

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

ZEPZELCA 2 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
ZEPZELCA 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

ZEPZELCA 2 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala praška vsebuje 2 mg lurbinectedina.

ZEPZELCA 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala praška vsebuje 4 mg lurbinectedina.

En ml rekonstituirane raztopine vsebuje 0,5 mg lurbinectedina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

bel do belkast prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ZEPZELCA je v kombinaciji z atezolizumabom indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom (ES-SCLC - extensive-stage small cell lung cancer), pri katerih bolezen ni napredovala po indukcijskem zdravljenju prve linije z atezolizumabom, karboplatinom in etopozidom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom ZEPZELCA morajo začeti in nadzorovati zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek lurbinectedina je 3,2 mg/m² vsakih 21 dni do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti, če ga dajemo v kombinaciji z atezolizumabom.

Pri dajanju lurbinectedina in atezolizumaba na isti danje treba najprej uporabiti atezolizumab (glejte poglavje 5.1).

Za priporočeni intravenski ali subkutani odmerek atezolizumaba ter priporočila glede spremembe odmerka zaradi toksičnosti glejte zadevne informacije o predpisovanju.

Zdravljenje z zdravilom ZEPZELCA je dovoljeno začeti samo, če je absolutno število nevtrofilcev (ANC) vsaj $1,5 \times 10^9/l$ in število trombocitov vsaj $100 \times 10^9/l$.

Nadaljevanje zdravljenja in zakasnjeno zdravljenje

Nadaljnje cikle zdravljenja (tj. 2. cikel ali naslednji) se daje vsakih 21 dni, če bolnik izpolnjuje vsa zgoraj navedena merila za nadaljevanje zdravljenja (glejte tudi preglednico 2 za merila za prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov zdravila ZEPZELCA).

Če bolnik na 1. dan katerega koli cikla po 1. ciklu ne izpolnjuje pogojev za nadaljevanje zdravljenja, se zdravljenje prekine do ustreznega okrevanja, za največ 21 dni po predvidenem datumu zdravljenja. Če po 21-dnevni zakasnitvi ni okrevanja, je treba zdravljenje prekiniti.

Če se atezolizumab prekine zaradi hudega neželenega učinka, povezanega z imunskim sistemom, se lahko zdravljenje nadaljuje s trenutnim odmerkom z lurbinektedinom kot edino učinkovino. Če se imunska toksičnost kljub prekinitvi zdravljenja z atezolizumabom ponovi, je treba zdravljenje z lurbinektedinom prekiniti.

Zdravila pred infundiranjem

Za antiemetično profilakso je treba dati naslednja zdravila pred infundiranjem:

- kortikosteroidi (intravenski deksametazon 8 mg ali enakovredno zdravilo)
- antagonisti serotonina (intravenski ondansetron 8 mg ali enakovredno zdravilo)

Zdravila po infundiranju

Primarno profilakso z granulocitno kolonijo stimulirajočim faktorjem (G-CSF) priporočamo za zmanjšanje tveganja za hudo nevtropenijo/febrilno nevtropenijo.

Po potrebi lahko naknadno zdravljenje vključuje podaljšano dajanje antiemetičnega zdravljenja za 2 dni:

- kortikosteroidi (peroralni deksametazon 4 mg ali enakovredno zdravilo) ali
- antagonisti serotonina (peroralni ondansetron 8 mg ali enakovredno zdravilo) ali
- metoklopramid (intravenski ali peroralni 10 mg ali enakovredno zdravilo vsakih 8 ur)

Prilagoditev odmerka zaradi neželenih učinkov

Priporočena zmanjšanja odmerka zaradi neželenih učinkov so navedena v preglednici 1.

Preglednica 1: Zmanjšanje odmerka zdravila ZEPZELCA zaradi neželenih učinkov

Priporočeni začetni odmerek	1. zmanjšanje odmerka	2. zmanjšanje odmerka	3. zmanjšanje odmerka
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Zaustavitev
1,6 mg/m ² *	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Zaustavitev

*Načrt zmanjšanja odmerka, ki velja za 50-odstotno zmanjšani odmerek (tj. 1,6 mg/m²), uporabljen v primerih zmerne okvare jeter ali sočasne uporabe z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A.

Priporočene spremembe odmerka zaradi neželenih učinkov so predstavljene v preglednici 2.

Preglednica 2: Merila za spremembo odmerka zdravila ZEPZELCA zaradi neželenih učinkov

Neželeni učinek	Resnost ^a	Sprememba odmerka
Nevtropenija ^b (glejte poglavje 4.4)	4. stopnja ALI febrilna nevtropenija katere koli stopnje ALI povezano z okužbo/sepsa katere koli stopnje	- Dajanje zdravila ZEPZELCA začasno prekinite do stopnje ≤ 1 in razrešitve morebitne povezane zvišane telesne temperature/okužbe/sepse. - IN - Nadaljujte zdravljenje z zdravilom ZEPZELCA z zmanjšanim odmerkom^b.
Trombocitopenija (glejte poglavje 4.4)	3. stopnja s krvavitvijo ALI 4. stopnja	- Dajanje zdravila ZEPZELCA začasno prekinite do vrednosti trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$. - IN - Nadaljujte zdravljenje z zdravilom ZEPZELCA z zmanjšanim odmerkom.
Hepatotoksičnost (glejte poglavje 4.4) in drugi neželeni učinki	2. stopnja	- Dajanje zdravila ZEPZELCA začasno prekinite do stopnje ≤ 1 (za AST in ALT do ≤ 3 ULN). - IN - Nadaljujte zdravljenje z zdravilom ZEPZELCA z enakim odmerkom.
	Stopnja ≥ 3	- Dajanje zdravila ZEPZELCA začasno prekinite do stopnje ≤ 1 (za AST in ALT do ≤ 3 ULN). - IN - Nadaljujte zdravljenje z zdravilom ZEPZELCA z zmanjšanim odmerkom.
Rabdomioliza	2. stopnja	- Dajanje zdravila ZEPZELCA začasno prekinite do stopnje ≤ 1. - IN - Nadaljujte zdravljenje z zdravilom ZEPZELCA z enakim odmerkom.
	Stopnja ≥ 3	Trajno ukinite zdravljenje z zdravilom ZEPZELCA.
Nehematološka toksičnost	2. stopnja	- Dajanje zdravila ZEPZELCA začasno prekinite do stopnje ≤ 1. - IN - Nadaljujte zdravljenje z zdravilom ZEPZELCA z enakim odmerkom.
	Stopnja ≥ 3	- Dajanje zdravila ZEPZELCA začasno prekinite do stopnje ≤ 1. - IN - Nadaljujte zdravljenje z zdravilom ZEPZELCA z zmanjšanim odmerkom.
Sindrom tumorske lize	2. stopnja	- Dajanje zdravila ZEPZELCA začasno prekinite do stopnje ≤ 1. - IN - Nadaljujte zdravljenje z zdravilom ZEPZELCA z enakim odmerkom.
	Stopnja ≥ 3	Trajno ukinite zdravljenje z zdravilom ZEPZELCA.

