă (bilirubină totală  $> 3 \times$  LSN). Dacă administrarea ZEPZELCA nu poate fi evitată, doza recomandată este de 1,6 mg/m<sup>2</sup> prin perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute o dată la 21 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă (vezi pct. 5.2). Pacienții cu insuficiență hepatică severă trebuie monitorizați pentru apariția crescută a reacțiilor adverse. În caz de reacții adverse la doza inițială redusă, sunt permise până la două reduceri ulterioare ale dozei cu 20% fiecare (vezi Tabelul 1 la pct. 4.2).

#### Copii și adolescenți

ZEPZELCA nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul SCLC.

#### Mod de administrare

ZEPZELCA este destinat exclusiv administrării intravenoase. Acesta trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă pe o perioadă de o oră.

#### Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

ZEPZELCA trebuie reconstituit și apoi diluat în continuare înainte de administrare.

Trebuie luată în considerare utilizarea unui cateter venos central pentru a reduce riscul de extravazare (vezi pct. 4.4) și tromboflebită, în special la pacienții cu acces venos limitat.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Alăptarea (vezi pct. 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Mielosupresie

ZEPZELCA poate cauza mielosupresie severă și care pune viața în pericol, inclusiv neutropenie febrilă și sepsis.

ZEPZELCA nu trebuie administrat pacienților cu un număr de neutrofile la momentul inițial mai mic de  $1,5 \times 10^9/l$  și un număr de trombocite mai mic de  $100 \times 10^9/l$ .

Hemoleucograma completă, inclusiv formula leucocitară și numărul de trombocite trebuie monitorizate la momentul inițial și înainte de fiecare ciclu. Pot fi necesare modificări ale dozei (vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2).

În cazul unui număr de neutrofile mai mic de  $500/mm^3$  sau al oricărei valori mai mici decât limita inferioară a normalului care este asociată cu infecție/sepsis, se recomandă utilizarea G-CSF.

#### Hepatotoxicitate

Au fost raportate creșteri ale ALT și AST în asociere cu ZEPZELCA (vezi pct. 4.8).

Testele hepatice, inclusiv ALT, AST și bilirubina, trebuie monitorizate înainte de inițierea ZEPZELCA și periodic în timpul tratamentului, după cum este indicat din punct de vedere clinic. Pot fi necesare modificări ale dozei (vezi Tabelul 1 de la pct. 4.2).

#### Extravazare care duce la necroza tisulară

Se poate produce extravazarea ZEPZELCA care duce la leziuni ale pielii și ale țesuturilor moi, inclusiv necroză care necesită debridare (vezi pct. 4.8).

Trebuie luată în considerare utilizarea unui cateter venos central pentru a reduce riscul de extravazare, în special la pacienții cu acces venos limitat. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și a simptomelor de extravazare în timpul perfuziei cu ZEPZELCA.

Dacă are loc extravazarea, perfuzia trebuie întreruptă imediat, cateterul de perfuzie trebuie scos, iar pacientul trebuie monitorizat pentru semne și simptome de necroză tisulară. Timpul până la debutul necrozei după extravazare poate varia. Trebuie administrată îngrijire de susținere și trebuie consultat un specialist medical adecvat, după cum este necesar, pentru gestionarea semnelor și a simptomelor de extravazare. Perfuziile ulterioare trebuie administrate într-un loc care nu a fost afectat de extravazare.

#### Rabdomioliză

Au fost raportate cazuri de rabdomioliză la pacienții tratați cu ZEPZELCA (vezi pct. 4.8).

Creatinfosfokinaza (CPK) trebuie monitorizată înainte de inițierea ZEPZELCA și periodic în timpul tratamentului, după cum este indicat din punct de vedere clinic.

Dacă apare rabdomioliza, trebuie stabilite prompt măsuri de susținere a funcțiilor vitale, cum ar fi hidratarea parenterală, alcalinizarea urinară și dializa, după cum este indicat. În funcție de severitate, tratamentul cu ZEPZELCA trebuie întrerupt sau doza trebuie redusă [vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2].

Se va proceda cu atenție dacă se administrează concomitent cu lurbinedina medicamente cunoscute a fi asociate cu rabdomioliza (de ex., statine), deoarece riscul de rabdomioliză poate fi crescut.

#### Sindrom de liză tumorală (SLT)

Sindromul de liză tumorală (SLT), care poate fi letal, a fost raportat în asociere cu tratamentul cu ZEPZELCA. Profesioniștilor din domeniul sănătății li se recomandă să monitorizeze îndeaproape pacienții pentru SLT, în special pe cei cu o încărcătură tumorală mare. Precauțiile cheie includ prevenirea deshidratării și gestionarea dezechilibrelor electrolitice. Dacă apare SLT, acesta trebuie tratat prompt și trebuie luată în considerare posibila nevoie de întrerupere sau încetare a tratamentului (vezi pct. 4.2.).

#### Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A

Trebuie evitată administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A (vezi pct. 4.5).

#### Toxicitate embrio-fetală

Lurbinedina poate dăuna fătului atunci când este administrată unei femei însărcinate. Se recomandă efectuarea unui test de sarcină la femeile cu potențial fertil înainte de începerea tratamentului.

Pacientele cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului și timp de 7 luni după ultima doză.

Pacienții de sex masculin cu parteneri cu potențial fertil trebuie să utilizeze prezervativul în timpul tratamentului și timp de 4 luni după ultima doză. Partenerii cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în aceeași perioadă (vezi pct. 4.6 și 5.3).

#### Precauții specifice bolii - SCLC

Pacienții cu status de performanță ECOG  $\geq 2$ ; metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC), antecedente de boală autoimună sau administrarea medicamentelor imunosupresoare sistemice în intervalul de 1 săptămână anterior înrolării au fost excluși în studiul pivot în SCLC (vezi pct. 5.1). În absența datelor, lurbinedina în asociere cu atezolizumabul trebuie utilizată cu precauție la aceste populații, după o analiză atentă a posibilului raport beneficiu/risc pentru fiecare individ.

#### Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Efectul inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A asupra lurbinedinei

Într-un studiu dedicat interacțiunii medicament-medicament (n=8) cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4, expunerea sistemică la lurbinedina totală a crescut de aproximativ 2,7 ori ( $ASC_{0-\infty}$ ), iar clearance-ul plasmatic total a fost redus cu 63% atunci când lurbinedina a fost administrată concomitent cu itraconazol (doză zilnică totală de 200 mg timp de 12 zile, 4 înainte de și până la 8 zile după administrarea lurbinedinei).

Trebuie evitată administrarea concomitentă a ZEPZELCA cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A. Dacă administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A (de ex., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, lopinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, boceprevir, telaprevir) sau inhibitori moderați ai CYP3A (de ex., aprepitant, ciprofloxacina, eritromicină, ciclosporină, fluconazol, diltiazem, verapamil) nu poate fi evitată, doza de ZEPZELCA trebuie redusă cu 50% față de doza aprobată (vezi pct. 4.2). În caz de reacții adverse la doza inițială redusă, sunt permise până la două reduceri ulterioare ale dozei cu 20% fiecare (vezi Tabelul 1 la pct. 4.2).

#### Efectul inductorilor puternici ai CYP3A asupra lurbinededinei

Într-un studiu dedicat interacțiunii medicament-medicament (n=8) cu bosentan, un inductor moderat al CYP3A4, expunerea sistemică la lurbinededina totală a scăzut cu aproximativ 20% ( $ASC_{0-\infty}$ ), iar clearance-ul plasmatic total a crescut cu 25% atunci când lurbinededina a fost administrată concomitent cu bosentan (125 mg de două ori pe zi timp de 5 zile). Prin urmare, amplexarea acestor modificări exclude un efect relevant clinic al administrării concomitente de inductori moderați ai CYP3A4 (de ex., bosentan, cenobamat, dabrafenib, efavirenz, etravirină, lorlatinib, pexidartinib, fenobarbital, primidonă, sotorasib) asupra expunerii la lurbinededină și nu este necesară ajustarea dozei.

