

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

ZEPZELCA 2 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
ZEPZELCA 4 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

ZEPZELCA 2 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 2 mg lurbinectedínu.

ZEPZELCA 4 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 4 mg lurbinectedínu.

Jeden ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 0,5 mg lurbinectedínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát).

Biely až sivobiely prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ZEPZELCA v kombinácii s atezolizumabom je indikovaná na udržiavaciu liečbu dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v pokročilom štádiu (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC), u ktorých nedošlo k progresii ochorenia po indukčnej liečbe prvej línie s atezolizumabom, karboplatinou a etopozidom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom ZEPZELCA majú začať a dohliadať na ňu zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami s používaním protirakovinových liekov.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lurbinectedínu je 3,2 mg/m² každých 21 dní do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity, keď sa podáva v kombinácii s atezolizumabom.

Pri podávaní lurbinectedínu v ten istý deň sa má najprv podať atezolizumab (pozri časť 5.1).

Odporúčanú intravenóznou alebo subkutánnu dávku atezolizumabu, ako aj odporúčania týkajúce sa úpravy dávky v dôsledku toxicity, nájdete v informáciách o predpisovaní tohto lieku.

Liečba liekom ZEPZELCA sa má začať len vtedy, ak je absolútny počet neutrofilov (*absolute neutrophil count*, ANC) najmenej $1,5 \times 10^9/l$ a počet krvných doštičiek najmenej $100 \times 10^9/l$.

Pokračovanie liečby a odklad liečby

Ďalšie liečebné cykly (t. j. 2. cyklus alebo nasledujúce cykly) sa budú podávať každých 21 dní, ak pacient splní všetky vyššie uvedené kritériá pre pokračovanie liečby (pozri aj tabuľku 2, kde sú uvedené kritériá pre úpravu dávok v prípade nežiaducich reakcií lieku ZEPZELCA).

Ak pacient nespĺňa požiadavky na pokračovanie liečby v 1. deň ktoréhokoľvek cyklu po 1. cykle, liečba bude pozastavená až do riadneho zotavenia, a to maximálne v trvaní 21 dní po plánovanom dátume liečby. Ak nedôjde k zotaveniu po 21-dňovom pozastavení, liečba sa musí ukončiť.

V prípade ukončenia liečby atezolizumabom z dôvodu závažnej nežiaducej reakcie súvisiacej s imunitou, liečba lurbinektedínom môže pokračovať v jeho aktuálnej dávke vo forme monoterapie. Ak sa napriek ukončeniu liečby atezolizumabom znova vyskytne imunitná toxicita, liečba lurbinektedínom sa má takisto ukončiť.

Lieky podávané pred infúziou

Pred infúziou sa majú podať nasledujúce lieky na antiemetickú profylaxiu:

- kortikosteroidy (8 mg dexametazónu intravenózne alebo ekvivalent),
- antagonisty serotonínu (8 mg ondansetrónu intravenózne alebo ekvivalent).

Lieky podávané po infúzii

Na zníženie rizika závažnej neutropénie/febrilnej neutropénie sa odporúča primárna profylaxia faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF).

V prípade potreby môže následná medikácia zahŕňať predĺžené podávanie antiemetickej liečby počas 2 dní:

- kortikosteroidy (4 mg dexametazónu perorálne alebo ekvivalent) alebo
- antagonisty serotonínu (8 mg ondansetrónu perorálne alebo ekvivalent) alebo
- metoklopramid (10 mg intravenózne alebo perorálne alebo ekvivalent každých 8 hodín).

Úprava dávky v prípade nežiaducich reakcií

Odporúčané zníženia dávky v prípade nežiaducich reakcií sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Zníženie dávky lieku ZEPZELCA v prípade nežiaducich reakcií

Odporúčaná počiatočná dávka	1. zníženie dávky	2. zníženie dávky	3. zníženie dávky
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Ukončenie
1,6 mg/m ² *	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Ukončenie

*Harmonogram znižovania dávok sa vzťahuje na dávku zníženú o 50 % (t. j. 1,6 mg/m²) sa používa v prípadoch stredne závažnej poruchy funkcie pečene alebo súbežného podávania so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A.

Odporúčané úpravy dávky v prípade nežiaducich reakcií sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Kritériá úprav dávky lieku ZEPZELCA v prípade nežiaducich reakcií

Nežiaduca reakcia	Závažnosť ^a	Úprava dávky
Neutropénia ^b (pozri časť 4.4)	4. stupeň ALEBO febrilná neutropénia akéhokoľvek stupňa ALEBO spojené s infekciou/sepsou akéhokoľvek stupňa	- Pozastavte podávanie lieku ZEPZELCA do dosiahnutia ≤ 1. stupňa a vymiznutia akejkolvek súvisiacej horúčky/infekcie/sepsy A - obnovte podávanie lieku ZEPZELCA v zníženej dávke.^b
Trombocytopénia (pozri časť 4.4)	3. stupeň s krvácaním ALEBO 4. stupeň	- Pozastavte podávanie lieku ZEPZELCA, kým krvné doštičky $\geq 100 \times 10^9/l$ A - obnovte podávanie lieku ZEPZELCA v zníženej dávke.
Hepatotoxicita (pozri časť 4.4) a iné nežiaduce reakcie	2. stupeň	- Pozastavte podávanie lieku ZEPZELCA do dosiahnutia ≤ 1. stupňa (pre AST a ALT do ≤ 3 ULN) A - obnovte podávanie lieku ZEPZELCA v rovnakej dávke.
	≥ 3 . stupeň	- Pozastavte podávanie lieku ZEPZELCA do dosiahnutia ≤ 1. stupňa (pre AST a ALT do ≤ 3 ULN). A - obnovte podávanie lieku ZEPZELCA v zníženej dávke.
Rabdomyolýza	2. stupeň	- Pozastavte podávanie lieku ZEPZELCA do dosiahnutia ≤ 1. stupňa. A - obnovte podávanie lieku ZEPZELCA v rovnakej dávke.
	≥ 3 . stupeň	Ukončíte liečbu liekom ZEPZELCA natrvalo.
Nehematologická toxicita	2. stupeň	- Pozastavte podávanie lieku ZEPZELCA do dosiahnutia ≤ 1. stupňa A - obnovte podávanie lieku ZEPZELCA v rovnakej dávke.
	≥ 3 . stupeň	- Pozastavte podávanie lieku ZEPZELCA do dosiahnutia ≤ 1. stupňa. A - obnovte podávanie lieku ZEPZELCA v zníženej dávke.
Syndróm z rozpadu nádoru	2. stupeň	- Pozastavte podávanie lieku ZEPZELCA do dosiahnutia ≤ 1. stupňa. A - obnovte podávanie lieku ZEPZELCA v rovnakej dávke.
	≥ 3 . stupeň	Ukončíte liečbu liekom ZEPZELCA natrvalo.

Akákoľvek nežiaduca reakcia, ktorá si vyžaduje časté alebo predĺžené (> 2 týždne) odloženia dávok	-	Znížte dávku lieku ZEPZELCA alebo ju ukončíte liečbu.
---	---	---

^a Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti Národného onkologického ústavu (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), verzia 5.0.

^b Pacienti s izolovanou neutropéniou 4. stupňa (počet neutrofilov nižší ako 500 buniek/mm³), ktorí nedostávali G-CSF ako primárnu profylaxiu, môžu namiesto zníženia dávky lurbinektedínu dostať profylaxiu G-CSF.

Úprava dávky pri súbežnom podávaní so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu lurbinektedínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, dávka lurbinektedínu sa má znížiť o 50 % schválenej dávky (pozri časť 4.5). V prípade nežiaducich reakcií pri zníženej počiatocnej dávke sú povolené až dve následné zníženia dávky, každé o 20 % (pozri tabuľku 1 v časti 4.2).

Osobitné populácie

Starší ľudia

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou (CrCL 60 – 89 ml/min) alebo stredne závažnou (CrCL 30 – 59 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky.

Lurbinektedín sa nehodnotil u dostatočného počtu pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCL < 30 ml/min) ani u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu na odhadnutie rizika, preto sa týmto pacientom nemá podávať (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Liečba lurbinektedínom sa neodporúča u pacientov so zvýšenou hladinou AST alebo ALT (AST alebo ALT > 3 × ULN) z dôvodu obmedzených klinických skúseností.

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín $\leq$ ULN a AST > ULN alebo celkový bilirubín 1 až $\leq 1,5 \times$ ULN a akákoľvek hladina AST) sa neodporúča žiadna úprava dávky.

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1,5 až $\leq 3 \times$ ULN a akákoľvek hladina AST) je odporúčaná dávka lieku ZEPZELCA 1,6 mg/m² intravenóznou infúziou počas 60 minút každých 21 dní až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity (pozri časť 5.2). U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa majú monitorovať zvýšené miery výskytu nežiaducich reakcií. V prípade nežiaducich reakcií pri zníženej počiatocnej dávke sú povolené až dve následné zníženia dávky, každé o 20 % (pozri tabuľku 1 v časti 4.2).