Kateri koli neželeni učinek, zaradi katerega so potrebne pogoste ali dolgotrajne zakasnitve odmerka (> 2 tedna)	-	Odmerek zdravila ZEPZELCA zmanjšajte ali prekinite zdravljenje.
---	---	---

^a Poenotena terminologija neželenih dogodkov nacionalnega instituta za raka (NCI CTCAE - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) različica 5.0.

^b Bolniki z izolirano nevtropenijo 4. stopnje (število nevtrofilcev manj kot 500 celic/mm³) in ki niso prejeli G-CSF kot primarno profilakso, lahko prejmejo profilakso G-CSF, namesto da bi zmanjšali odmerek lurbinektedina.

Prilagoditev odmerka za sočasno uporabo z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A

Sočasni uporabi lurbinektedina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A se je treba izogibati. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba odmerek lurbinektedina zmanjšati za 50 % odobrenega odmerka (glejte poglavje 4.5). V primeru neželenih učinkov z zmanjšanim začetnim odmerkom sta dovoljeni do dve naknadni zmanjšanja odmerka za 20 % (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2).

Posebna populacija

Starejši

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago (CrCl 60–89 ml/min) ali zmerno (CrCl 30–59 ml/min) okvaro ledvic se prilagajanje odmerka ne priporoča.

Lurbinektedin ni bil ocenjen pri zadostnem številu bolnikov s hudo ledvično okvaro (CrCl < 30 ml/min) ali končno ledvično odpovedjo, zato tveganja ni mogoče oceniti in se ga tem bolnikom ne sme dajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Zdravljenje z lurbinektedinom se zaradi omejenih kliničnih izkušenj ne priporoča pri bolnikih s povišano vrednostjo AST ali ALT (AST ali ALT > 3 $\times$ ULN).

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (skupni bilirubin $\leq$ ULN in AST > ULN ali skupni bilirubin od 1 do $\leq 1,5 \times$ ULN in katera koli vrednost AST) se prilagajanje odmerka ne priporoča.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (skupni bilirubin > 1,5 do $\leq 3 \times$ ULN in katera koli vrednost AST) je priporočen odmerek zdravila ZEPZELCA 1,6 mg/m² s 60-minutno intravensko infuzijo vsakih 21 dni do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti (glejte poglavje 5.2). Bolnike z zmerno okvaro jeter je treba spremljati glede povečanih neželenih učinkov. V primeru neželenih učinkov z zmanjšanim začetnim odmerkom sta dovoljeni do dve naknadni zmanjšanja odmerka za 20 % (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2).

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (skupni bilirubin > 3 $\times$ ULN) se je treba uporabi zdravila ZEPZELCA izogibati. Če se dajanju zdravila ZEPZELCA ni mogoče izogniti, je priporočen odmerek 1,6 mg/m² s 60-minutno intravensko infuzijo vsakih 21 dni do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti (glejte poglavje 5.2). Bolnike s hudo okvaro jeter je treba spremljati glede povečanih neželenih učinkov. V primeru neželenih učinkov z zmanjšanim začetnim odmerkom sta dovoljeni do dve naknadni zmanjšanja odmerka za 20 % (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo ZEPZELCA ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje SCLC.

Način uporabe

Zdravilo ZEPZELCA je namenjeno samo intravenski uporabi. Zdravilo je treba dajati z intravensko infuzijo v obdobju ene ure.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo ZEPZELCA je treba pred dajanjem rekonstituirati in nato nadalje razredčiti.

Za zmanjšanje tveganja ekstrapazacije (glejte poglavje 4.4) in tromboflebitisa je treba razmisliti o uporabi centralnega venskega katetra, zlasti pri bolnikih z omejenim venskim dostopom.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mielosupresija

Zdravilo ZEPZELCA lahko povzroči hudo in življenjsko nevarno mielosupresijo, vključno s febrilno nevtropenijo in sepsa.

Zdravila ZEPZELCA se ne sme dajati bolnikom z izhodiščnim številom nevtrofilcev, manjšim od $1,5 \times 10^9/l$, in številom trombocitov, manjšim od $100 \times 10^9/l$.

Celotno krvno sliko, vključno z diferencialnim številom belih krvnih celic in številom trombocitov, je treba spremljati ob izhodišču in pred vsakim ciklom. Morda bodo potrebne spremembe odmerka (glejte preglednico 2 v poglavju 4.2).

V primeru števila nevtrofilcev, manjšega od $500/mm^3$, ali katere koli vrednosti, manjše od spodnje meje normalne vrednosti, ki je povezana z okužbo/sepsa, je priporočljiva uporaba G-CSF.

Hepatotoksičnost

Pri zdravilu ZEPZELCA so poročali o povečanju vrednosti ALT in AST (glejte poglavje 4.8).

Jetrne teste, vključno z vrednostmi ALT, AST in bilirubina, je treba spremljati pred uvedbo zdravila ZEPZELCA in periodično med zdravljenjem, kot je klinično indicirano. Morda bodo potrebne spremembe odmerka (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2).

Ekstrapazacija, ki povzroči nekrozo tkiva

Lahko pride do ekstrapazacije zdravila ZEPZELCA, ki povzroči poškodbo kože in mehkega tkiva, vključno z nekrozo, ki zahteva kirurško odstranitev poškodovanega tkiva (glejte poglavje 4.8).