Trebuie evitată administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A (de ex., carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, rifabutină, rifapentină, sunătoare (*Hypericum perforatum*)) cu ZEPZELCA. Luați în considerare medicamente alternative cu o inducție mai mică a CYP3A (vezi pct. 4.4).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Femei cu potențial fertil / Contracepția la bărbați și femei

Se recomandă efectuarea unui test de sarcină la femeile cu potențial fertil înainte de începerea tratamentului cu lurbinededină.

Pacientele cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului și timp de 7 luni după ultima doză.

Pacienții de sex masculin cu parteneri cu potențial fertil trebuie să utilizeze prezervativul în timpul tratamentului și timp de 4 luni după ultima doză. Partenerii cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în aceeași perioadă (vezi pct. 4.4 și 5.3).

##### Sarcina

Datele provenite din utilizarea lurbinededinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice severe asupra dezvoltării embrion-fetale (vezi pct. 5.3).

Lurbinededina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu lurbinededină.

Femeile însărcinate sau care nu sunt însărcinate dar au potențial fertil trebuie să fie informate cu privire la riscul potențial pentru făt. Dacă ZEPZELCA este utilizat în timpul sarcinii sau dacă o pacientă rămâne însărcinată în timp ce i se administrează ZEPZELCA, pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lurbinededina/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru copiii alăptați.

Lurbinectedina este contraindicată în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Deși nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea fertilității cu lurbinectedină și nu s-au observat semnale clare de toxicitate asupra organelor de reproducere în studiile de toxicitate, din cauza naturii compusului (citotoxic și mutagen), este probabil ca acesta să afecteze capacitatea de reproducere.

Înainte de tratament, trebuie solicitate recomandări privind conservarea ovulelor sau a spermei, din cauza posibilității de infertilitate ireversibilă cauzată de tratamentul cu lurbinectedină. Se recomandă, de asemenea, consilierea genetică pentru pacienții care doresc să aibă copii după tratament.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

ZEPZELCA are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienților care manifestă oboseală, amețeață, vertij și greață trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule și să folosească utilaje până la diminuarea simptomelor (vezi pct. 4.8)

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost greața (37,6%), oboseala\* (34,3%), anemia (33,9%), trombocitopenia (27,7%) și neutropenia (25,2%).

Cele mai frecvente reacții adverse de grad 3/4 au fost neutropenia (12,4%), trombocitopenia (11,2%), anemia (9,5%) și oboseala\* (5,0%).

Reacții adverse grave au apărut la 34,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat ZEPZELCA în asociere cu atezolizumab. Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost trombocitopenia (2,9%), pneumonia (3,7%), infecția tractului respirator (2,5%) și dispneea (2,1%). Reacții adverse letale au apărut la 5% dintre pacienții cărora li s-a administrat ZEPZELCA în asociere cu atezolizumab, în majoritatea cazurilor din cauza pneumoniei și a altor infecții pulmonare.

Tratamentul cu ZEPZELCA a fost întrerupt permanent din cauza reacțiilor adverse la 5,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat ZEPZELCA în asociere cu atezolizumab. Cea mai frecventă reacție adversă care a necesitat întreruperea definitivă a ZEPZELCA a fost neutropenia (1,7%).

Reacții adverse care au dus la întreruperea ZEPZELCA la pacienții cărora li s-a administrat ZEPZELCA în asociere cu atezolizumab au apărut la 28,9% dintre pacienți; cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întrerupere au fost neutropenia (5,4%), anemia (5,0%), oboseala\* (4,6%) și trombocitopenia (3,3%).

Reduceri ale dozei de ZEPZELCA din cauza unei reacții adverse la pacienții cărora li s-a administrat ZEPZELCA în asociere cu atezolizumab au apărut la 16,1% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au necesitat reduceri ale dozei la pacienții cărora li s-a administrat ZEPZELCA în asociere cu atezolizumab au inclus trombocitopenia (4,1%), oboseala\* (3,3%), greața (2,1%) și vărsăturile (2,1%).

\* Pentru termenii preferați fuzionați, vezi nota de subsol din Tabelul 3.

#### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în studiul clinic IMforte sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență în Tabelul 3.

Frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe frecvențele reacțiilor adverse din orice cauză identificate la 242 de pacienți expuși la lurbinedină în asociere cu atezolizumab în timpul unei durate mediane a tratamentului de 4,4 luni în studiul clinic IMforte (vezi pct. 5.1 pentru informații privind principalele caracteristici ale participanților la acest studiu clinic). Au fost raportate reacții adverse suplimentare după punerea pe piață.

Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ); „nu este cunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)”. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 3. Reacții adverse manifestate de pacienții tratați cu ZEPZELCA în asociere cu atezolizumab**

Categorie de frecvență (orice grad)	Reacție adversă în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Orice grad (%)	Gradul $\geq 3$ (%)
<b>Infecții și infestări</b>			
Frecvente	Pneumonie	5,4	3,3
	Infecție a tractului urinar <sup>a</sup>	5,4	0,4
	Infecție	3,3	1,2
	Infecție cutanată <sup>b</sup>	2,1	0,4
Mai puțin frecvente	Sepsis	0,4	0,4
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			
Foarte frecvente	Anemie	33,9	9,5
	Trombocitopenie	27,7	11,2
	Neutropenie	25,2	12,4
	Leucopenie	12,4	2,9
Frecvente	Limfopenie	5,4	2,1
	Neutropenie febrilă	1,7	1,7
Mai puțin frecvente	Pancitopenie	0,4	0,4
<b>Tulburări endocrine</b>			
Frecvente	Hipotiroidism	7,9	0
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			
Foarte frecvente	Scăderea poftei de mâncare	18,2	0,8
Frecvente	Hipomagneziemie	5,4	0,4
	Hipocalcemie	4,5	0,8
Foarte rare	Sindrom de liză tumorală <sup>c</sup>	frecvența nu este cunoscută	-
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Frecvente	Neuropatie periferică <sup>d</sup>	8,3	0,8
	Durere de cap	6,6	0
	Disgeuzie	2,9	0
<b>Tulburări vasculare</b>			
Frecvente	Flebită	7,0	0
	Tromboflebită	4,5	0,4
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			
Foarte frecvente	Dispnee	10,7	2,5
Frecvente	Tuse	9,9	0
	Pneumonită	4,5	0,8
	Tuse productivă	4,1	0
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>			
Foarte frecvente	Greață	37,6	2,9
	Diaree	15,7	0,4
	Vărsături	14,9	0,8
	Constipație	12,8	0