Je potrebné vyhnúť sa podávaniu lieku ZEPZELCA pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 3 × ULN). Ak nie je možné vyhnúť sa podávaniu lieku ZEPZELCA, odporúčaná dávka je 1,6 mg/m² intravenóznou infúziou počas 60 minút každých 21 dní až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity (pozri časť 5.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa majú monitorovať zvýšené miery výskytu nežiaducich reakcií. V prípade nežiaducich reakcií pri zníženej počiatocnej dávke sú povolené až dve následné zníženia dávky, každé o 20 % (pozri tabuľku 1 v časti 4.2).

Pediatrická populácia

Použitie lieku ZEPZELCA pri liečbe SCLC sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

ZEPZELCA je určená len na intravenózne použitie. Musí sa podávať intravenóznou infúziou počas jednej hodiny.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

ZEPZELCA sa má pred podaním rekonštituovať a potom ďalej riediť.

Má sa zvážiť použitie centrálného žilového katétra na zníženie rizika extravazácie (pozri časť 4.4) a tromboflebitídy, najmä u pacientov s obmedzeným žilovým prístupom.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myelosupresia

ZEPZELCA môže spôsobiť závažnú a život ohrozujúcu myelosupresiu vrátane febrilnej neutropénie a sepsy.

ZEPZELCA sa nemá podávať pacientom s východiskovým počtom neutrofilov nižším ako $1,5 \times 10^9/l$ a počtom krvných doštičiek nižším ako $100 \times 10^9/l$.

Celkový krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek a počtu krvných doštičiek je potrebné monitorovať vo východiskovom stave a pred každým cyklom. Môžu byť potrebné úpravy dávky (pozri tabuľku 2 v časti 4.2).

V prípade počtu neutrofilov nižšieho ako $500/mm^3$ alebo akejkoľvek hodnoty nižšej ako dolná hranica normálu, ktorá je spojená s infekciou/sepsou, sa odporúča použitie G-CSF.

Hepatotoxicita

Pri používaní lieku ZEPZELCA boli hlásené zvýšenia hladín ALT a AST (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby liekom ZEPZELCA a pravidelne počas liečby sa majú vykonávať pečenevé testy vrátane hladín ALT, AST a bilirubínu podľa klinickej indikácie. Môžu byť potrebné úpravy dávky (pozri tabuľku 1 v časti 4.2).

Extravazácia spôsobujúca nekrózu tkaniva

Môže dôjsť k extravazácii lieku ZEPZELCA, čo môže viesť k poraneniu kože a mäkkého tkaniva vrátane nekrózy vyžadujúcej vyčistenie (pozri časť 4.8).

Má sa zvážiť použitie centrálného žilového katétra na zníženie rizika extravazácie, najmä u pacientov s obmedzeným žilovým prístupom. Počas infúzie lieku ZEPZELCA sa u pacientov majú monitorovať prejavy a príznaky extravazácie.

Ak dôjde k extravazácii, infúzia sa má okamžite prerušiť, infúzny katéter sa má odstrániť a pacient sa má monitorovať, či nevykazuje prejavy a príznaky nekrózy tkaniva. Čas do nástupu nekrózy po

extravazácii sa môže líšiť. Na zvládnutie prejavov a príznakov extravazácie sa má poskytnúť podporná starostlivosť a podľa potreby je potrebné poradiť sa s príslušným lekárskeým špecialistom. Následné infúzie sa majú podávať na mieste, ktoré nebolo postihnuté extravazáciou.

Rabdomyolýza

U pacientov liečených liekom ZEPZELCA bola hlásená rabdomyolýza (pozri časť 4.8).

Kreatínfosfokináza (*creatine phosphokinase*, CPK) sa má monitorovať pred začatím liečby liekom ZEPZELCA a pravidelne počas liečby podľa klinickej indikácie.

Ak dôjde k rabdomyolýze, je potrebné okamžite zaviesť podporné opatrenia, ako je parenterálna hydratácia, alkalizácia moču a dialýza, podľa indikácie. Na základe závažnosti sa má liečba liekom ZEPZELCA vysadiť alebo sa má znížiť dávka (pozri tabuľku 2 v časti 4.2).

Je potrebná opatrnosť, ak sa súbežne s lurbinektedínom podávajú lieky so známou súvislosťou s rabdomyolýzou (napr. statíny), pretože riziko rabdomyolýzy sa môže zvýšiť.

Syndróm z rozpadu nádoru (TLS)

Pri liečbe liekom ZEPZELCA bol hlásený syndróm z rozpadu nádoru (*tumour lysis syndrome*, TLS), ktorý môže byť fatálny. Zdravotníckym pracovníkom sa odporúča dôkladne monitorovať výskyt TLS najmä u pacientov s vysokou nádorovou záťažou. Medzi kľúčové opatrenia patrí prevencia dehydratácie a riešenie nerovnováhy elektrolytov. Ak sa rozvinie TLS, má sa rýchlo liečiť a má sa zvážiť potenciálna potreba prerušiť alebo ukončiť liečbu (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie so silnými induktormi CYP3A

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu so silnými induktormi CYP3A (pozri časť 4.5).

Embryo-fetálna toxicita

Pri podávaní tehotnej žene môže lurbinektedín spôsobiť poškodenie plodu. U žien vo fertilnom veku sa pred začatím liečby odporúča vykonať tehotenský test.

Pacientky vo fertilnom veku majú používať vysokoúčinnú antikoncepciu počas liečby a 7 mesiacov po poslednej dávke.

Pacienti s partnerkami vo fertilnom veku majú používať kondóm počas liečby a 4 mesiace po poslednej dávke. Partnerky vo fertilnom veku majú počas toho istého obdobia používať vysokoúčinnú antikoncepciu (pozri časti 4.6 a 5.3).

Upozornenia pre špecifické ochorenie – SCLC

Pacienti s výkonnostným stavom ECOG ≥ 2 , metastázami centrálnej nervovej sústavy (CNS), autoimunitným ochorením v anamnéze alebo podávaním systémových imunosupresívnych liekov v priebehu 1 týždňa pred zaradením boli z hlavnej štúdie SCLC vylúčení (pozri časť 5.1). Ak nie sú k dispozícii údaje, lurbinektedín sa má v kombinácii s atezolizumabom v týchto populáciách používať opatrne po dôkladnom zvážení potenciálneho prínosu/rizika na individuálnej báze.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A na lurbinektedín

V špecializovanej štúdii liekových interakcií (n = 8) s itrakonazolom, silným inhibítorom CYP3A4, sa systémová expozícia celkového lurbinektedínu zvýšila približne 2,7-násobne ($AUC_{0-\infty}$) a celkový klírens v plazme sa znížil o 63 %, keď sa lurbinektedín podával súbežne s itrakonazolom (celková denná dávka 200 mg počas 12 dní, 4 dni pred podaním až maximálne 8 dní po podaní lurbinektedínu).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu lieku ZEPZELCA so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu so silnými inhibítormi CYP3A (napr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, boceprevir, telaprevir) alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A (napr. aprepitant, ciprofloxacín, erytromycín, cyklosporín, flukonazol, diltiazem, verapamil), dávka lieku ZEPZELCA sa má znížiť o 50 % schválenej dávky (pozri časť 4.2). V prípade nežiaducich reakcií pri zníženej počiatočnej dávke sú povolené až dve následné zníženia dávky, každé o 20 % (pozri tabuľku 1 v časti 4.2).

Účinok silných induktorov CYP3A na lurbinektedín

V špecializovanej štúdii liekových interakcií (n = 8) s bosentánom, stredne silným induktorom CYP3A4, sa systémová expozícia celkového lurbinektedínu znížila približne o 20 % ($AUC_{0-\infty}$) a celkový klírens v plazme sa zvýšil o 25 %, keď sa lurbinektedín podával súbežne s bosentánom (125 mg dvakrát denne počas 5 dní). Rozsah týchto zmien preto vylučuje klinicky relevantný účinok súbežného podávania stredne silných induktorov CYP3A4 (napr. bosentán, cenobamát, dabrafenib, efavirenz, etravirín, lorlatinib, pexidartinib, fenobarbital, primidón, sotorasib) na expozíciu lurbinektedínu a nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných induktorov CYP3A (napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifampicín, rifabutín, rifapentín, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) s liekom ZEPZELCA. Zvážte alternatívne látky so slabšou indukciou CYP3A (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

U žien vo fertilnom veku sa pred začatím liečby lurbinektedínom odporúča vykonať tehotenský test.

Pacientky vo fertilnom veku majú používať vysokoúčinnú antikoncepciu počas liečby a 7 mesiacov po poslednej dávke.