Za zmanjšanje tveganja ekstrapazacije je treba razmisliti o uporabi centralnega venskega katetra, zlasti pri bolnikih z omejenim venskim dostopom. Bolnike je treba med infundiranjem zdravila ZEPZELCA spremljati glede znakov in simptomov ekstrapazacije.

Če pride do ekstrapazacije, je treba infundiranje takoj prekiniti, infuzijski kateter odstraniti, bolnika pa spremljati glede znakov in simptomov nekroze tkiva. Čas do pojava nekroze po ekstrapazaciji se lahko razlikuje. Zagotoviti je treba podporno oskrbo in se posvetovati z ustreznim zdravnikom, kot je

potrebno za obvladovanje znakov in simptomov ekstrapazacije. Naslednje infuzije je treba dajati na mesto, ki ni bilo prizadeto zaradi ekstrapazacije.

Rabdomioliza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ZEPZELCA, so poročali o rabdomiolizi (glejte poglavje 4.8).

Kreatin fosfokinazo je treba spremljati pred uvedbo zdravila ZEPZELCA in periodično med zdravljenjem, kot je klinično indicirano.

Če pride do rabdomiolize, je treba takoj določiti podporne ukrepe, kot so parenteralna hidracija, alkalinizacija urina in dializa, kot je indicirano. Glede na resnost je treba zdravljenje z zdravilom ZEPZELCA zakasnit ali zmanjšati odmerek [glejte preglednico 2 v poglavju 4.2].

Previdnost je potrebna, če se zdravila z znano povezavo z rabdomiolizo (npr. statini) dajejo sočasno z lurbinektedinom, saj se lahko tveganje za rabdomiolizo poveča.

Sindrom tumorske lize (STL)

Pri zdravljenju z zdravilom ZEPZELCA so poročali o sindromu tumorske lize (STL), ki je lahko smrten. Zdravstvenim delavcem svetujemo, da pozorno spremljajo bolnike glede STL, zlasti tiste z visoko tumorsko obremenitvijo. Ključni previdnostni ukrepi vključujejo preprečevanje dehidracije in obvladovanje neravnovesij elektrolitov. Če se razvije STL, je potrebno takojšnje zdravljenje, razmisliti pa je treba o morebitni začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A

Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Toksičnost za plod in zarodek

Lurbinektedin lahko povzroči poškodbe ploda, če ga dajemo nosečnici. Pri ženskah v rodni dobi se pred začetkom zdravljenja priporoča test nosečnosti.

Bolnica v rodni dobi mora med zdravljenjem in 7 mesecev po zadnjem odmerku uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo.

Bolniki moškega spola s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem in 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljati kondom. Partnerke v rodni dobi morajo za isto obdobje uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Previdnostni ukrepi za posamezne bolezni – SCLC

Bolniki s statusom zmogljivosti po ECOG ≥ 2 , metastazami v centralnem živčnem sistemu (CŽS), anamnezo avtoimunske bolezni ali tisti, ki so v 1 tednu pred vključitvijo prejeli sistemsko imunosupresivna zdravila, so bili izključeni iz ključne študije pri SCLC (glejte poglavje 5.1). Če podatkov ni, je treba lurbinektedin v kombinaciji z atezolizumabom pri teh populacijah uporabljati previdno po skrbnem upoštevanju možne koristi/tveganja za posameznega bolnika.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A na lurbinektedin

V namenski študiji medsebojnega delovanja zdravila (n = 8) z itrakonazolom, močnim zaviralcem CYP3A4, se je sistemsko izpostavljenost skupnemu lurbinektedinu povečala za približno 2,7-krat

(AUC_{0-∞}), skupni očistek v plazmi pa se je zmanjšal za 63 %, ko so udeleženci sočasno prejeli itraconazol (skupni dnevni odmerek 200 mg v 12 dneh, 4 dni pred do 8 dni po dajanju lurbinektedina).

Sočasni uporabi zdravila ZEPZELCA z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A se je treba izogibati. Če se sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A (npr. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, boceprevir, telaprevir) ali zmernih zaviralcev CYP3A (npr. aprepitant, ciprofloksacin, eritromicin, ciklosporin, flukonazol, diltiazem, verapamil) ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila ZEPZELCA zmanjšati za 50 % odobrenega odmerka (glejte poglavje 4.2). V primeru neželenih učinkov z zmanjšanim začetnim odmerkom sta dovoljeni do dve naknadni zmanjšani odmerka za 20 % (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2).

Učinek močnih induktorjev CYP3A na lurbinektedin

V namenski študiji medsebojnega delovanja zdravil (n = 8) z bosentanom, zmernim induktorjem CYP3A4, se je sistemska izpostavljenost celotnemu lurbinektedinu zmanjšala za približno 20 % (AUC_{0-∞}), skupni očistek v plazmi pa se je povečal za 25 %, ko so udeleženci sočasno prejeli bosentan (125 mg dvakrat na dan v 5 dneh). Obseg teh sprememb nima klinično pomembnega učinka sočasne uporabe zmernih induktorjev CYP3A4 (npr. bosentan, cenobamat, dabrafenib, efavirenz, etravirin, lorlatinib, peksidartinib, fenobarbital, primidon, sotorasib) na izpostavljenost lurbinektedinu, zato prilagoditev odmerka ni potrebna.

Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*) z zdravilom ZEPZELCA se je treba izogibati. Razmislite o alternativnih zdravilih z manjšo indukcijo CYP3A (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri moških in ženskah

Pri ženskah v rodni dobi se pred začetkom zdravljenja z lurbinektedinom priporoča test nosečnosti.

Bolnice v rodni dobi morajo med zdravljenjem in 7 mesecev po zadnjem odmerku uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo.

Bolniki moškega spola s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem in 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljati kondom. Partnerke v rodni dobi morajo za isto obdobje uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Nosečnost

Podatkov o uporabi lurbinektedina pri nosečnicah ni oziroma jih je malo.

Študije na živalih so pokazale zelo škodljiv vpliv na razvoj zarodka in ploda (glejte poglavje 5.3).

Lurbinektedin se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z lurbinektedinom.