Categorie de frecvență (orice grad)	Reacție adversă în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Orice grad (%)	Gradul ≥ 3 (%)
Frecvente	Durere abdominală <sup>c</sup>	9,9	0,4
	Dispepsie	4,5	0
	Stomatită	2,5	0
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Frecvente	Prurit	7,9	0,4
	Erupție cutanată	5,8	0
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice <sup>f</sup>	15,7	0,8
Frecvente	Artralgie	8,3	1,2
Rare	Rabdomioliză <sup>c</sup>	frecvența nu este cunoscută	-
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
Foarte frecvente	Oboseală <sup>g</sup>	34,3	5,0
Frecvente	Edem <sup>h</sup>	6,2	0,4
	Pirexie	5,4	0
	Tumefiere periferică	4,5	0,4
	Extravazare <sup>i</sup>	3,3	0
	Inflamație a mucoaselor	2,5	0
<b>Investigații diagnostice</b>			
Frecvente	Valori serice crescute ale transaminazelor <sup>f</sup>	9,1	2,9
	Valori serice crescute ale creatininei	5,4	0
	Valori serice crescute ale gama-glutamilttransferazei	3,3	0,8
	Valori serice crescute ale creatinfosfokinazei	2,1	0,4
	Scădere în greutate	3,3	0
<sup>a</sup> inclusiv infecție a tractului urinar, cistită <sup>b</sup> inclusiv infecție cutanată, celulită <sup>c</sup> frecvența nu este cunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile), raportat în cadru ulterior punerii pe piață (informațiile referitoare la grad nu sunt disponibile) <sup>d</sup> inclusiv hipoestezie, neuropatie periferică, parestezie, neuropatie senzorială periferică <sup>e</sup> inclusiv disconfort abdominal, distensie abdominală, durere abdominală, durere abdominală superioară <sup>f</sup> inclusiv durere de spate, durere musculo-scheletică în piept, durere musculo-scheletică, mialgie, durere de gât, durere la nivelul extremităților <sup>g</sup> inclusiv astenie, fatigabilitate <sup>h</sup> inclusiv edem, edem periferic <sup>i</sup> în câteva cazuri s-a raportat necroză tisulară <sup>j</sup> inclusiv valori crescute ale alanin-aminotransferazei, valori crescute ale aspartat-aminotransferazei, valori crescute ale transaminazelor			

#### Descrierea reacției adverse selectate

##### Neutropenie

În studiul IMforte, 25,2% dintre pacienți au prezentat neutropenie (toate gradele), 12,4% au prezentat neutropenie de gradul 3/4 și 1,7% au prezentat neutropenie febrilă și 0,4% sepsis. Perioada mediană până la primul debut al neutropeniei\* (toate gradele) a fost de 10 (interval: 7-29) zile. Durata mediană a fost de 11 (interval: 2-196) zile. Neutropenia\* a dus la reducerea dozei sau întreruperea administrării la 1,7% sau, respectiv, 5,4% dintre pacienți. Tratamentul a fost întrerupt permanent la 1,7% dintre pacienți.

### Hepatotoxicitate

În studiul IMforte, creșterea ALT a fost raportată la 6,6% dintre pacienți (2,5% ≥ Gradul 3), în timp ce creșterea AST a fost raportată la 7,0% dintre pacienți (1,2% ≥ Gradul 3). Perioada mediană până la primul debut al creșterii ALT (toate gradele) a fost de 7 (interval: 3-22) zile. Durata mediană a fost de 17 (interval: 7-21) zile. Creșterea ALT a dus la reducerea dozei sau, respectiv, la întreruperea administrării la 0,4% dintre pacienți. Perioada mediană până la primul debut al creșterii AST (toate gradele) a fost de 4 (interval: 3-8) zile. Durata mediană a fost de 9 (interval: 6-21) zile. Creșterea AST a dus la reducerea dozei la 0,8% dintre pacienți.

### Rabdomioliză

Au fost raportate cazuri de rabdomioliză în urma utilizării ZEPZELCA după punerea pe piață. Nu au fost raportate cazuri letale.

### Extravazare

Au fost raportate mai puțin frecvent cazuri de extravazare cu iritație locală în urma utilizării ZEPZELCA după punerea pe piață. În câteva cazuri, s-a raportat necroză tisulară care a necesitat debridare.

### Sindrom de liză tumorală

Au fost raportate cazuri de sindrom de liză tumorală în urma utilizării ZEPZELCA după punerea pe piață.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Dacă se suspectează un supradozaj, monitorizați cu atenție pacientul pentru mielosupresie și nivelul enzimelor hepatice și instituiți măsuri de îngrijire de susținere, după caz.

Nu există antidot cunoscut pentru supradozajul cu lurbinectedină.

Nu se preconizează ca hemodializa să îmbunătățească eliminarea lurbinectedinei, deoarece lurbinectedina se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (99%), iar excreția renală este neglijabilă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, alți agenți antineoplazici, codul ATC: L01XX69

## Mecanism de acțiune

Lurbinectedina inhibă procesul de transcripție oncogenică prin (i) legarea sa de secvențele de ADN bogate în CG, localizate în promotorii genelor de codificare proteică; (ii) evacuarea factorilor de transcripție oncogenică din situsurile lor de legare; și (iii) blocarea alungirii ARN polimerazei II și degradarea sa specifică de către sistemul ubiquitină/proteazom, toate aceste procese ducând la oprirea ulterioară a ciclului celular și la apoptoza celulelor tumorale.

Lurbinectedina suprimă exprimarea genelor inflamatorii și a celor legate de motilitate la concentrații nanomolare non-toxice *in vitro*, inhibând în același timp migrarea și aderența celulelor. La concentrații mai mari, induce apoptoza în monocite și macrofage prin activarea caspazei-8. *In vivo* (modele murine), dozarea antitumorală (0,18–0,20 mg/kg) restricționează creșterea tumorii, reduce populațiile specifice de celule imunitare și scade vascularitatea tumorală.

## Efecte farmacodinamice

### *Electrofiziologie cardiacă*

Potențialul de prelungire a intervalului QTc cu lurbinectedină a fost evaluat la 39 de pacienți cu cancer avansat. Nu au fost detectate efecte mari (> 10 ms) asupra intervalului QTc în cazul administrării de lurbinectedină în doză de 3,2 mg/m<sup>2</sup> o dată la 21 de zile.

## Eficacitate și siguranță clinică

### *Cancer pulmonar cu celule mici în stadiu extins*

Eficacitatea tratamentului de întreținere cu ZEPZELCA în asociere cu atezolizumab a fost investigată la 483 de pacienți cu ES-SCLC de primă linie în studiul IMforte, un studiu randomizat, multicentric, în regim deschis. Participanții au fost eligibili pentru randomizare dacă au obținut RC, RP sau AS conform criteriilor RECIST v1.1 pe baza evaluării radiografice în intervalul de 28 de zile anterior randomizării, după finalizarea a 4 cicluri de tratament de inducere cu atezolizumab, carboplatină și etopozidă și dacă au avut un status de performanță ECOG de 0 sau 1. Pacienții eligibili au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra tratament de întreținere fie cu lurbinectedină în asociere cu atezolizumab, fie cu atezolizumab în monoterapie. Cu excepția cazului în care au existat contraindicații, pacienților repartizați în brațul cu lurbinectedină în asociere cu atezolizumab li s-a administrat profilaxie primară cu G-CSF. Studiul a exclus pacienții cu metastaze la nivelul SNC, antecedente de boală autoimună sau administrarea de medicamente imunosupresoare sistemice în intervalul de 1 săptămână anterior înrolării. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul de performanță ECOG (0 față de 1), valorile lactat dehidrogenazei (LDH) ( $\leq$  LSN față de  $>$  LSN), prezența metastazelor hepatice la înrolare (da față de nu) și administrarea anterioară de iradiere craniană profilactică (da față de nu).

Pacienții au fost randomizați într-unul dintre următoarele două brațe de tratament:

- ZEPZELCA 3,2 mg/m<sup>2</sup> intravenos în asociere cu atezolizumab 1 200 mg intravenos o dată la 3 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, sau
- atezolizumab 1 200 mg intravenos o dată la 3 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Criteriile finale de evaluare primare privind eficacitatea au fost supraviețuirea generală (SG) și supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de o Unitate independentă de analiză (IRF) conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) v1.1 la populația randomizată. (vezi Tabelul 5).