Pacienti s partnerkami vo fertilnom veku majú používať kondóm počas liečby a 4 mesiace po poslednej dávke. Partnerky vo fertilnom veku majú používať vysokoúčinnú antikoncepciu počas toho istého obdobia (pozri časti 4.4 a 5.3).

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití lurbinektedínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali závažnú toxicitu pre embryo-fetálny vývin (pozri časť 5.3).

Lurbinektedín sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu lurbinektedínom.

Gravidné alebo negravidné ženy vo fertilnom veku majú byť poučené o potenciálnom riziku pre plod. Ak sa ZEPZELCA používa počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas používania lieku ZEPZELCA, pacientka má byť upozornená na potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa lurbinektedín/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka.

Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Lurbinektedín je kontraindikovaný počas dojčenia.

Fertilita

Hoci sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie s lurbinektedínom na vyhodnotenie fertility a v štúdiách toxicity sa nepozorovali žiadne jasné prejavy toxicity na reprodukčné orgány, táto látka vzhľadom na svoj charakter (cytotoxická a mutagénna) pravdepodobne ovplyvní schopnosť reprodukcie.

Pred liečbou je potrebné poradenstvo v súvislosti so zachovaním vajíčok alebo spermii, pretože existuje možnosť nevratnej neplodnosti spôsobenej liečbou lurbinektedínom. Pacientom, ktorí chcú mať po liečbe deti, sa odporúča aj genetické poradenstvo.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ZEPZELCA má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientom, u ktorých sa vyskytne únava, závrat, vertigo a nevoľnosť, sa má odporučiť, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, dokým príznaky neustúpia (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie boli nevoľnosť (37,6 %), únava* (34,3 %), anémia (33,9 %), trombocytopénia (27,7 %) a neutropénia (25,2 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie 3./4. stupňa boli neutropénia (12,4 %), trombocytopénia (11,2 %), anémia (9,5 %) a únava* (5,0 %).

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 34,3 % pacientov dostávajúcich liek ZEPZELCA v kombinácii s atezolizumabom. Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie boli trombocytopénia (2,9 %), pneumónia (3,7 %), infekcia dýchacích ciest (2,5 %) a dyspnoe (2,1 %). Smrteľné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 5 % pacientov dostávajúcich liek ZEPZELCA v kombinácii s atezolizumabom, vo väčšine prípadov z dôvodu pneumónie a iných pľúcnych infekcií.

Liečba liekom ZEPZELCA bola natrvalo ukončená z dôvodu nežiaducich reakcií u 5,8 % pacientov, ktorí dostávali liek ZEPZELCA v kombinácii s atezolizumabom. Najčastejšou nežiaducou reakciou vyžadujúcou trvalé ukončenie liečby liekom ZEPZELCA bola neutropénia (1,7 %).

Nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu liečby liekom ZEPZELCA u pacientov, ktorí dostávali liek ZEPZELCA v kombinácii s atezolizumabom, sa vyskytli u 28,9 % pacientov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k prerušeniu boli neutropénia (5,4 %), anémia (5,0 %), únava* (4,6 %) a trombocytopénia (3,3 %).

Zníženie dávky lieku ZEPZELCA v dôsledku nežiaducej reakcie u pacientov, ktorí dostávali liek ZEPZELCA v kombinácii s atezolizumabom, sa vyskytlo u 16,1 % pacientov. Medzi najčastejšie nežiaduce reakcie vyžadujúce zníženie dávky u pacientov, ktorí dostávali liek ZEPZELCA v kombinácii s atezolizumabom, patrili trombocytopénia (4,1 %), únava* (3,3 %), nevoľnosť (2,1 %) a vracanie (2,1 %).

* Preferované termíny sú zlúčené, pozri poznámku pod čiarou k tabuľke 3.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené v klinickej štúdii IMforte sú uvedené v tabuľke 3 podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie.

Frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na frekvenciách nežiaducich udalostí zo všetkých príčin zistených u 242 pacientov vystavených lurbinektedínu v kombinácii s atezolizumabom počas mediánu trvania liečby 4,4 mesiaca v klinickej štúdii IMforte (informácie o hlavných charakteristikách účastníkov tejto klinickej štúdie, pozri časť 5.1). Ďalšie nežiaduce reakcie boli hlásené po uvedení lieku na trh.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov liečených liekom ZEPZELCA v kombinácii s atezolizumabom

Kategória frekvencie (akýkoľvek stupeň)	Nežiaduca reakcia podľa triedy orgánových systémov	Akýkoľvek stupeň (%)	≥ 3 . stupeň (%)
Infekcie a nákazy			
Časté	pneumónia	5,4	3,3
	infekcia močových ciest ^a	5,4	0,4
	infekcia	3,3	1,2
	infekcia kože ^b	2,1	0,4
Menej časté	sepsa	0,4	0,4
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Veľmi časté	anémia	33,9	9,5
	trombocytopénia	27,7	11,2
	neutropénia	25,2	12,4
	leukopénia	12,4	2,9
Časté	lymfopénia	5,4	2,1
	febrilná neutropénia	1,7	1,7
Menej časté	pancytopénia	0,4	0,4
Poruchy endokrinného systému			
Časté	hypotyreóza	7,9	0
Poruchy metabolizmu a výživy			
Veľmi časté	znížená chuť do jedla	18,2	0,8
Časté	hypomagneziémia	5,4	0,4
	hypokalciémia	4,5	0,8
Veľmi zriedkavé	syndróm z rozpadu nádoru ^c	frekvencia neznáma	-
Poruchy nervového systému			
Časté	periférna neuropatia ^d	8,3	0,8
	bolesť hlavy	6,6	0
	dysgeúzia	2,9	0
Poruchy ciev			
Časté	flebitída	7,0	0
	tromboflebitída	4,5	0,4
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Veľmi časté	dyspnoe	10,7	2,5
Časté	kašeľ	9,9	0
	pneumonitída	4,5	0,8
	produktívny kašeľ	4,1	0
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Veľmi časté	nevoľnosť	37,6	2,9
	hnačka	15,7	0,4

Kategória frekvencie (akýkoľvek stupeň)	Nežiaduca reakcia podľa triedy orgánových systémov	Akýkoľvek stupeň (%)	≥ 3. stupeň (%)
	vracanie	14,9	0,8
	zápcha	12,8	0
Časté	bolesť brucha ^c	9,9	0,4
	dyspepsia	4,5	0
	stomatitída	2,5	0
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Časté	pruritus	7,9	0,4
	vyrážka	5,8	0
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Veľmi časté	muskuloskeletálna bolesť ^f	15,7	0,8
Časté	artralgia	8,3	1,2
Zriedkavé	rabdomyolýza ^c	frekvencia neznáma	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Veľmi časté	únava ^g	34,3	5,0
Časté	edém ^h	6,2	0,4
	pyrexia	5,4	0
	periférny opuch	4,5	0,4
	extravazácia ⁱ	3,3	0
	zápal sliznice	2,5	0
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Časté	zvýšené hladiny transamináz ^j	9,1	2,9
	zvýšená hladina kreatinínu v krvi	5,4	0
	zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy	3,3	0,8
	zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi	2,1	0,4
	pokles telesnej hmotnosti	3,3	0
^a Zahŕňa infekciu močových ciest, cystitídu. ^b Zahŕňa infekciu kože, celulitídu. ^c Frekvencia neznáma (z dostupných údajov), uvádzané z obdobia po uvedení lieku na trh (informácie týkajúce sa stupňa nie sú k dispozícii). ^d Zahŕňa hypoestéziu, periférnu neuropatiu, parestéziu, periférnu senzorickú neuropatiu. ^e Zahŕňa abdominálny diskomfort, abdominálnu distenziu, abdominálnu bolesť, bolesť v hornej časti brucha. ^f Zahŕňa bolesť chrbta, muskuloskeletálnu bolesť v hrudníku, muskuloskeletálnu bolesť, myalgiu, bolesť krku, bolesť v končatinách. ^g Zahŕňa asténiu, únavu. ^h Zahŕňa edém, periférny edém. ⁱ V niekoľkých prípadoch bola hlásená nekróza tkaniva. ^j Zahŕňa zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy, zvýšenú hladinu transamináz.			

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Neutropénia

V štúdií IMforte sa u 25,2 % pacientov vyskytla neutropénia (všetky stupne), u 12,4 % sa vyskytla neutropénia 3./4. stupňa, u 1,7 % sa vyskytla febrilná neutropénia a u 0,4 % sepsa. Medián času do prvého nástupu neutropénie* (všetky stupne) bol 10 dní (rozsah: 7 – 29 dní). Medián trvania bol 11 dní (rozsah: 1 – 196 dní). Neutropénia* viedla k zníženiu dávky u 1,7 % pacientov alebo k prerušeniu liečby u 5,4 % pacientov. Liečba bola natrvalo ukončená u 1,7 % pacientov.