Nosečnice ali ženske v rodni dobi, ki niso noseče, je treba opozoriti na morebitno tveganje za plod. Če se zdravilo ZEPZELCA uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med prejemanjem zdravila ZEPZELCA zanosi, je treba bolnico seznaniti z morebitnim tveganjem za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se lurbinektedin/presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti.

Lurbinektedin je med dojenjem kontraindiciran.

Plodnost

Čeprav namenske študije za oceno plodnosti z lurbinektedinom niso bile izvedene in v študijah toksičnosti niso bili opaženi jasni znaki toksičnosti za reproduktivne organe, je verjetno, da bo spojina zaradi svoje narave (citotoksičnost in mutagenost) vplivala na sposobnost razmnoževanja.

Pred zdravljenjem se je treba posvetovati glede shranjevanja jajčec ali sperme, saj obstaja možnost nepovratne neplodnosti zaradi terapije z lurbinektedinom. Genetsko svetovanje je priporočljivo tudi za bolnike, ki želijo po zdravljenju imeti otroke.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo ZEPZELCA ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom, ki se soočajo z utrujenostjo, omotico, vrtoglavico in slabostjo, je treba svetovati, naj ne vozijo in upravljajo strojev, dokler simptomi ne minejo (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bili navzea (37,6 %), utrujenost* (34,3 %), anemija (33,9 %), trombocitopenija (27,7 %) in nevtropenija (25,2 %).

Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3/4 so bili nevtropenija (12,4 %), trombocitopenija (11,2 %), anemija (9,5 %) in utrujenost* (5,0 %).

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 34,3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo ZEPZELCA z atezolizumabom. Najpogostejši resni neželeni učinki so bili trombocitopenija (2,9 %), pljučnica (3,7 %), okužba dihal (2,5 %) in dispneja (2,1 %). Smrtni neželeni učinki so se pojavili pri 5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo ZEPZELCA z atezolizumabom, v večini primerov zaradi pljučnice in drugih okužb pljuč.

Zdravljenje z zdravilom ZEPZELCA je bilo trajno prekinjeno zaradi neželenih učinkov pri 5,8 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo ZEPZELCA v kombinaciji z atezolizumabom. Najpogostejši neželeni učinek, zaradi katerega je bilo treba zdravljenje z zdravilom ZEPZELCA trajno prekiniti, je bila nevtropenija (1,7 %).

Neželeni učinki, ki so povzročili prekinitev zdravljenja z zdravilom ZEPZELCA pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZEPZELCA z atezolizumabom, so se pojavili pri 28,9 % bolnikov; najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prekinitev, so bili nevtropenija (5,4 %), anemija (5,0 %), utrujenost* (4,6 %) in trombocitopenija (3,3 %).

Do zmanjšanja odmerka zdravila ZEPZELCA zaradi neželenega učinka pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZEPZELCA z atezolizumabom, je prišlo pri 16,1 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih je bilo potrebno zmanjšanje odmerka pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZEPZELCA z atezolizumabom, so vključevali trombocitopenijo (4,1 %), utrujenost* (3,3 %), navzeo (2,1 %) in bruhanje (2,1 %).

* Za združene prednostne izraze glejte opombo v preglednici 3.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, o katerih so poročali v klinični študiji IMforte, so navedeni v preglednici 3 po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti.

Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na pogostnosti neželenih učinkov iz katerega koli razloga, ki so bile ugotovljene pri 242 bolnikih, ki so bili izpostavljeni lurbinektedinu v kombinaciji z atezolizumabom, z mediano trajanja zdravljenja 4,4 meseca v klinični študiji IMforte (za informacije o glavnih značilnostih udeležencev v tej klinični študiji glejte poglavje 5.1). O dodatnih neželenih učinkih so poročali po začetku trženja.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni v vrstnem redu zmanjševanja resnosti.

Preglednica 3. Neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ZEPZELCA v kombinaciji z atezolizumabom

Kategorija pogostnosti (katere koli stopnje)	Neželeni učinki po organskih sistemih	Katere koli stopnje (%)	Stopnja ≥ 3 (%)
Infekcijske in parazitske bolezni			
Pogosti	pljučnica	5,4	3,3
	okužba sečil ^a	5,4	0,4
	okužba	3,3	1,2
	okužba kože ^b	2,1	0,4
Občasni	sepsa	0,4	0,4
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
Zelo pogosti	anemija	33,9	9,5
	trombocitopenija	27,7	11,2
	nevtropenija	25,2	12,4
	levkopenija	12,4	2,9
Pogosti	limfopenija	5,4	2,1
	febrilna nevtropenija	1,7	1,7
Občasni	pancitopenija	0,4	0,4
Bolezni endokrinega sistema			
Pogosti	hipotiroidizem	7,9	0
Presnovne in prehranske motnje			
Zelo pogosti	zmanjšan apetit	18,2	0,8
Pogosti	hipomagneziemija	5,4	0,4
	hipokalcidemija	4,5	0,8
Zelo redki	sindrom tumorske lize ^c	neznana pogostnost	-
Bolezni živčevja			
Pogosti	periferna nevropatija ^d	8,3	0,8
	glavobol	6,6	0
	disgevizija	2,9	0
Žilne bolezni			
Pogosti	flebitis	7,0	0
	tromboflebitis	4,5	0,4
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
Zelo pogosti	dispneja	10,7	2,5
Pogosti	kašelj	9,9	0
	pnevmonitis	4,5	0,8
	produktivni kašelj	4,1	0
Bolezni prebavil			
Zelo pogosti	navzea	37,6	2,9
	driska	15,7	0,4
	bruhanje	14,9	0,8
	zaprtje	12,8	0

Kategorija pogostnosti (katere koli stopnje)	Neželeni učinki po organskih sistemih	Katere koli stopnje (%)	Stopnja ≥ 3 (%)
Pogosti	bolečina v trebuh ^e	9,9	0,4
	dispepsija	4,5	0
	stomatitis	2,5	0
Bolezni kože in podkožja			
Pogosti	pruritus	7,9	0,4
	izpuščaj	5,8	0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
Zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina ^f	15,7	0,8
Pogosti	artralgija	8,3	1,2
Redki	rabdomioliza ^c	neznana pogostnost	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
Zelo pogosti	utrujenost ^g	34,3	5,0
Pogosti	edem ^h	6,2	0,4
	pireksija	5,4	0
	periferno otekanje	4,5	0,4
	ekstravazacija ⁱ	3,3	0
	vnetje sluznice	2,5	0
Preiskave			
Pogosti	povečana vrednost transaminaze ^j	9,1	2,9
	povečana vrednost kreatinina v krvi	5,4	0
	povečana vrednost gama-glutamiltransferaze	3,3	0,8
	povečana vrednost kreatina fosfokinaze v krvi	2,1	0,4
	zmanjšanje telesne mase	3,3	0