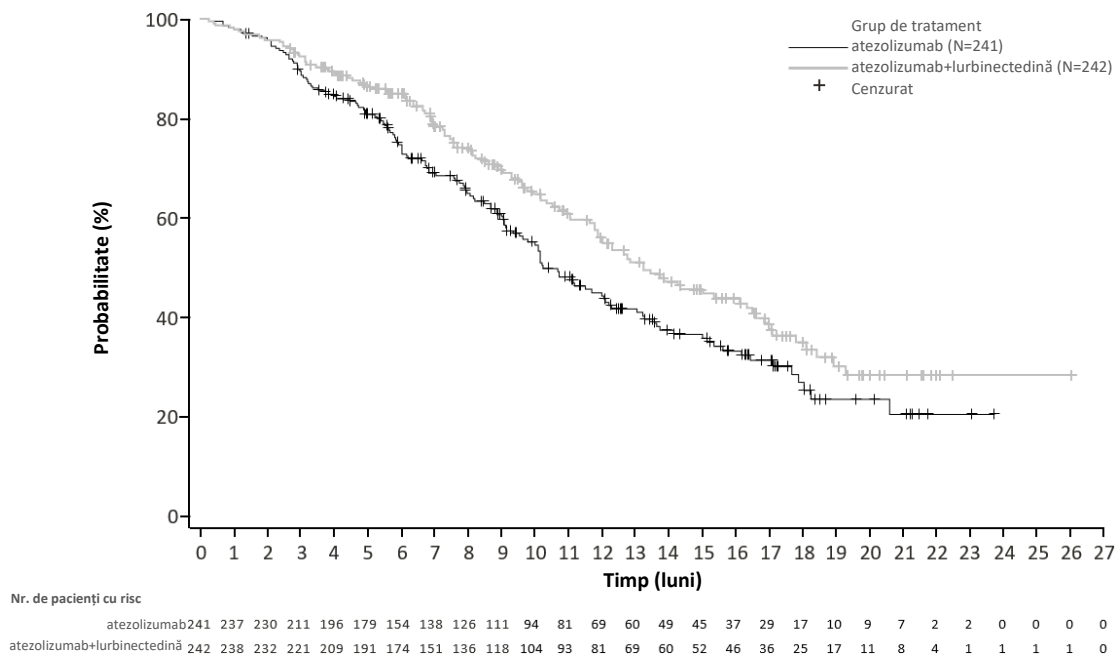
Au fost randomizați în total 483 de pacienți: 242 în brațul cu ZEPZELCA în asociere cu atezolizumab și 241 în brațul cu atezolizumab. Vârsta mediană a fost de 66 de ani (interval între 35 și 85 de ani, cu 13%  $\geq 75$  de ani). Majoritatea pacienților erau albi (81,6%); 12,8% erau asiatici, 6,6% erau hispanici și < 1% erau de culoare sau afro-americieni. Majoritatea pacienților au fost bărbați (62,5%) și 97,5% au fost fumători actuali sau anteriori. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (42,9%) sau 1 (57,1%).

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 5 și Figurile 1 și 2.

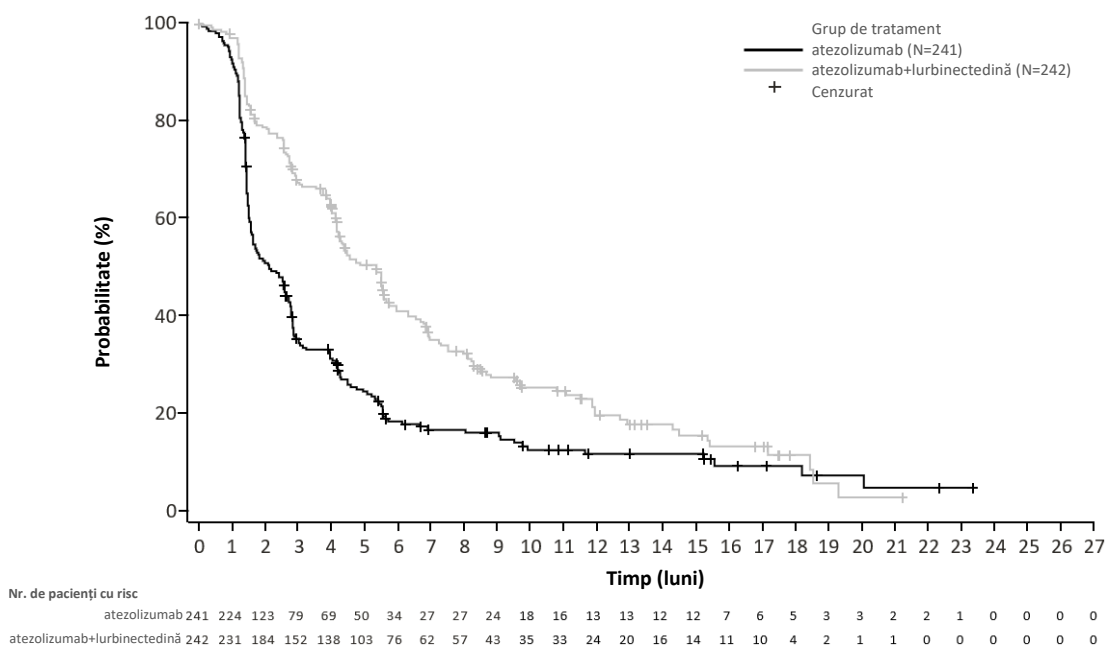
**Tabelul 4: Rezultate privind eficacitatea din studiul IMforte**

	<b>lurbinctedină în asociere cu atezolizumab N=242</b>	<b>atezolizumab N=241</b>
<b>Supraviețuirea generală<sup>1</sup></b>		
Decese (%)	113 (46,7%)	136 (56,4%)
Mediană, luni (ÎÎ 95%)	13,2 (11,9, 16,4)	10,6 (9,5, 12,2)
Risc relativ <sup>2</sup> (ÎÎ 95%)	0,73 (0,57, 0,95)	
Valoarea p <sup>3,6</sup>	0,0174	
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii<sup>1, 4, 5</sup></b>		
Număr de evenimente (%)	174 (71,9%)	202 (83,8%)
Mediană, luni (ÎÎ 95%)	5,4 (4,2, 5,8)	2,1 (1,6, 2,7)
Risc relativ <sup>2</sup> (ÎÎ 95%)	0,54 (0,43, 0,67)	
Valoarea p <sup>3,7</sup>	< 0,0001	
Data limită de colectare a datelor: 29 iulie 2024		
<sup>1</sup> Măsurată de la momentul randomizării		
<sup>2</sup> Stratificat în funcție de statusul de performanță ECOG, nivelul LDH, prezența metastazelor hepatice și administrarea anterioară de iradiere craniană profilactică		
<sup>3</sup> Pe baza testului de rang logaritm stratificat		
<sup>4</sup> Conform determinării IRF		
<sup>5</sup> Conform criteriilor RECIST v1.1		
<sup>6</sup> Comparativ cu alfa alocat de 0,0313 (bilateral) pentru această analiză intermediară a SG.		
<sup>7</sup> Comparativ cu alfa alocat de 0,001 (bilateral) pentru această analiză finală a SFP.		
ÎÎ=interval de încredere		

**Figura 1: Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii generale în studiul IMforte**



**Figura 2: Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresia bolii evaluată de IRF în studiul IMforte**



### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ZEPZELCA la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul SCLC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

După o doză de 3,2 mg/m<sup>2</sup> lurbinectedină administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, mediile geometrice ale C<sub>max</sub> plasmatice totale și ASC<sub>∞</sub> au fost de 107 μg/l și, respectiv, 551 μg\*oră/l. Nu se observă acumularea de lurbinectedină în plasmă la administrările repetate o dată la 21 de zile.