Hepatotoxicita

V štúdií IMforte bolo zvýšenie hladiny ALT hlásené u 6,6 % pacientov (2,5 % $\geq$ 3. stupeň) a zvýšenie hladiny AST bolo hlásené u 7,0 % pacientov (1,2 % $\geq$ 3. stupeň). Medián času do prvého nástupu zvýšenia hladiny ALT (všetky stupne) bol 7 dní (rozsah: 3 – 22 dní). Medián trvania bol 17 dní (rozsah: 7 – 21 dní). Zvýšenie hladiny ALT viedlo k zníženiu dávky alebo k prerušeniu liečby u 0,4 % pacientov pre oba prípady. Medián času do prvého nástupu zvýšenia hladiny AST (všetky stupne) bol 4 dni (rozsah: 3 – 8 dní). Medián trvania bol 9 dní (rozsah: 6 – 21 dní). Zvýšená hladina AST viedla k zníženiu dávky u 0,8 % pacientov.

Rabdomyolýza

Pri používaní lieku ZEPZELCA po uvedení na trh boli hlásené prípady rabdomyolýzy. Neboli hlásené žiadne smrteľné prípady.

Extravazácia

Pri používaní lieku ZEPZELCA po uvedení na trh boli hlásené menej časté prípady extravazácie s lokálnym podráždením. V niekoľkých prípadoch bola hlásená nekróza tkaniva, ktorá si vyžadovala vyčistenie.

Syndróm z rozpadu nádoru

Pri používaní lieku ZEPZELCA po uvedení na trh boli hlásené prípady syndrómu z rozpadu nádoru.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V prípade podozrenia na predávkovanie pozorne sledujte pacienta z hľadiska myelosupresie a pečenných enzýmov a podľa potreby zaveďte opatrenia podpornej starostlivosti.

Nie je známe žiadne antidotum na predávkovanie lurbinectedínom.

Neočakáva sa, že hemodialýza zlepši elimináciu lurbinectedínu, pretože lurbinectedín sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny (99 %) a vylučovanie obličkami je zanedbateľné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XX69

Mechanizmus účinku

Lurbinectedín inhibuje onkogénny transkripčný proces prostredníctvom (i) svojej väzby na sekvencie DNA bohaté na CG, ktoré sa nachádzajú v promótoroch génov kódujúcich proteíny, (ii) vytesnenia onkogénnych transkripčných faktorov z ich väzbových miest a (iii) zastavenia predlžovania RNA polymerázy II a jej špecifickej degradácie ubiquitínovým/proteazómovým mechanizmom, pričom všetky tieto procesy vedú k následnému zastaveniu bunkového cyklu a apoptóze nádorových buniek.

Lurbinectedín potláča expresiu zápalových génov a génov súvisiacich s motilitou v netoxických nanomolárnych koncentráciách *in vitro*, pričom zároveň inhibuje migráciu a adhéziu buniek. Pri vyšších koncentráciách vyvoláva apoptózu v monocytoch a makrofágoch aktiváciou kaspázy-8. *In vivo* (myšacie modely) protinádorové dávkovanie (0,18 – 0,20 mg/kg) obmedzuje rast nádoru, znižuje špecifické populácie imunitných buniek a znižuje vaskularitu nádoru.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca

Potenciál predĺženia intervalu QTc pri podávaní lurbinectedínu sa hodnotil u 39 pacientov s pokročilým karcinómom. Pri podávaní lurbinectedínu v dávke 3,2 mg/m² každých 21 dní neboli zistené významné účinky (> 10 ms) na interval QTc.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Malobunkový karcinóm pľúc v pokročilom štádiu

Účinnosť udržiavacej liečby liekom ZEPZELCA v kombinácii s atezolizumabom sa skúmala u 483 pacientov s ES-SCLC prvej línie v randomizovanej, multicentrickej, nezaslepenej štúdii IMforte. Účastníci spĺňali podmienky pre randomizáciu, ak dosiahli CR, PR alebo SD podľa kritérií RECIST v1.1 na základe rádiografického hodnotenia v intervale 28 dní pred randomizáciou po dokončení 4 cyklov indukčnej liečby atezolizumabom, karboplatinou a etopozidom, a ak mali výkonnostný stav ECOG 0 alebo 1. Pacienti spĺňajúci podmienky boli randomizovaní v pomere 1 : 1 na udržiavaciu liečbu lurbinectedínom v kombinácii s atezolizumabom, alebo samotným atezolizumabom. Pokiaľ to nebolo kontraindikované, pacientom, ktorí boli pridelení do skupiny s lurbinectedínom v kombinácii s atezolizumabom, bola podaná primárna profylaxia G-CSF. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s metastázami CNS, autoimunitným ochorením v anamnéze alebo podávaním systémových imunosupresívnych liekov v intervale 1 týždňa pred zaradením. Randomizácia bola stratifikovaná podľa výkonnostného stavu ECOG (0 verus 1), hladiny laktátdehydrogenázy (LDH) ($\leq$ ULN verus $>$ ULN), prítomnosti metastáz v pečeni pri zaradení (áno verus nie) a predchádzajúceho profylaktického ožarovania lebky (áno verus nie).

Pacienti boli randomizovaní do jednej z nasledujúcich dvoch liečebných skupín:

- ZEPZELCA 3,2 mg/m² intravenózne v kombinácii s atezolizumabom 1 200 mg intravenózne jedenkrát za 3 týždne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity, alebo
- atezolizumab 1 200 mg intravenózne jedenkrát za 3 týždne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli celkové prežívanie (*overall survival*, OS) a prežívanie bez progresie (*progression-free survival*, PFS) hodnotené nezávislým kontrolným zariadením (*Independent Review Facility*, IRF) podľa kritérií hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) v1.1 v randomizovanej populácii (pozri tabuľku 5).

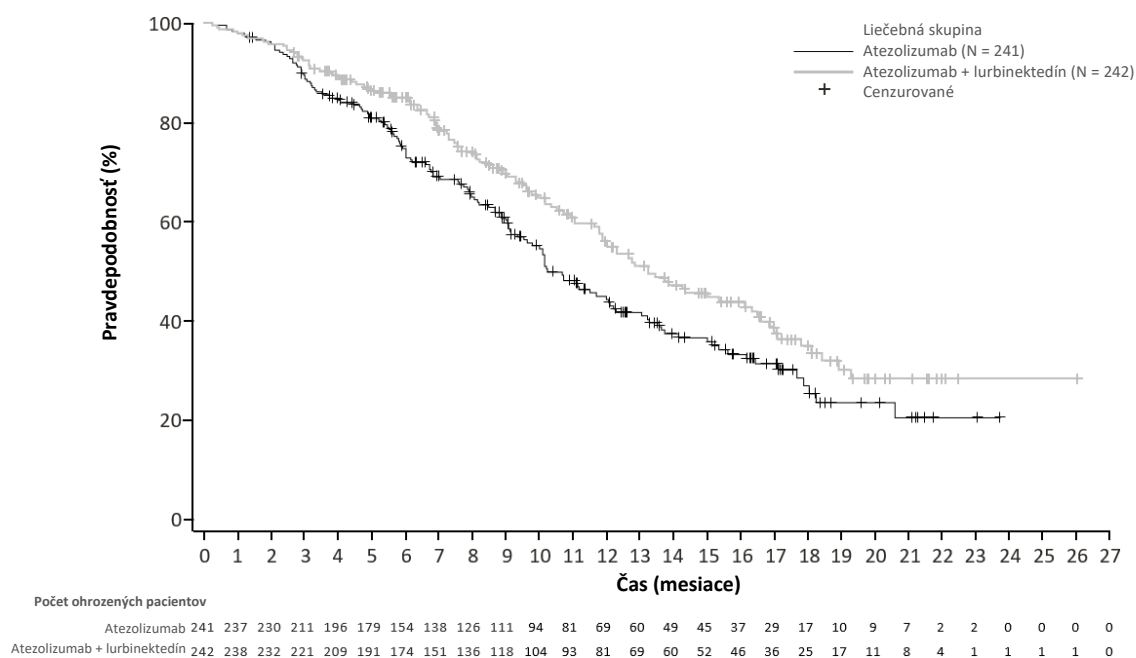
Celkovo bolo randomizovaných 483 pacientov: 242 do skupiny dostávajúcej liek ZEPZELCA v kombinácii s atezolizumabom a 241 do skupiny dostávajúcej atezolizumab. Medián veku bol 66 rokov (rozsah 35 až 85 rokov, pričom 13 % malo $\geq$ 75 rokov). Väčšina pacientov boli belosi (81,6 %), 12,8 % bolo Ázijcov, 6,6 % Hispáncov a $<$ 1 % černochovo alebo Afroameričanov. Väčšina pacientov boli muži (62,5 %) a 97,5 % aktuálne fajčili alebo fajčili v minulosti. Východiskový výkonnostný stav ECOG bol 0 (42,9 %) alebo 1 (57,1 %).