^a vključno z okužbo sečil, cistitisom
^b vključno z okužbo kože, celulitisom
^c neznana pogostnost (ni mogoče ugotoviti iz razpoložljivih podatkov), poročano v obdobju trženja (informacije o stopnji niso na voljo)
^d vključno s hipoestezijo, periferno nevropatijo, parestezijo, periferno senzorično nevropatijo
^e vključno z neugodjem v trebuhu, abdominalno distenzijo, bolečinami v trebuhu, bolečinami v zgornjem delu trebuha
^f vključno z bolečinami v hrbtu, mišično-skeletnimi bolečinami v prsih, mišično-skeletnimi bolečinami, mialgijo, bolečino v vratu, bolečino v okončinah
^g vključno z astenijo, utrujenostjo
^h vključno z edemom, perifernim edemom
ⁱ v nekaj primerih so poročali o nekrozi tkiva
^j vključno s povečano vrednostjo alanin aminotransferaze, povečano vrednostjo aspartat aminotransferaze, povečano vrednostjo transaminaze

Opis izbranega neželenega učinka

Nevtropenija

V študiji IMforte se je pri 25,2 % bolnikov pojavila nevtropenija (vse stopnje), pri 12,4 % nevtropenija 3./4. stopnje in pri 1,7 % febrilna nevtropenija ter pri 0,4 % sepsa. Mediana časa do prvega pojava nevtropenije* (vse stopnje) je bila 10 (razpon: 7–29) dni. Mediana trajanja je bila 11 (razpon: 1–196) dni. Nevtropenija* je povzročila zmanjšanje odmerka ali prekinitev pri 1,7 % oziroma 5,4 % bolnikov. Zdravljenje je bilo trajno prekinjeno pri 1,7 % bolnikov.

Hepatotoksičnost

V študiji IMforte so poročali o povečanju vrednosti ALT pri 6,6 % bolnikov (2,5 % $\geq$ 3. stopnje), medtem ko so o povečanju AST poročali pri 7,0 % bolnikov (1,2 % $\geq$ 3. stopnje). Mediana časa do prvega pojava povečanja vrednosti ALT (vse stopnje) je bila 7 (razpon: 3–22) dni. Mediana trajanja je bila 17 (razpon: 7–21) dni. Povečanje vrednosti ALT je povzročilo zmanjšanje odmerka ali prekinitev pri 0,4 % bolnikov. Mediana časa do prvega pojava povečanja vrednosti AST (vse stopnje) je bila 4 (razpon: 3–8) dni. Mediana trajanja je bila 9 (razpon: 6–21) dni. Povečana vrednost AST je pri 0,8 % bolnikov povzročila zmanjšanje odmerka.

Rabdomioliza

V obdobju trženja zdravila ZEPZELCA so poročali o primerih rabdomiolize. O smrtnih primerih niso poročali.

Ekstravazacija

Pri uporabi zdravila ZEPZELCA v obdobju trženja so občasno poročali o primerih ekstravazacije z lokalnim draženjem. V nekaterih primerih so poročali o nekrozi tkiva, ki ga je bilo treba odstraniti.

Sindrom tumorske lize

V obdobju trženja zdravila ZEPZELCA so poročali o primerih sindroma tumorske lize.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri sumu na preveliko odmerjanje je treba bolnika pozorno spremljati glede mielosupresije in jetrnih encimov ter uvesti ustrezne podporne ukrepe.

Ni znanega protistrupa za prekomerno odmerjanje lurbinectedina.

Ker se lurbinectedin v veliki meri veže na plazemske proteine (99 %) in je njegovo izločanje skozi ledvice zanemarljivo, ni pričakovati, da bi hemodializa pospešila izločanje lurbinectedina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX69

Mehanizem delovanja

Lurbinectedin zavira onkogeni transkripcijski proces prek (i) vezave na sekvence DNA, bogate s CG, ki se nahajajo v promotorjih genov, ki kodirajo beljakovine; (ii) izločanja onkogenih transkripcijskih faktorjev iz njihovih vezavnih mest; in (iii) zaustavitve podaljševanja RNA polimeraze II in njene specifične razgradnje s pomočjo mehanizma ubikvitin/proteasom, pri čemer vsi ti procesi vodijo do poznejše zaustavitve celičnega cikla in apoptoze tumorskih celic.

Lurbinectedin zavira izražanje vnetnih genov in genov, povezanih z giblјivostjo, pri netoksičnih nanomolarnih koncentracijah *in vitro*, hkrati pa zavira migracijo in adhezijo celic. Pri višjih

koncentracijah povzroči apoptozo monocitov in makrofagov z aktivacijo kaspaze-8. In vivo (mišji modeli) odmerki s protitumorskim učinkom (0,18–0,20 mg/kg) zavirajo rast tumorja ter zmanjšajo specifične populacije imunskih celic in vaskularnost tumorja.