### Distribuție

Volumul de distribuție tipic al lurbinectedinei la starea de echilibru este de 504 l. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 99% atât la albumină, cât și la glicoproteina α-1-acid, cu un raport calculat de partiționare sânge-plasmă de 0,68.

### Metabolizare

#### Studii in vitro

Studiile *in vitro* cu microzomi și superzomi hepatici umani indică faptul că CYP3A4 este principala enzimă CYP responsabilă pentru metabolizarea hepatică a lurbinectedinei.

*Enzime de tipul citocromului P450 (CYP)*: lurbinectedina nu este un inhibitor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4. Lurbinectedina nu este un inductor al CYP1A2 sau CYP3A4. Potențialul lurbinectedinei de a induce CYP2B6 este necunoscut.

*Sisteme de transport*: lurbinectedina este un substrat al MDR1 (P-gp), dar nu este un substrat al OATB1P1, OATP1B3, OCT1 sau MATE1. *In vitro*, lurbinectedina a demonstrat un potențial inhibitor față de MDR1, OATP1B1, OATP1B3 și OCT1, însă aceste constatări nu sunt considerate relevante clinic. Lurbinectedina nu este un inhibitor al BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 sau OCT2.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire terminal al lurbinectedinei este de 51 de ore. Clearance-ul plasmatic total al lurbinectedinei este de 11 l/oră.

Calea principală de excreție a radioactivității asociate lurbinectedinei a fost prin fecale (89% din doză), numai cu urme de lurbinectedină nemodificată detectate în fecale (< 0,2% din doză). Excreția în urină a fost calea minoră (6% din doză), în principal sub formă de compus nemodificat (1% din doză) și un metabolit (până la 1% din doză).

### Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica lurbinectedinei este liniară în intervalul de doze de 0,02-6,9 mg/m<sup>2</sup>.

### Grupe speciale de pacienți

Analizele farmacocinetice populaționale au arătat că greutatea (interval: 39-154 kg), vârsta (interval: 18-85 ani) și sexul nu au o influență semnificativă clinic asupra expunerii sistemice la lurbinectedină.

### Insuficiență hepatică

A fost efectuat un studiu dedicat pentru a evalua influența diferitelor grade de insuficiență hepatică (IH) asupra lurbinededinei la pacienții cu tumori solide avansate. Pacienții au fost clasificați conform Grupului de lucru pentru disfuncția organelor al Institutului Național pentru Cancer (NCI-ODWG) ca având funcție hepatică normală sau IH ușoară (bilirubină totală  $\leq$  LSN și AST  $>$  LSN sau bilirubină totală  $>$  1 până la  $\leq 1,5 \times$  LSN și AST = oricare), moderată (bilirubină totală  $>$  1,5 până la  $\leq 3 \times$  LSN și AST = oricare) sau severă (bilirubină totală  $>$   $3 \times$  LSN). Pacienților cu funcție hepatică normală și IH ușoară li s-a administrat lurbinededină la o doză de 3,2 mg/m<sup>2</sup>, iar celor cu IH moderată și severă li s-a administrat lurbinededină la o doză de 1,6 mg/m<sup>2</sup>. Nu s-au observat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește farmacocinetica lurbinededinei totale între cohorte. La pacienții cu IH severă (raport: 5,95; Î 90%: 2,54–13,98) și IH moderată (raport: 8,65; Î 90%: 3,94–19,01) s-a observat un raport metabolit/medicament părinte (MRP) pentru ASC M1 normalizată în funcție de doză mai mare, semnificativ statistic, în comparație cu pacienții cu IH ușoară. Nu s-au observat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește MPR M4 la grupurile cu IH.

Pe baza analizei farmacocinetice a populației, nu s-a observat o diferență farmacocinetică clară în rândul a 125 de pacienți cu IH ușoară cărora li s-a administrat lurbinededină 3,2 mg/m<sup>2</sup> o dată la 21 de zile comparativ cu 625 de pacienți cu funcție hepatică normală.

### Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii dedicate cu lurbinededină la pacienți cu insuficiență renală. Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale, nu s-a observat nicio diferență farmacocinetică aparentă la 165 de pacienți cu insuficiență renală ușoară (ClCr de 60-89 ml/min), 73 de pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr de 30-59 ml/min) și un pacient cu insuficiență renală severă (ClCr de 26 ml/min) cărora li s-a administrat lurbinededină 3,2 mg/m<sup>2</sup> o dată la 21 de zile, comparativ cu 166 de pacienți cu funcție renală normală. Nu se cunosc caracteristicile farmacocinetice ale lurbinededinei la pacienții cu ClCr  $<$  30 ml/min sau la pacienții dializați.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### Toxicologie

Ținta primară de toxicitate identificată la speciile non-clinice (șobolan, câine și NHP) a fost caracterizată prin atrofia severă, reversibilă și necumulativă a măduvei osoase, care a fost asociată leucopeniei legate de doză, precum și trombocitopenie și anemie. În plus, animalele tratate cu lurbinededină au prezentat anomalii hepatice (mai multe zone întunecate sau ficat umflat, creșterea markerilor funcției hepatice, afectarea canalului biliar cu necroză și/sau edem și degenerare/apoptoză hepatocelulară și hipertrofie hepatocitară periportală). S-au identificat constatări suplimentare la nivelul tractului gastro-intestinal (atrofie a mucoaselor), al rinichilor (degenerare tubulară corticală și vacuolare), al inimii (focală, degenerare miocardică ușoară până la moderată și/sau necroză) și al locului de injectare (reacții inflamatorii vasculare/perivasculare). Pentru majoritatea acestor modificări s-a observat o recuperare completă după încetarea administrării dozelor.

### Genotoxicitate

Rezultate pozitive privind genotoxicitatea au fost obținute *in vitro* la liniile celulare de la mamifere, indicând toxicitate legată de doză la toate concentrațiile testate (interval între 48 și 0,188 ng/ml). Se preconizează obținerea de rezultate pozitive privind genotoxicitatea pentru lurbinededină ca agent antineoplazic care interacționează cu ADN-ul (vezi pct. 4.6).

### Potențial cancerigen

Nu s-a efectuat testarea carcinogenității lurbinededinei.

## Reproducere și dezvoltare

Lurbinectedina a indus toxicitate maternă la un nivel al DMT în doză unică de 0,6 mg/m<sup>2</sup> administrat în Ziua 10 post-*coitum* și embriotoxicitate severă, ducând la 100% letalitate embrionară (vezi pct. 4.4 și 4.6).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Sucroză (zahăr)  
Acid lactic  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Flacon nedeschis

#### ZEPZELCA 2 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

18 luni

#### ZEPZELCA 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

5 ani

#### Soluție reconstituită și diluată

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore, fie la 2 °C până la 8 °C, fie la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 de ore la 2 °C până la 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate. Dacă reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate, produsul pregătit pentru administrare poate fi depozitat până la 24 de ore fie la +2 °C până la +8 °C, fie la +25 °C.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### ZEPZELCA 2 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon de 20 ml (sticlă transparentă de tip 1) cu dop (cauciuc butilic) și suprasigiliu de culoare albă (aluminiu), conținând 2 mg lurbinectedină.

Mărimea ambalajului este de 1 flacon.

#### ZEPZELCA 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon de 30 ml (sticlă transparentă de tip 1) cu dop (cauciuc butilic) și suprasigiliu de culoare albastră (aluminiu), conținând 4 mg lurbinectedină.