Výsledky týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke 5 a na obrázkoch 1 a 2.

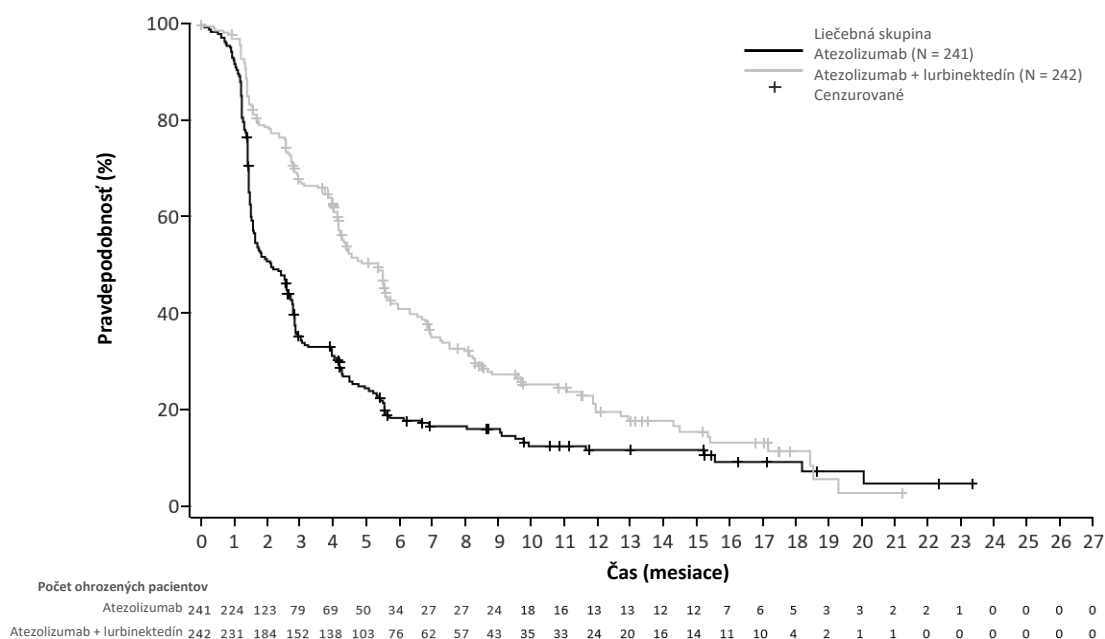
Tabuľka 4: Výsledky účinnosti zo štúdie IMforte

	Lurbinektedín s atezolizumabom N = 242	Atezolizumab N = 241
Celkové prežívanie¹		
Smrť (%)	113 (46,7 %)	136 (56,4 %)
Medián, mesiace (95 % IS)	13,2 (11,9; 16,4)	10,6 (9,5; 12,2)
Pomer rizík ² (95 % IS)	0,73 (0,57; 0,95)	
p-hodnota ^{3,6}	0,0174	
Prežívanie bez progresie^{1,4,5}		
Počet udalostí (%)	174 (71,9 %)	202 (83,8 %)
Medián, mesiace (95 % IS)	5,4 (4,2; 5,8)	2,1 (1,6; 2,7)
Pomer rizík ² (95 % IS)	0,54 (0,43; 0,67)	
p-hodnota ^{3,7}	< 0,0001	
Ukončenie zberu údajov: 29. júla 2024		
¹ Merané od času randomizácie.		
² Stratifikované podľa výkonnostného stavu ECOG, hladiny LDH, prítomnosti metastáz v pečeni a predchádzajúceho profylaktického ožarovania lebky.		
³ Na základe stratifikovaného log-rank testu.		
⁴ Stanovené podľa IRF.		
⁵ Podľa kritérií RECIST v1.1.		
⁶ V porovnaní s pridelenou hodnotou alfa 0,0313 (obojsmernou) pre túto predbežnú analýzu OS.		
⁷ V porovnaní s pridelenou hodnotou alfa 0,001 (obojsmernou) pre túto konečnú analýzu PFS.		
IS = interval spoľahlivosti		

Obrázok 1: Kaplanov-Meierov graf celkového prežívania v štúdií IMforte



Obrázok 2: Kaplanov-Meierov graf prežívania bez progresie podľa hodnotenia IRF v štúdií IMforte



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ZEPZELCA vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe SCLC (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podaní dávky 3,2 mg/m² lurbinectedínu ako 1-hodinovej intravenózneho infúzie boli geometrické priemery celkovej plazmatickej hodnoty C_{max} 107 µg/l a AUC_{∞} 551 µg*h/l. Pri opakovaných podaniach každých 21 dní sa nepozorovala žiadna akumulácia lurbinectedínu v plazme.

Distribúcia

Typický distribučný objem lurbinectedínu v ustálenom stave je 504 l. Väzba na plazmatické proteíny je približne 99 % na albumín aj α -1-kyslý glykoproteín s vypočítaným pomerom rozdelenia v krvi a plazme 0,68.

Biotransformácia

Štúdie *in vitro*

Štúdie *in vitro* s ľudskými pečňovými mikrozómami a superzómami ukazujú, že CYP3A4 je hlavný enzým CYP zodpovedný za metabolizmus lurbinectedínu v pečeni.

Enzýmy cytochrómu P450 (CYP): Lurbinectedín nie je inhibítorom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A4. Lurbinectedín nie je induktorom CYP1A2 ani CYP3A4. Potenciál lurbinectedínu indukovať CYP2B6 nie je známy.

Transportérové systémy: Lurbinectedín je substrátom MDR1 (P-gp), ale nie je substrátom OATB1P1, OATP1B3, OCT1 ani MATE1. *In vitro* lurbinectedín preukázal inhibičný potenciál voči MDR1, OATP1B1, OATP1B3 a OCT1, tieto zistenia sa však nepovažujú za klinicky relevantné. Lurbinectedín nie je inhibítorom BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 ani OCT2.

Eliminácia

Terminálny polčas lurbinektedínu je 51 hodín. Celkový plazmatický klírens lurbinektedínu je 11 l/h.

Hlavnou cestou vylučovania rádioaktivity súvisiacej s lurbinektedínom bola stolica (89 % dávky), pričom v stolici sa zistili iba stopové množstvá nezmeneného lurbinektedínu (< 0,2 % dávky). Menej významnou cestou bolo vylučovanie v moči (6 % dávky), najmä ako nezmenená zlúčenina (1 % dávky) a jeden metabolit (do 1 % dávky).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika lurbinektedínu je lineárna v rozsahu dávok 0,02 – 6,9 mg/m².

Osobitné populácie

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že hmotnosť (rozsah: 39 – 154 kg), vek (rozsah: 18 – 85 rokov) a pohlavie nemajú klinicky významný vplyv na systémovú expozíciu lurbinektedínu.

Porucha funkcie pečene

Uskutočnila sa špecializovaná štúdia na vyhodnotenie vplyvu rôznych stupňov poruchy funkcie pečene (*hepatic impairment*, HI) na lurbinektedín u pacientov s pokročilými solídnyimi nádormi. Pacienti boli klasifikovaní podľa klasifikácie Pracovnej skupiny pre orgánovú dysfunkciu Národného onkologického ústavu (*National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG) ako pacienti s normálnou funkciou pečene alebo miernou HI (celkový bilirubín ≤ ULN a AST > ULN alebo celkový bilirubín > 1 až ≤ 1,5 × ULN a AST = akákoľvek hodnota), stredne závažnou HI (celkový bilirubín > 1,5 až ≤ 3 × ULN a AST = akákoľvek hodnota) alebo závažnou HI (celkový bilirubín > 3 × ULN). Pacienti s normálnou funkciou pečene a s miernou HI dostávali lurbinektedín v dávke 3,2 mg/m² a pacienti so stredne závažnou a závažnou HI dostávali lurbinektedín v dávke 1,6 mg/m². Neboli pozorované žiadne štatisticky významné rozdiely v celkovej farmakokinetike lurbinektedínu medzi kohortami. Štatisticky významný vyšší pomer metabolitu/matrskej látky (*metabolite/parent ratio*, MPR) pre M1 AUC normalizovaný pre vyššiu dávku sa pozoroval u pacientov so závažnou HI (pomer: 5,95; 90 % IS: 2,54 – 13,98) a stredne závažnou HI (pomer: 8,65; 90 % IS: 3,94 – 19,01) v porovnaní s pacientmi s miernou HI. V hodnotách M4 MPR sa nepozorovali žiadne štatisticky významné rozdiely medzi závažnosťami HI.