Farmakodinamični učinki

Elektrofiziologija srca

Potencial lurbinektedina za podaljšanje QTc so ocenili pri 39 bolnikih z napredovalim rakom. Pri odmerku lurbinektedina 3,2 mg/m² vsakih 21 dni niso bili ugotovljeni večji učinki (> 10 ms) na interval QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

Obsežna stopnja drobnoceličnega raka pljuč

Učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom ZEPZELCA v kombinaciji z atezolizumabom so preučevali pri 483 bolnikih s prvo linijo ES-SCLC v randomizirani, multicentrični odprti študiji IMforte. Udeleženci so bili primerni za randomizacijo, če so dosegli CR, PR ali SD po merilih RECIST v1.1 na podlagi radiografske ocene v 28 dneh pred randomizacijo po zaključku 4 ciklov indukcijskega zdravljenja z atezolizumabom, karboplatinom in etopozidom ter če so imeli status zmogljivosti po ECOG 0 ali 1. Primerni bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 za prejemanje vzdrževalnega zdravljenja bodisi z lurbinektedinom in atezolizumabom bodisi samo z atezolizumabom. Če ni bilo kontraindicirano, je bila primarna profilaksa z G-CSF dana bolnikom, ki so bili dodeljeni v skupino za prejemanje lurbinektedina z atezolizumabom. Iz študije so bili izključeni bolniki z metastazami v centralnem živčnem sistemu, z avtoimunsko boleznijo v anamnezi oziroma pri jemanju sistemskih imunosupresivnih zdravil v tednu pred vključitvijo v študijo. Randomizacija je bila stratificirana glede na status zmogljivosti ECOG (0 v primerjavi z 1), laktatno dehidrogenazo (LDH) ($\leq$ ULN v primerjavi z $>$ ULN), prisotnostjo jetrnih metastaz ob vključitvi (da v primerjavi z ne) in predhodnim prejemom profilaktičnega lobanjskega obsevanja (da v primerjavi z ne).

Bolniki so bili randomizirani v eno od naslednjih dveh skupin zdravljenja:

- Zdravilo ZEPZELCA 3,2 mg/m² intravensko z atezolizumabom 1200 mg intravensko enkrat na 3 tedne do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti ali
- atezolizumab 1200 mg intravensko enkrat na 3 tedne do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Primarni opazovani dogodki učinkovitosti so bili celokupno preživetje (OS - overall survival) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival), ocenjeno s strani neodvisne revizijske službe (IRF - Independent Review Facility) v skladu z merili za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1 v randomizirani populaciji (glejte preglednico 5).

Skupno je bilo randomiziranih 483 bolnikov: 242 v skupino z zdravilom ZEPZELCA z atezolizumabom in 241 v skupino z atezolizumabom. Mediana starosti je bila 66 let (razpon od 35 do 85 let, pri čemer je bilo 13 % $\geq$ 75 let). Večina bolnikov je bilo belcev (81,6 %); 12,8 % je bilo Azijcev, 6,6 % je bilo Latinoameričanov in $<$ 1 % je bilo črncev ali Afroameričanov. Večina bolnikov je bila moških (62,5 %) in 97,5 % je bilo kadilcev ali bivših kadilcev. Izhodiščno stanje učinkovitosti ECOG je bilo 0 (42,9 %) ali 1 (57,1 %).

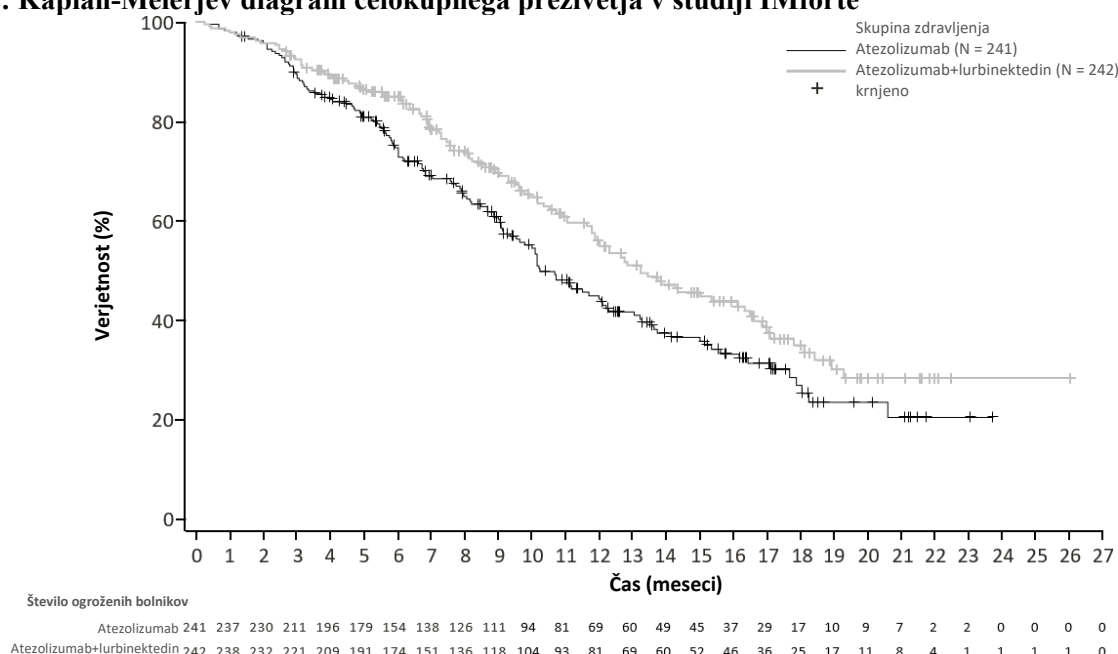
Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 5 ter slikah 1 in 2.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti iz študije IMforte

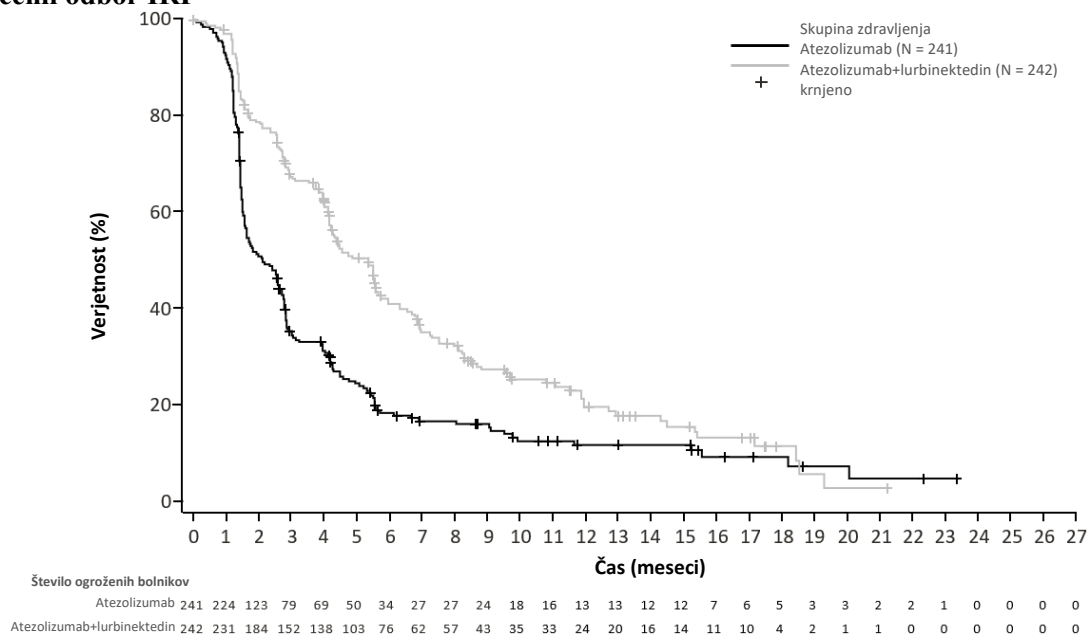
	lurbinektedin z atezolizumabom N = 242	atezolizumab N = 241
Celokupno preživetje¹		
Smrt (%)	113 (46,7 %)	136 (56,4 %)