Mărimea ambalajului este de 1 flacon.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Trebuie respectate procedurile adecvate pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor citotoxice. Trebuie să fiți instruit(ă) cu privire la tehnicile corecte de reconstituire și de diluare a ZEPZELCA și trebuie să purtați îmbrăcăminte de protecție, inclusiv mască, ochelari și mănuși, în timpul reconstituirii și al diluării. Contactul accidental cu pielea, ochii sau mucoasele trebuie tratat imediat cu cantități mari de apă. Nu lucrați cu acest medicament dacă sunteți gravidă.

Preparați soluția perfuzabilă utilizând tehnica aseptică după cum urmează:

- Injectați în flacon 8 ml (pentru concentrația de 4 mg) sau 4 ml (pentru concentrația de 2 mg) de apă pentru preparate injectabile; veți obține o soluție care conține 0,5 mg/ml lurbinectedină. Agitați flaconul până la dizolvarea completă. Soluția reconstituită este o soluție limpede, incoloră sau ușor gălbuie, în esență fără particule vizibile. Inspectați vizual soluția pentru a depista eventualele particule și modificările de culoare.
- Calculați volumul necesar de soluție reconstituită după cum urmează:  
$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Aria suprafeței corporale (m}^2\text{)} \times \text{Doză individuală (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$
- Pentru administrarea printr-o linie venoasă centrală, extrageți cantitatea adecvată de soluție reconstituită din flacon și adăugați-o într-un recipient de perfuzie care conține cel puțin 100 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).
- Pentru administrarea printr-o linie venoasă periferică, extrageți din flacon cantitatea corespunzătoare de soluție reconstituită și adăugați-o într-un recipient de perfuzie care conține cel puțin 250 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Următoarele materiale sunt compatibile cu soluția diluată ZEPZELCA:

- recipiente din poliolefină (polietilenă, polipropilenă și amestecuri),
- seturi de perfuzie din PVC (care nu conțin DEHP), poliuretan și poliolefină (polietilenă, polipropilenă și polibutadienă),
- filtre în linie din polietersulfonă cu dimensiuni ale porilor de 0,22 micrometri,
- sisteme de acces venos implantabile cu porturi din titan și rășină plastică și cu catetere intravenoase din poliuretan sau silicon.

ZEPZELCA poate fi administrat cu sau fără un filtru în linie.

Nu se vor utiliza linii de perfuzie care conțin filtre cu membrană din nailon atunci când soluția reconstituită ZEPZELCA este diluată cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Lurbinectedina este un medicament citotoxic. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE ZEPZELCA 2 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ZEPZELCA 2 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă  
lurbinededină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon de pulbere conține lurbinectedină 2 mg.  
Un ml de soluție reconstituită conține lurbinectedină 0,5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține, de asemenea: sucroză (zahăr), acid lactic și hidroxid de sodiu

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă  
1 flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare ulterioară.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic: a se manipula cu atenție.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

Pentru condițiile de păstrare a soluțiilor reconstituite și diluate, vezi prospectul.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Eliminați orice medicament neutilizat sau material rezidual în conformitate cu cerințele locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/26/2032/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON ZEPZELCA 2 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ZEPZELCA 2 mg pulbere pentru concentrat  
lurbinedină  
Utilizarea i.v. după reconstituire și diluare

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

Citotoxic  
PharmaMar, S.A. (logo)

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE ZEPZELCA 4 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ZEPZELCA 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă  
lurbinededină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon cu pulbere conține lurbinededină 4 mg.  
Un ml de soluție reconstituită conține lurbinededină 0,5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține, de asemenea: sucroză (zahăr), acid lactic și hidroxid de sodiu

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă  
1 flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare ulterioară.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic: a se manipula cu atenție.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

Pentru condițiile de păstrare a soluțiilor reconstituite și diluate, vezi prospectul.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Eliminați orice medicament neutilizat sau material rezidual în conformitate cu cerințele locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/26/2032/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON ZEPZELCA 4 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ZEPZELCA 4 mg pulbere pentru concentrat  
lurbinectedină  
Utilizarea i.v. după reconstituire și diluare

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

Citotoxic  
PharmaMar, S.A. (logo)

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### ZEPZELCA 2 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă ZEPZELCA 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă lurbinededină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ZEPZELCA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ZEPZELCA
3. Cum să utilizați ZEPZELCA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ZEPZELCA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este ZEPZELCA și pentru ce se utilizează

ZEPZELCA este un medicament anticancer care conține substanța activă lurbinectedină.

ZEPZELCA este utilizat la pacienți adulți pentru tratamentul unui tip de „cancer pulmonar cu celule mici” (SCLC) care s-a extins la plămâni sau la alte părți ale corpului (SCLC în stadiu extins). Este utilizat împreună cu atezolizumab ca tratament de întreținere la adulții al căror cancer nu a progresat în urma tratamentului cu atezolizumab, carboplatină și etopozidă (alte medicamente anticancer).

Substanța activă din ZEPZELCA, lurbinectedină, acționează prin atașarea la materialul genetic (ADN) din interiorul celulelor canceroase. Acest lucru deteriorează ADN-ul și interferează cu creșterea și multiplicarea celulelor, ducând la moartea celulelor canceroase. De asemenea, reduce activitatea anumitor celule imunitare care ajută la creșterea tumorilor.

ZEPZELCA poate fi administrat în asociere cu alt medicament anticancer. Este important să citiți și prospectul celui alt medicament anticancer pe care îl puteți lua. Dacă aveți întrebări despre aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ZEPZELCA

##### Nu utilizați ZEPZELCA

- dacă sunteți alergic la lurbinectedină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă alăptați

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați ZEPZELCA, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți probleme la nivelul ficatului.

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra ZEPZELCA.

#### *Număr scăzut de globule sanguine*

ZEPZELCA poate cauza mielosupresie severă și care pune viața în pericol (o afecțiune în care măduva osoasă nu poate produce suficiente celule sanguine). Aceasta poate duce la neutropenie febrilă (o scădere a numărului de neutrofile, globule albe care combat infecțiile cu febră) și o scădere a trombocitelor, componente care ajută la coagularea sângelui. Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge pentru a verifica numărul de globule sanguine înainte de a începe tratamentul cu ZEPZELCA și înainte de fiecare ciclu de tratament.

Spuneți profesionistului din domeniul sănătății dacă prezentați semne de infecție, cum ar fi:

- febră,
- frisoane,
- oboseală,
- dureri de corp,
- tuse;

sau semne de trombocite sanguine scăzute, cum ar fi:

- învinețire,
- sângerare la nivelul gingiilor sau al nasului,
- sânge în urină sau scaun
- tăieturi care sângerează o perioadă îndelungată.

#### *Probleme cu ficatul*

ZEPZELCA poate cauza o creștere a valorilor enzimelor ficatului, ceea ce poate fi un semn de probleme cu ficatul. Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge pentru a vă verifica funcția ficatului înainte și în timpul tratamentului cu ZEPZELCA.

#### *Probleme musculare severe (rabdmioliză)*

ZEPZELCA poate provoca leziuni musculare care cresc valoarea unei enzime din sângele dvs. numită creatinfosfokinază (CPK). Trebuie să solicitați imediat asistență medicală dacă manifestați durere sau slăbiciune musculară severă.

Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge pentru a verifica aceste valori ale enzimelor înainte de a începe și periodic în timpul tratamentului cu ZEPZELCA.