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa nepozoroval žiadny zjavný farmakokinetický rozdiel u 125 pacientov s miernou poruchou funkcie pečene, ktorí dostávali lurbinektedín v dávke 3,2 mg/m² každých 21 dní, v porovnaní so 625 pacientmi s normálnou funkciou pečene.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili žiadne špecializované štúdie s lurbinektedínom. Na základe populačných farmakokinetických analýz sa nepozoroval žiadny zjavný farmakokinetický rozdiel u 165 pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CrCL 60 – 89 ml/min), 73 pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCL 30 – 59 ml/min) a jedného pacienta so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCL 26 ml/min), ktorí dostávali lurbinektedín 3,2 mg/m² každých 21 dní, v porovnaní so 166 pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Farmakokinetické charakteristiky lurbinektedínu u pacientov s CrCL < 30 ml/min ani u pacientov na dialýze nie sú známe.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikológia

Primárny cieľ toxicity zistený pri neklinických druhoch (potkan, pes a NHP) bol charakterizovaný závažnou, reverzibilnou a nekumulatívnou atrofiou kostnej drene, ktorá bola spojená s leukopéniou

súvisiacou s dávkou, ako aj s trombocytopéniou a anémiou. U zvierat liečených lurbinektedínom sa okrem toho zaznamenali abnormality pečene (viaceré tmavé oblasti alebo opuch pečene, zvýšené markery funkcie pečene, poškodenie žlčového nekrózou a/alebo edémom a hepatocelulárna degenerácia/apoptóza a periportálna hepatocytárna hypertrofia). Ďalšie nálezy sa nachádzali v gastrointestinálnom trakte (atrofia sliznice), obličkách (degenerácia a vakuolizácia kortikálnych tubulov), srdci (fokálna, mierna až stredne závažná degenerácia a/alebo nekróza myokardu) a v mieste podania injekcie (perivaskulárne/vaskulárne zápalové reakcie). Pri väčšine týchto zmien bolo pozorované úplné zotavenie po ukončení dávkovania.

Genotoxická

V líniiach cicavčích buniek sa získali pozitívne výsledky genotoxicity *in vitro*, ktoré preukázali toxicitu súvisiacu s dávkou pri všetkých testovaných koncentráciách (rozsah od 48 do 0,188 ng/ml). Očakávajú sa pozitívne nálezy v oblasti genotoxicity lurbinektedínu ako cytostatika interagujúceho s DNA (pozri časť 4.6).

Karcinogénny potenciál

Testovanie karcinogenity lurbinektedínu sa nevykonalo.

Reprodukcia a vývin

Lurbinektedín vyvolal materskú toxicitu pri jednorazovej dávke na úrovni MTD 0,6 mg/m² podanej v 10. deň *post coitum* a závažnú embryotoxicitu vedúcu k 100 % letalite embryí (pozri časti 4.4 a 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sacharóza
Kyselina mliečna
Hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

ZEPZELCA 2 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

18 mesiacov

ZEPZELCA 4 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

5 rokov

Rekonštituovaný a zriedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania boli preukázané počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Ak rekonštitúcia/riedenie prebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok, liek pripravený na podanie možno uchovávať až 24 hodín pri teplote +2 °C až +8 °C alebo +25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

ZEPZELCA 2 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

20 ml injekčná liekovka (z priehľadného skla typu 1) so zátkou (z butylovej gumy) a bielym tesniacim uzáverom (z hliníka), obsahujúca 2 mg lurbinektedínu.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

ZEPZELCA 4 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

30 ml injekčná liekovka (z priehľadného skla typu 1) so zátkou (z butylovej gumy) a modrým tesniacim uzáverom (z hliníka), obsahujúca 4 mg lurbinektedínu.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Musia sa dodržiavať príslušné postupy správnej manipulácie s cytotoxickými liekmi a ich likvidácie. Musíte absolvovať školenie o správnych technikách rekonštitúcie a riedenia lieku ZEPZELCA a počas rekonštitúcie a riedenia musíte nosiť ochranný odev vrátane masky, okuliarov a rukavíc. Pri náhodnom kontakte s pokožkou, očami alebo sliznicami sa musí postihnutá oblasť okamžite opláchnuť veľkým množstvom vody. Ak ste tehotná, nesmiete pracovať s týmto liekom.

Pripravte infúzny roztok pomocou aseptickkej techniky takto:

- Vstreknite 8 ml (pre silu 4 mg) alebo 4 ml (pre silu 2 mg) vody na injekcie do injekčnej liekovky, aby ste získali roztok obsahujúci 0,5 mg/ml lurbinektedínu. Injekčnú liekovku pretrepávajte, kým sa prášok úplne nerozpustí. Rekonštituovaný roztok je číry, bezfarebný alebo mierne žltkastý roztok v podstate bez viditeľných častíc. Vizualne skontrolujte roztok, či neobsahuje častice a či nie je sfarbený.
- Požadovaný objem rekonštituovaného roztoku vypočítajte takto:
$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{plocha povrchu tela (m}^2\text{)} \times \text{individuálna dávka (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$
- Pri podávaní cez centrálny žilový katéter odoberte z injekčnej liekovky príslušné množstvo rekonštituovaného roztoku a pridajte ho do infúznej nádoby obsahujúcej aspoň 100 ml riediaceho infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzneho roztoku glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).
- Pri podávaní cez periférny žilový katéter odoberte z injekčnej liekovky príslušné množstvo rekonštituovaného roztoku a pridajte ho do infúznej nádoby obsahujúcej aspoň 250 ml riediaceho infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzneho roztoku glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).

Nasledujúce materiály sú kompatibilné so zriedeným roztokom lieku ZEPZELCA:

- polyolefinové nádoby (polyetylén, polypropylén a zmesi),

- infúzne súpravy z PVC (neobsahujúce DEHP), polyuretánu a polyolefinu (polyetylén, polypropylén a polybutadién),
- polyétersulfónové integrované filtre s veľkosťou pórov 0,22 mikrónu,
- implantovateľné systémy na žilový prístup s titánovými a plastovými živicovými portmi a s polyuretánovými alebo silikónovými intravenóznymi katétami.

ZEPZELCA sa môže podávať s integrovaným filtrom alebo bez neho.

Infúzne hadičky obsahujúce nylonové membránové filtre sa nesmú používať, keď sa rekonštituovaný roztok lieku ZEPZELCA zriedi infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

Lurbinektedín je cytotoxický liek. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA S LIEKOM ZEPZELCA 2 mg

1. NÁZOV LIEKU

ZEPZELCA 2 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
lurbinektedín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 2 mg lurbinektedínu.
Jeden ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 0,5 mg lurbinektedínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj: sacharózu, kyselinu mliečnu a hydroxid sodný

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a ďalšom zriedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické: zaobchádzajte opatrne.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaných a zriedených roztokov nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2032/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA S LIEKOM ZEPZELCA 2 mg

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

ZEPZELCA 2 mg prášok na koncentrát
lurbinektedín
i.v. použitie po rekonštitúcii a zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Cytotoxický
PharmaMar, S.A. (logo)

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA S LIEKOM ZEPZELCA 4 mg

1. NÁZOV LIEKU

ZEPZELCA 4 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
lurbinektedín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 4 mg lurbinektedínu.
Jeden ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 0,5 mg lurbinektedínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj: sacharózu, kyselinu mliečnu a hydroxid sodný

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a ďalšom zriedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické: zaobchádzajte opatrne.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaných a zriedených roztokov nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2032/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA S LIEKOM ZEPZELCA 4 mg

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

ZEPZELCA 4 mg prášok na koncentrát
lurbinektedín
i.v. použitie po rekonštitúcii a zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Cytotoxický
PharmaMar, S.A. (logo)

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

ZEPZELCA 2 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

ZEPZELCA 4 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

lurbinektedín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ZEPZELCA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek ZEPZELCA
3. Ako používať liek ZEPZELCA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek ZEPZELCA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ZEPZELCA a na čo sa používa

ZEPZELCA je protirakovinový liek, ktorý obsahuje liečivo lurbinectedín.

ZEPZELCA sa používa u dospelých na liečbu typu malobunkového karcinómu pľúc (*small cell lung cancer*, SCLC), ktorý sa rozšíril v pľúcach alebo do iných častí tela (SCLC v pokročilom štádiu).

Používa sa spolu s atezolizumabom ako udržiavacia liečba u dospelých, u ktorých rakovina nepokročila po liečbe atezolizumabom, karboplatinou a etopozidom (inými liekmi proti rakovine).

Liečivo lieku ZEPZELCA lurbinectedín účinkuje tak, že sa naviaže na genetický materiál (DNA) vo vnútri rakovinových buniek. To poškodzuje DNA a narúša rast a množenie buniek, čo vedie k usmrteniu rakovinových buniek. Znižuje tiež aktivitu určitých imunitných buniek, ktoré pomáhajú nádorom rásť.

Zepzelca sa môže podávať v kombinácii s iným protirakovinovým liekom. Je dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie pre iný protirakovinový liek, ktorý dostávate. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa týchto liekov, spýtajte sa svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek ZEPZELCA

Nepoužívajte liek ZEPZELCA

- ak ste alergický na lurbinectedín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať liek ZEPZELCA, obráťte sa na svojho lekára, ak máte problémy s pečeňou.

Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako dostanete liek ZEPZELCA.

Znížený počet krviniek

ZEPZELCA môže spôsobiť závažnú a život ohrozujúcu myelosupresiu (stav, pri ktorom kostná dreň nedokáže vytvoriť dostatok krviniek). To môže viesť k febrilnej neutropénii (zníženie počtu neutrofilov, bielych krviniek bojujúcich proti infekciám, s horúčkou) a k zníženiu počtu krvných doštičiek, zložiek, ktoré pomáhajú zrážať krv. Váš lekár vám bude pred začatím liečby liekom ZEPZELCA a pred každým cyklom liečby robiť krvné testy na kontrolu krvného obrazu.

Informujte svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, ak sa u vás vyskytnú prejavy infekcie, ako sú:

- horúčka,
- zimnica,
- únava,
- bolesť tela,
- kašeľ,

alebo prejavy nízkeho počtu krvných doštičiek, ako sú:

- tvorba modrín,
- krvácanie z ďasien alebo nosa,
- krv v moči alebo stolici,
- rezné rany, ktoré dlho krvácajú.

Ťažkosti s pečeňou

ZEPZELCA môže zvýšiť hladiny pečeňových enzýmov, čo môže byť prejavom ťažkostí s pečeňou. Pred liečbou a počas liečby liekom ZEPZELCA vám bude lekár robiť krvné testy na kontrolu funkcie pečene.

Závažné ťažkosti so svalmi (rabdomyolýza)

ZEPZELCA môže spôsobiť poškodenie svalov, ktoré zvyšuje hladinu enzýmu v krvi nazývaného kreatínfosfokináza (CPK). Ak sa u vás vyskytne závažná bolesť svalov alebo slabosť, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Pred liečbou a pravidelne počas liečby liekom ZEPZELCA vám bude lekár robiť krvné testy na kontrolu hladín tohto enzýmu.

Infúzia vytekajúca zo žily (extravazácia)

Ihneď musíte vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujete, že infúzia lieku ZEPZELCA počas podávania vyteká zo žily, alebo ak spozorujete akékoľvek sčervenanie, opuch, svrbenie alebo nepríjemné pocity v mieste podania injekcie. Mohlo by to spôsobiť poškodenie a odumretie tkaniva okolo miesta podania injekcie (nekróza tkaniva, pozri takisto časť 4), čo si môže vyžadovať chirurgický zákrok.

Syndróm z rozpadu nádoru

ZEPZELCA môže spôsobiť príliš rýchly rozpad rakovinových buniek. Keď sa naraz rozpadne veľa buniek, uvoľnia sa do krvi látky, ktoré môžu narušiť normálnu rovnováhu v tele. Môže to poškodiť obličky a spôsobiť život ohrozujúce ťažkosti, ako sú nezvyčajné srdcové rytmy a záchvaty.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospievajúcim vo veku od 0 do 18 rokov, pretože použitie lieku ZEPZELCA pri liečbe SCLC sa netýka tejto populácie.

Iné lieky a ZEPZELCA

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, a rastlinných liekov, povedzte to svojmu lekárovi.

Nasledujúce lieky môžu znížiť účinnosť lieku ZEPZELCA znížením hladiny lieku ZEPZELCA vo vašom tele:

- fenytoín, fenobarbital alebo karbamazepín (na záchvaty),
- rifampicín, rifapentín a rifabutín (na tuberkulózu),
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*, rastlinný liek na depresiu a zlú náladu).

Nasledujúce lieky môžu zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov lieku ZEPZELCA, pretože zvyšujú hladinu lieku ZEPZELCA vo vašom tele:

- ketokonazol, itraconazol, posakonazol, flukonazol alebo vorikonazol (na plesňové infekcie),
- klaritromycín, erytromycín, telitromycín, ciprofloxacín (na bakteriálne infekcie),
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, atazanavir, boceprevir, telaprevir (na infekciu HIV),
- aprepitant (liek používaný na predchádzanie nevoľnosti a vracaniu),
- cyklosporín (liek používaný na oslabenie obranného systému tela),
- verapamil, diltiazem (na liečbu vysokého krvného tlaku),
- fluvoxamín (liek používaný na liečbu depresie).

Ak je to možné, je potrebné vyhnúť sa používaniu ktoréhokoľvek z týchto liekov spolu s liekom ZEPZELCA.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

ZEPZELCA sa nemá používať počas tehotenstva.

Je to preto, že štúdie na zvieratách preukázali, že ZEPZELCA môže spôsobiť poškodenie nenarodeného dieťaťa. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Pred začatím liečby liekom ZEPZELCA musíte prestať dojčiť a nesmiete znova začať dojčiť, kým váš lekár nepotvrdí, že je to bezpečné. Je to preto, že nie je známe, či sa ZEPZELCA dostáva do materského mlieka. Preto riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, pred začatím liečby liekom ZEPZELCA musíte podstúpiť tehotenský test.

Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, počas liečby liekom ZEPZELCA a 7 mesiacov po poslednej dávke musíte používať účinnú antikoncepciu (zabránenie otehotneniu).

Ak ste muž a máte partnerku, ktorá by mohla otehotnieť, počas liečby liekom ZEPZELCA a 4 mesiace po poslednej dávke musíte používať účinnú antikoncepciu.

Porozprávajte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou o vhodných metódach antikoncepcie pre seba a svojho partnera/partnerku.

Liek ZEPZELCA môže ovplyvniť vašu schopnosť mať dieťa, pretože môže poškodiť bunky (je cytotoxický) a spôsobiť zmeny v genetickom materiáli (je mutagénny). Pred použitím lieku ZEPZELCA sa obráťte na svojho lekára, aby vám odporučil možnosti uchovania vajíčok alebo spermií.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas liečby liekom ZEPZELCA môžete pociťovať únavu, závrat, točenie hlavy a nevoľnosť. Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto vedľajších účinkov, nevedzte vozidlá ani nepoužívajte žiadne nástroje alebo stroje.

ZEPZELCA obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej jednotke dávkovania, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať liek ZEPZELCA

Liečba liekom ZEPZELCA sa má začať a podávať v nemocnici alebo na klinike pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka so skúsenosťami s podávaním liekov proti rakovine.

Dávka lieku ZEPZELCA vychádza z plochy telesného povrchu, ktorá sa vypočíta na základe vašej telesnej výšky a hmotnosti. Odporúčaná dávka je 3,2 mg/m² povrchu tela.

ZEPZELCA sa podáva ako infúzia (kvapkanie) do žily v priebehu jednej hodiny. Aby sa znížilo riziko úniku infúzie zo žily (extravazácia) a zápalu žíl spôsobujúceho krvnú zrazeninu (tromboflebitída), má sa tento liek podávať cez centrálny žilový katéter (tenkú, ohybnú hadičku zavedenú do veľkej žily, zvyčajne v hrudníku alebo na krku, ktorá umožňuje podávanie liekov priamo do krvného obehu).

Podáva sa raz za 21 dní. Pred každou dávkou vám lekár starostlivo vyšetrí krvný obraz, fungovanie pečene a obličiek a hladinu železa a na základe výsledkov týchto testov vám lekár môže odporučiť odklad podávania dávky, aby vám bola podaná tá najvhodnejšia dávka tohto lieku. Liečba môže pokračovať až do zhoršenia nádorového ochorenia u pacienta alebo do výskytu závažných vedľajších účinkov.

ZEPZELCA sa má podávať po atezolizumabe, keď sa obidva lieky podávajú v ten istý deň.

Ak sa u vás vyskytnú závažné vedľajšie účinky, liečba môže byť pozastavená alebo natrvalo ukončená.

Pred liečbou liekom ZEPZELCA vám bude podaný ďalší liek, ako sú kortikosteroidy a antagonistu serotonínu, aby sa predišlo nevoľnosti (nauzea) a vracaniu. V prípade potreby sa môže pokračovať v liečbe týmito liekmi aj po skončení liečby liekom ZEPZELCA.

Po liečbe liekom ZEPZELCA vám bude podaný ďalší liek, ako je liek obsahujúci faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF), aby sa predišlo horúčke súvisiacej s nižším ako normálnym počtom bielych krviniek (neutropénia).

Ak prestanete dostávať liek ZEPZELCA

Neukončujte liečbu týmto liekom, pokiaľ ste sa o tom neporadili so svojim lekárom. Je to preto, že ukončenie liečby môže zastaviť účinok lieku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak si nie ste istý, čo sú nižšie uvedené vedľajšie účinky, mali by ste požiadať svojho lekára, aby vám ich podrobnejšie vysvetlil.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- ťažkosti s dýchaním (dyspnoe).

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- nízke hladiny bielych krviniek s horúčkou v dôsledku infekcie (febrilná neutropénia),

- infúzia vytekajúca zo žily (extravazácia) počas podávania lieku spôsobujúca sčervenanie, opuch, svrbenie a nepríjemné pocity v mieste podania infúzie.