Mediana, meseci (95-odstotni IZ)	13,2 (11,9; 16,4)	10,6 (9,5; 12,2)
Razmerje ogroženosti ² (95-odstotni IZ)	0,73 (0,57; 0,95)	
p-vrednost ^{3, 6}	0,0174	
Preživetje brez napredovanja^{1, 4, 5}		
Število dogodkov (%)	174 (71,9 %)	202 (83,8 %)
Mediana, meseci (95-odstotni IZ)	5,4 (4,2; 5,8)	2,1 (1,6; 2,7)
Razmerje ogroženosti ² (95-odstotni IZ)	0,54 (0,43; 0,67)	
p-vrednost ^{3, 7}	< 0,0001	
Presečni datum zbiranja podatkov: 29. julij 2024		
¹ Izmerjeno od časa randomizacije		
² Stratificirano s stanjem zmogljivosti po ECOG, ravno LDH, prisotnostjo jetrnih metastaz in predhodnim prejemanjem profilaktičnega lobanjskega obsevanja		
³ Na podlagi stratificiranega testa log-rank		
⁴ Kot je ugotovil odbor IRF		
⁵ V skladu z RECIST v1.1		
⁶ V primerjavi z dodeljeno alfa 0,0313 (dvostransko) za to vmesno analizo OS.		
⁷ V primerjavi z dodeljeno alfa 0,001 (dvostransko) za to končno analizo PFS.		
IZ = interval zaupanja		

Slika 1: Kaplan-Meierjev diagram celokupnega preživetja v študiji IMforte



Slika 2: Kaplan-Meierjev diagram preživetja brez napredovanja bolezni v študiji IMforte, kot ga je ocenil odbor IRF



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ZEPZELCA za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje SCLC (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po odmerku 3,2 mg/m² lurbinectedina, danega v obliki 1-urne intravenske infuzije, je bilo geometrijsko povprečje skupne plazemske vrednosti C_{max} in AUC_∞ 107 µg/l oz. 551 µg*h/l. Pri ponavljajočih se odmerkih vsakih 21 dni kopičenja lurbinectedina v plazmi ni bilo opaziti.

Porazdelitev

Običajni volumen porazdelitve lurbinectedina v stanju dinamičnega ravnovesja je 504 l. V približno 99 % se veže na plazemske beljakovine, tako na albumin kot na α-1-kislinski glikoprotein, s predvidenim razmerjem porazdelitve med krvjo in plazmo 0,68.

Biotransformacija

Študije in vitro

Študije *in vitro* z mikrosomi in supersomi človeških jeter kažejo, da je CYP3A4 glavni encim CYP, odgovoren za jetrno presnovo lurbinectedina.

Encimi citokroma P450 (CYP): Lurbinectedin ni zaviralec CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4. Lurbinectedin ni induktor CYP1A2 ali CYP3A4.

Možnost uporabe lurbinectedina za indukcijo CYP2B6 ni znana.

Transportni sistemi: Lurbinectedin je substrat MDR1 (P-gp), vendar ni substrat OATB1P1, OATP1B3, OCT1 ali MATE1. Lurbinectedin je *in vitro* pokazal zaviralni potencial za MDR1, OATP1B1, OATP1B3 in OCT1, vendar pa ti izsledki niso bili klinično relevantni. Lurbinectedin ni zaviralec BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 ali OCT2.

Izločanje

Končni razpolovni čas lurbinektedina je 51 ur. Skupni plazemski očistek lurbinektedina je 11 l/h.

Glavna pot izločanja radioaktivno označenega lurbinektedina je bila z blatom (89 % odmerka), pri čemer so v blatu opazili le sledove nespremenjenega lurbinektedina (< 0,2 % odmerka). Izločanje z urinom je bila manj pomembna pot (6 % odmerka), predvsem kot nespremenjena spojina (1 % odmerka) in en presnovek (do 1 % odmerka).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika lurbinektedina je linearna v razponu odmerkov od 0,02 do 6,9 mg/m².

Posebne populacije

Populacijske farmakokinetične analize so pokazale, da teža (razpon: 39–154 kg), starost (razpon: 18–85 let) in spol nimajo klinično pomembnega vpliva na sistemsko izpostavljenost lurbinektedinu.

Okvara jeter

Izvedena je bila namenska študija za oceno vpliva različnih stopenj okvare jeter na lurbinektedin pri bolnikih z napredovalimi solidnimi tumorji. Bolniki so bili razvrščeni v skladu z razvrstitvijo delovne skupine za disfunkcijo organov Nacionalnega inštituta za raka (NCI-ODWG - National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group) kot bolniki z normalnim delovanjem jeter ali blago (skupni bilirubin $\leq$ ULN in AST > ULN ali skupni bilirubin > 1 do $\leq 1,5 \times$ ULN in AST = kateri koli), zmerno (skupni bilirubin > 1,5 do $\leq 3 \times$ ULN in AST = kateri koli) ali resno (skupni bilirubin > 3 $\times$ ULN) okvaro jeter. Bolniki z normalnim delovanjem jeter in blago okvaro jeter so prejeli 3,2 mg/m² lurbinektedina, bolniki z zmerno in hudo okvaro jeter pa 1,6 mg/m² lurbinektedina. Med kohortami niso opazili statistično pomembnih razlik glede farmakokinetike skupnega lurbinektedina. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razmerje: 5,95, 90-odstotni IZ: 2,54–13,98) in zmerno okvaro jeter (razmerje: 8,65, 90-odstotni IZ: 3,94–19,01) so opazili statistično značilno večje razmerje M1 AUC presnovka/izhodne učinkovine (MPR), z normalizacijo za odmere, v primerjavi z bolniki z blago jetrno okvaro. Pri M4 MPR glede na skupine okvare jeter niso opazili statistično značilnih razlik.