#### *Perfuzie care se scurge din venă (extravazare)*

Trebuie să solicitați imediat asistență medicală dacă observați că perfuzia cu ZEPZELCA se scurge din venă în timp ce vi se administrează sau dacă observați orice înroșire, umflare, mâncărime sau disconfort la locul de injectare în orice moment. Aceasta poate duce la deteriorarea și moartea celulelor țesutului din jurul locului de injectare (necroză tisulară, vezi și pct. 4), care poate necesita intervenție chirurgicală.

#### *Sindrom de liză tumorală*

ZEPZELCA poate cauza descompunerea prea rapidă a celulelor canceroase. Atunci când multe celule se descompun odată, acestea eliberează în sânge substanțe care pot perturba echilibrul normal al organismului. Acest lucru poate afecta rinichii și poate cauza o problemă care pune în pericol viața, cum sunt ritm anormal al bătăilor inimii și convulsii.

#### **Copii și adolescenți**

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani, deoarece nu există nicio utilizare relevantă a ZEPZELCA în tratamentul SCLC la această populație.

#### **ZEPZELCA împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală și medicamente din plante.

Următoarele medicamente pot să reducă eficacitatea ZEPZELCA scăzând nivelul de ZEPZELCA din organismul dumneavoastră:

- fenitoină, fenobarbital sau carbamazepină (pentru convulsii);
- rifampicină, rifapentină și rifabutină (pentru tuberculoză);
- sunătoare (*Hypericum perforatum*, un remediu pe bază de plante pentru depresie și stare depresivă).

Următoarele medicamente pot să crească riscul de reacții adverse ale ZEPZELCA deoarece acestea cresc nivelul de ZEPZELCA din organismul dumneavoastră:

- ketoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol sau voriconazol (pentru infecții fungice)
- claritromicină, eritromicină, telitromicină, ciprofloxacina (pentru infecții bacteriene)
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir, boceprevir, telaprevir (pentru infecția cu HIV)
- aprepitant (un medicament utilizat pentru prevenirea grețurilor și a vărsăturilor)
- ciclosporină (un medicament utilizat pentru a inhiba sistemul defensiv al organismului)
- verapamil, diltiazem (pentru hipertensiune arterială)
- fluvoxamină (un medicament utilizat în tratamentul depresiei)

Utilizarea oricăruia dintre aceste medicamente împreună cu ZEPZELCA trebuie evitată, dacă este posibil.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

ZEPZELCA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Acest lucru se datorează faptului că studiile la animale au arătat că ZEPZELCA poate dăuna fătului. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Trebuie să întrerupeți alăptarea înainte de a începe tratamentul cu ZEPZELCA și nu trebuie să reluați alăptarea până când medicul dumneavoastră nu a confirmat că acest lucru este sigur. Aceasta deoarece nu se cunoaște dacă ZEPZELCA trece în laptele matern. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, va trebui să efectuați un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu ZEPZELCA.

Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați contraceptive eficiente (mijloace anticoncepționale) în timpul tratamentului cu ZEPZELCA și timp de 7 luni după ultima doză.

Dacă sunteți un bărbat cu o parteneră care ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu ZEPZELCA și timp de 4 luni după ultima doză.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală despre metodele contraceptive adecvate pentru dumneavoastră și partenera dumneavoastră.

ZEPZELCA vă poate afecta capacitatea de a avea copii deoarece poate provoca daune ale celulelor (citotoxic) și poate cauza schimbări ale materialului genetic (mutagen). Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind opțiuni de conservare a ovulelor sau spermatozoizilor înainte de a utiliza ZEPZELCA.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

În timpul tratamentului cu ZEPZELCA este posibil să simțiți oboseală, amețelă, vertij și greață. Nu conduceți vehicule și nu folosiți niciun instrument sau utilaj dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse.

### **ZEPZELCA conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per unitate de doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### 3. Cum să luați ZEPZELCA

Tratamentul cu ZEPZELCA trebuie inițiat și supravegheat într-un spital sau o clinică de către un profesionist din domeniul sănătății specializat în administrarea medicamentelor oncologice.

Doza de ZEPZELCA se calculează în funcție de aria suprafeței corporale, care este calculată utilizând înălțimea și greutatea dumneavoastră. Doza recomandată este de 3,2 mg/m<sup>2</sup> de suprafață corporală.

ZEPZELCA se administrează sub formă de perfuzie (picurare) într-o venă pe o perioadă de o oră. Pentru a reduce riscul de scurgere a perfuziei din venă (extravazare) și inflamarea venelor care provoacă un cheag de sânge (tromboflebită), acest medicament trebuie administrat printr-o linie venoasă centrală (un tub subțire, flexibil, amplasat într-o venă mare, de obicei în piept sau gât, ceea ce permite administrarea medicamentelor direct în circulația sanguină).

Acesta este administrat o dată la 21 de zile. Înaintea fiecărei doze, medicul dumneavoastră va testa cu atenție valorile sanguine, funcția ficatului și a rinichilor și nivelurile de fier, și, pe baza rezultatelor acestor teste medicul dumneavoastră poate recomanda amânarea dozei pentru a se asigura că vi se administrează cea mai adecvată doză din acest medicament. Tratamentul poate continua până când cancerul pacientului progresează sau acesta prezintă reacții adverse grave.

ZEPZELCA trebuie administrat după atezolizumab atunci când ambele medicamente sunt administrate în aceeași zi.

Dacă dezvoltăți reacții adverse grave, tratamentul poate fi întrerupt sau oprit definitiv.

Vi se va administra un alt medicament, cum ar fi corticosteroizi și un antagonist al serotoninei înainte de tratamentul cu ZEPZELCA pentru a preveni senzația de rău (greață) și vărsăturile. Dacă este necesar, tratamentul cu aceste medicamente poate fi continuat după tratamentul cu ZEPZELCA.

Vi se va administra un alt medicament cum ar fi un factor de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) după tratamentul cu ZEPZELCA pentru a preveni febra asociată cu un număr mai mic decât cel normal de globule albe din sânge (neutropenie).

#### **Dacă încetați să utilizați ZEPZELCA**

Nu întrerupeți tratamentul cu acest medicament decât dacă ați discutat despre acest lucru cu medicul dumneavoastră. Aceasta deoarece oprirea tratamentului poate opri efectul medicamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă nu sunteți sigur(ă) care sunt reacțiile adverse de mai jos, trebuie să îi cereți medicului dumneavoastră să vi le explice mai detaliat.

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă dezvoltăți oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

*Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):*

- Dificultăți de respirație (dispnee)

*Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):*

- Număr mic de globule albe din sânge cu febră din cauza infecției (neutropenie febrilă)
- Scurgerea medicamentului perfuzat în afara venei (extravazare) în timpul administrării medicamentului, cauzând înroșire, umflare, mâncărime și disconfort la locul de perfuzare.