Mohlo by to spôsobiť poškodenie a odumretie tkaniva okolo miesta podania injekcie (nekróza tkaniva), čo si môže vyžadovať chirurgický zákrok. Niektoré príznaky alebo prejavy extravazácie sa môžu objaviť až niekoľko hodín po ich výskyte. Na mieste sa môžu vyskytnúť pľuzgiere, odlupovanie a stmavnutie kože. Je možné, že bude trvať niekoľko dní, kým bude viditeľný celý rozsah poškodenia tkaniva.

- infekcia pľúc (zápal pľúc) a kašeľ.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- otrava krvi (sepsa).

Frekvencia neznáma (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov):

- rozpad svalov často vedúci k poškodeniu obličiek (rabdomyolýza).
- rýchle a masívne zničenie rakovinových buniek, pri ktorom sa uvoľnia do krvi látky, ktoré môžu narušiť normálnu rovnováhu v tele. Môže to poškodiť obličky a spôsobiť život ohrozujúce ťažkosti, ako sú nezvyčajné srdcové rytmy a záchvaty (syndróm z rozpadu nádoru).

Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich ďalších vedľajších účinkov

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- únava (vyčerpanosť),
- nízke hladiny červených krviniek, čo môže spôsobiť únavu a bledosť kože (anémia),
- nízke hladiny krvných doštičiek, čo môže viesť ku krvácaniu a tvorbe modrín (trombocytopénia),
- nízke hladiny neutrofilov, typu bielych krviniek bojujúcich s infekciami (neutropénia),
- nízke hladiny bielych krviniek (leukocytov),
- nevoľnosť (nauzea),
- vracanie,
- hnačka,
- zápcha,
- znížená chuť do jedla,
- bolesť svalov a kostí (svalovo-kostrová bolesť).

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- vysoké hladiny kreatinínu v krvi, čo je príznakom ťažkostí s obličkami,
- zvýšené hladiny pečenejých enzýmov v krvi (transaminázy a gamaglutamyltransferáza), čo naznačuje ťažkosti s fungovaním pečene,
- zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi,
- infekcia častí tela, v ktorých sa zhromažďuje a ktoré vylučujú moč (infekcia močových ciest),
- nízke hladiny hormónov štítnej žľazy (hypotyreóza), čo môže spôsobovať únavu, nárast telesnej hmotnosti a zmeny na koži a vlasoch,
- bolesť kĺbov (artralgia),
- poškodenie nervov v rukách a nohách spôsobujúce bolesť alebo necitlivosť, pálenie a brnenie (periférna neuropatia),
- nízke hladiny typu bielych krviniek nazývaných lymfocyty (lymfopénia),
- nízke hladiny horčíka v krvi (hypomagneziémia),

- nízke hladiny vápnika v krvi (hypokalcémia),
- bolesť brucha,
- bolesť hlavy,
- zápal žily (flebitída),
- zápal žíl spôsobujúci tvorbu krvnej zrazeniny a upchatie niektorej žily, čo vedie k sčerveneniu, opuchu a bolesti v postihnutej oblasti (tromboflebitída),
- horúčka (pyrexia),
- opuch v dôsledku zadržiavania tekutín (edém),
- periférny opuch,
- vyrážka,
- svrbenie (pruritus),
- infekcia,
- infekcia kože,
- poruchy vnímania chuti (dysgeúzia),
- bolesť alebo pálenie v žalúdku, nadúvanie, nadmerné grganie alebo nevoľnosť (dyspepsia),
- zápal sliznice úst (stomatitída),
- kašeľ alebo produktívny kašeľ,
- zápal pľúc spôsobujúci dýchavičnosť a kašeľ (pneumonitída),
- zápal sliznice a
- úbytok telesnej hmotnosti.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- nízke hladiny všetkých druhov krviniek (pancytopenia).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek ZEPZELCA

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení škatule a injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Informácie o uchovávaní rekonštituovaných a zriedených roztokov sú uvedené v časti pre zdravotníckych pracovníkov.

Nepoužívajte tento liek, ak po rekonštitúcii alebo zriedení lieku spozorujete viditeľné častice.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické lieky.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ZEPZELCA obsahuje

ZEPZELCA 2 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

- Liečivo je lurbinektedín. Každá injekčná liekovka obsahuje 2 mg lurbinektedínu.

- Ďalšie pomocné látky sú sacharóza, kyselina mliečna a hydroxid sodný (pozri časť 2).

ZEPZELCA 4 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

- Liečivo je lurbinektedín. Každá injekčná liekovka obsahuje 4 mg lurbinektedínu.
- Ďalšie pomocné látky sú sacharóza, kyselina mliečna a hydroxid sodný (pozri časť 2).

Ako vyzerá ZEPZELCA a obsah balenia

ZEPZELCA je prášok na koncentrát na infúzny roztok.

ZEPZELCA 2 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Prášok má bielu až sivobielu farbu a dodáva sa v 20 ml sklenenej injekčnej liekovke s bielym hliníkovým tesniacim uzáverom.

Každá škatuľa obsahuje jednu injekčnú liekovku.

ZEPZELCA 4 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Prášok má bielu až sivobielu farbu a dodáva sa v 30 ml sklenenej injekčnej liekovke s modrým hliníkovým tesniacim uzáverom.

Každá škatuľa obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na použitie, prípravu, manipuláciu a likvidáciu

Musia sa dodržiavať príslušné postupy správnej manipulácie s cytotoxickými liekmi a ich likvidácie.

Musíte absolvovať školenie o správnych technikách rekonštitúcie a riedenia ZEPZELCA a počas rekonštitúcie a riedenia musíte nosiť ochranný odev vrátane masky, okuliarov a rukavíc. Pri náhodnom kontakte s pokožkou, očami alebo sliznicami sa musí postihnutá oblasť okamžite opláchnuť veľkým množstvom vody. Ak ste tehotná, nesmiete pracovať s týmto liekom.

Príprava na intravenóznou infúziou

ZEPZELCA sa musí pred infúziou rekonstituovať a ďalej zriediť (pozri aj časť 3). Musia sa použiť vhodné aseptické techniky.

ZEPZELCA sa nesmie podávať ako zmes s inými liekmi v rovnakej infúzii okrem riediaceho roztoku. Nepozorovali sa žiadne inkompatibility medzi liekom ZEPZELCA a polyolefinovými nádobami (polyetylén, polypropylén a zmesi), infúznymi súpravami z PVC (neobsahujúce DEHP), polyuretánu a polyolefinu (polyetylén, polypropylén a polybutadién), polyétersulfónovými integrovanými filtrami s veľkosťou pórov 0,22 mikrónu a implantovateľnými systémami na žilový prístup s titánovými a plastovými živcovými portmi a s polyuretánovými alebo silikónovými intravenóznymi katétami.

Ak je rekonštituovaný roztok ZEPZELCA nariadený infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), nesmú sa používať infúzne hadičky obsahujúce nylonové membránové filtre.

Pokyny na rekonštitúciu

Vstreknite 8 ml (pre silu 4 mg) alebo 4 ml (pre silu 2 mg) vody na injekcie do injekčnej liekovky.

Na vstreknutie správneho množstva vody na injekciu do injekčnej liekovky sa používa striekačka. Injekčnú liekovku pretrepávajte, kým sa prášok úplne nerozpustí. Rekonštituovaný roztok je číry, bezfarebný alebo mierne žltkastý roztok v podstate bez viditeľných častíc.

Tento rekonštituovaný roztok obsahuje 0,5 mg/ml lurbinektedínu, ktorý sa musí ďalej riediť. Je určený len na jednorazové použitie.

Pokyny na riedenie

Požadovaný objem vypočítajte takto:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{plocha povrchu tela (m}^2\text{)} \times \text{individuálna dávka (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Z injekčnej liekovky odoberte príslušné množstvo rekonštituovaného roztoku.

Pri podávaní cez centrálny žilový katéter pridajte rekonštituovaný roztok do infúzneho vaku obsahujúceho aspoň 100 ml riediaceho roztoku (infúzny roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzny roztok glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %)).

Ak centrálny žilový prístup nie je možný a musí sa použiť periférny žilový katéter, pridajte rekonštituovaný roztok do infúzneho vaku obsahujúceho aspoň 250 ml riediaceho roztoku (infúzny roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzny roztok glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %)).

Pred intravenóznym podaním vizuálne skontrolujte, či sa v parenterálnom roztoku nenachádzajú častice. Po príprave sa má infúzia podať okamžite.

Stabilita roztokov počas používania

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania boli preukázané počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Ak rekonštitúcia/riedenie prebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok, liek pripravený na podanie možno uchovávať až 24 hodín pri teplote +2 °C až +8 °C alebo +25 °C.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické lieky.