Poate cauza deteriorarea și moartea țesutului din jurul locului de injectare (necroză tisulară), care poate necesita intervenție chirurgicală. O parte dintre simptomele sau semnele de extravazare pot să nu fie vizibile decât la câteva ore după apariția acestora. Este posibil să existe vezicule, descuamare și întunecare a pielii la locul de injectare. Poate dura câteva zile până când este vizibilă întreaga întindere a deteriorării țesutului

- Infecție pulmonară (pneumonie) și tuse

*Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):*

- Infecție în sânge (septicemie)

*Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile):*

- Deteriorarea mușchilor, ceea ce duce adesea la afectarea rinichilor (rabdmioliză)
- Distrugerea rapidă și masivă a celulelor canceroase care eliberează în sânge substanțe care pot distruge echilibrul normal al organismului. Acest lucru poate afecta rinichii și poate cauza o problemă care pune în pericol viața, cum ar fi ritmurile cardiace anormale și convulsiile (sindromul de liză tumorală)

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți alte reacții adverse

*Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):*

- Oboseală (fatigabilitate)
- Număr mic al unor globule roșii din sânge care pot provoca oboseală și ten palid (anemie)
- Număr mic de trombocite ceea ce poate duce la sângerare și învinețire (trombocitopenie)
- Număr mic de neutrofile, un tip de celule albe care combat infecțiile (neutropenie)
- Scăderea numărului de globule albe din sânge (leucocite)
- Senzație de rău (greață)
- Vărsături
- Diaree
- Constipație
- Apetit alimentar scăzut
- Durere musculară și osoasă (durere musculo-scheletică)

*Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):*

- Valori crescute ale creatininei în sânge, un semn de probleme cu rinichii
- Valori crescute ale enzimelor ficatului în sânge (transaminaze și gama-glutamyl transferază), indicând probleme cu funcția ficatului
- Creșterea valorii creatinfosfokinazei din sânge
- Infecție a părților corpului care colectează și elimină urina (infecție a tractului urinar)
- Valori scăzute ale hormonului tiroidian (hipotiroidism), ceea ce poate cauza oboseală, creștere în greutate și modificări ale pielii și părului
- Durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- Leziuni ale nervilor din brațe și picioare care cauzează durere sau amorțeală, senzație de arsură și furnicături (neuropatie periferică)

- Număr mic al unor globule albe din sânge numite limfocite (limfopenie)
- Valori scăzute de săruri de magneziu în organism (hipomagneziemie)
- Valori scăzute ale calciului în sânge (hipocalcemie)
- Durere de burtă (abdominală)
- Durere de cap
- Inflamarea unei vene (flebită)
- Inflamația unei vene care provoacă formarea unui cheag de sânge și blochează o venă, ducând la înroșire, umflare și durere în zona afectată (tromboflebită)
- Febră (pirexie)
- Înroșire cauzată de retenție de lichid (edem)
- Umflare periferică
- Erupecii trecătoare pe piele
- Mâncărime (prurit)
- Infecție
- Infecție a pielii
- Tulburări ale gustului (disgeuzie)
- Durere sau senzație de arsură la nivelul stomacului, balonare, eructație excesivă sau greață (dispepsie)
- Inflamație a mucoasei gurii (stomatită)
- Tuse sau tuse productivă
- Inflamație la nivelul plămânilor, care provoacă dificultăți de respirație și tuse (pneumonită)
- Inflamarea mucoaselor, și
- Scădere în greutate

*Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)*

- Număr mic al tuturor tipurilor de celule din sânge (pancitopenie)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează ZEPZELCA**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

Informații privind păstrarea soluțiilor reconstituite și diluate sunt incluse în secțiunea pentru profesioniștii din domeniul sănătății.

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule vizibile după reconstituirea sau diluarea medicamentului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale privind medicamentele citotoxice.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține ZEPZELCA

ZEPZELCA 2 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

- Substanța activă este lurbinedină. Fiecare flacon conține lurbinedină 2 mg.
- Ceilalți excipienți sunt sucroză (zahăr), acid lactic și hidroxid de sodiu (vezi pct. 2).

ZEPZELCA 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

- Substanța activă este lurbinedină. Fiecare flacon conține lurbinedină 4 mg.
- Ceilalți excipienți sunt sucroză (zahăr), acid lactic și hidroxid de sodiu (vezi pct. 2).

### Cum arată ZEPZELCA și conținutul ambalajului

ZEPZELCA este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

#### ZEPZELCA 2 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Pulberea are o culoare albă până la aproape albă și este disponibilă într-un flacon din sticlă de 20 ml cu sigiliu din aluminiu de culoare albă.

Fiecare cutie conține un flacon.

#### ZEPZELCA 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Pulberea are o culoare albă până la aproape albă și este disponibilă într-un flacon din sticlă de 30 ml cu sigiliu din aluminiu de culoare albastră.

Fiecare cutie conține un flacon.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Pharma Mar, S.A.

Avda. de los Reyes 1

Polígono Industrial La Mina

28770 Colmenar Viejo (Madrid)

Spania

Tel: +34 91 846 60 00

Fax: +34 91 846 60 01

**Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}>.**

### Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

-----  
Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

### Instrucțiuni de utilizare, preparare, manipulare și eliminare

Trebuie respectate procedurile corespunzătoare pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor citotoxice.

Trebuie să fiți instruit(ă) cu privire la tehnicile corecte de reconstituire și de diluare a ZEPZELCA și trebuie să purtați îmbrăcăminte de protecție, inclusiv mască, ochelari și mănuși, în timpul reconstituirii și al diluării. Contactul accidental cu pielea, ochii sau mucoasele trebuie tratat imediat cu cantități mari de apă. Nu lucrați cu acest medicament dacă sunteți gravidă.

#### Pregătirea pentru perfuzie intravenoasă

ZEPZELCA trebuie reconstituit și apoi diluat înainte de perfuzare (vezi și pct. 3). Trebuie utilizate tehnici aseptice adecvate.

ZEPZELCA nu trebuie administrat sub formă de amestec cu alte medicamente în aceeași perfuzie, cu excepția diluantului. Nu s-au observat incompatibilități între ZEPZELCA și recipientele de poliolefină (polietilenă, polipropilenă și amestecuri), PVC (care nu conține DEHP), seturile de perfuzie din poliuretan și poliolefină (polietilenă, polipropilenă și polibutadienă), filtrele în linie din polietersulfonă cu mărimi ale porilor de 0,22 microni și sistemele de acces venos implantabile cu porturi din rășină de titan și plastic și cu catetere intravenoase din poliuretan sau silicon.

Nu se vor utiliza linii de perfuzie care conțin filtre cu membrană din nailon atunci când soluția reconstituită ZEPZELCA este diluată cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

#### *Instrucțiuni de reconstituire*

Injectați în flacon 8 ml (pentru concentrația de 4 mg) sau 4 ml (pentru concentrația de 2 mg) de apă pentru preparate injectabile.

Se utilizează o seringă pentru a injecta în flacon cantitatea corectă de apă pentru preparate injectabile. Agitați flaconul până la dizolvarea completă. Soluția reconstituită este o soluție limpede, incoloră sau ușor gălbuie, în esență fără particule vizibile.

Această soluție reconstituită conține 0,5 mg/ml de lurbinectidină, care necesită diluare suplimentară. Este exclusiv de unică utilizare.

#### *Instrucțiuni de diluare*

Calculați volumul necesar după cum urmează:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Aria suprafeței corporale (m}^2\text{)} \times \text{Doză individuală (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Extrageți din flacon cantitatea corespunzătoare de soluție reconstituită.

Dacă administrarea intravenoasă se va efectua printr-o linie venoasă centrală, adăugați soluția reconstituită într-o pungă de perfuzie care conține cel puțin 100 ml de diluant (clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție perfuzabilă sau glucoză 50 mg/ml (5%) soluție perfuzabilă).

Dacă accesul venos central nu este fezabil și trebuie utilizată o linie venoasă periferică, adăugați soluția reconstituită într-o pungă de perfuzie care conține cel puțin 250 ml de diluant (clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție perfuzabilă sau glucoză 50 mg/ml (5%) soluție perfuzabilă).

Inspectați vizual soluția parenterală pentru particule înainte de administrarea intravenoasă. După prepararea perfuziei, aceasta trebuie administrată imediat.

#### Stabilitatea soluțiilor în timpul utilizării

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore, fie la 2 °C până la 8 °C, fie la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 de ore la 2 °C până la 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate. Dacă reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate, produsul pregătit pentru administrare poate fi depozitat până la 24 de ore fie la +2 °C până la +8 °C, fie la +25 °C.

#### Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale privind medicamentele citotoxice.