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri 125 bolnikih z blago jetrno okvaro, ki so prejeli 3,2 mg/m² lurbinektidina vsakih 21 dni, niso opazili očitne farmakokinetične razlike v primerjavi s 625 bolniki z normalnim delovanjem jeter.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli nobenih namenskih študij z lurbinektedinom. Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz pri 165 bolnikih z blago okvaro ledvic (CrCl 60–89 ml/min), 73 bolnikih z zmerno okvaro ledvic (CrCl 30–59 ml/min) in pri enem bolniku s hudo okvaro ledvic (CrCl 26 ml/min), ki so prejeli lurbinektedin 3,2 mg/m² vsakih 21 dni, v primerjavi s 166 bolniki z normalnim delovanjem ledvic niso opazili očitne farmakokinetične razlike. Farmakokinetične značilnosti lurbinektedina pri bolnikih s CrCl < 30 ml/min ali bolnikih na dializi niso znane.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikologija

Glavni cilj toksičnosti, ugotovljen pri nekliničnih vrstah (podgane, psi in nečloveški primati), je bil opredeljen s hudo, reverzibilno in nekumulativno atrofijo kostnega mozga, ki je bila povezana z odmerka odvisno levkopenijo ter tudi s trombocitopenijo in anemijo. Poleg tega so pri živalih, zdravljenih z lurbinektednom, opazili jetrne nepravilnosti (več temnih območij ali povečana jetra, povečane vrednosti jetrnih markerjev, poškodbe žolčnega voda z nekrozo in/ali edemom ter hepatocelularno degeneracijo/apoptozo in periportalno hepatocitno hipertrofijo). Dodatne ugotovitve so se nanašale na prebavila (atrofija sluznice), ledvice (kortikalna tubularna degeneracija in vakuolizacija), srce (fokalna, blaga do zmerna miokardna degeneracija in/ali nekroza) in mesto injiciranja (perivaskularne/vaskularne vnetne reakcije). Pri večini teh sprememb so po prenehanju odmerjanja opazili popolno okrevanje.

Genotoksičnost

Pozitivni rezultati genotoksičnosti so bili pridobljeni *in vitro* v celičnih linijah sesalcev, pri katerih so pri vseh testiranih koncentracijah (razpon od 48 do 0,188 ng/ml) opazili toksičnost, povezano z odmerkom. Pozitivne ugotovitve genotoksičnosti se pričakujejo pri lurbinektedinu kot zdravilu z delovanjem na novotvorbe, ki vpliva na DNK (glejte poglavje 4.6).

Kancerogeni potencial

Testiranja kancerogenosti lurbinektedina niso izvedli.

Razmnoževanje in razvoj

Lurbinektedin je pri enkratnem odmerku na ravni MTD 0,6 mg/m², ki je bil dan 10. dan po koitusu, povzročil toksičnost pri materi in hudo toksičnost za zarodek, kar je povzročilo 100-odstotno smrtnost zarodka (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
mlečna kislina
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

ZEPZELCA 2 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

18 mesecev

ZEPZELCA 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

5 let

Rekonstituirana in razredčena raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana 24 ur pri 2 °C do 8 °C ali 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za dovoljeni čas shranjevanja za uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik in običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če je rekonstitucija/redčenje potekalo v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih. Če je rekonstitucija/redčenje potekala v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih, lahko pripravljeno zdravilo shranjujete do 24 ur pri temperaturi od +2 °C do +8 °C ali +25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

ZEPZELCA 2 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

20-mililitrska viala (prozorno steklo tipa 1) z zamaškom (butilna guma) in belim tesnilom (aluminij), ki vsebuje 2 mg lurbinektedina.

Velikost pakiranja je 1 viala.

ZEPZELCA 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

30-mililitrska viala (prozorno steklo tipa 1) z zamaškom (butilna guma) in modrim tesnilom (aluminij), ki vsebuje 4 mg lurbinektedina.

Velikost pakiranja je 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Upoštevati je treba ustrezne postopke za pravilno ravnanje s citotoksičnimi zdravili in njihovo odstranjevanje. Usposobiti se morate o pravih tehnikah za rekonstitucijo in razredčenje zdravila ZEPZELCA, med rekonstitucijo in razredčenjem pa morate nositi zaščitna oblačila, vključno z masko, očali in rokavicami. Ob nenamernem stiku s kožo, očmi ali sluznico je treba takoj ukrepati z izpiranjem z obilno količino vode. Če ste noseči, ne smete delati s tem zdravilom.

Raztopino za infundiranje pripravite z uporabo aseptične tehnike, kot sledi:

- V vialo vbrizgajte 8 ml (za jakost 4 mg) ali 4 ml (za jakost 2 mg) vode za injiciranje, da dobite raztopino, ki vsebuje 0,5 mg/ml lurbinektedina. Vialo pretresite, da se vsebina povsem raztopi. Rekonstituirana raztopina je bistra, brezbarvna ali rahlo rumenkasta raztopina, v bistvu brez vidnih delcev. Vizualno preglejte raztopino glede prisotnosti delcev in spremembe barve.
- Zahtevano količino rekonstituirane raztopine izračunajte na naslednji način:
$$\text{volumen (ml)} = \frac{\text{površina telesa (m}^2\text{)} \times \text{individualni odmerek (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$
- Za dajanje skozi centralno vensko linijo vzemite ustrezno količino rekonstituirane raztopine iz viala in jo dodajte infuzijskemu vsebniku, ki vsebuje vsaj 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) za infundiranje.
- Za dajanje skozi periferno vensko linijo vzemite ustrezno količino rekonstituirane raztopine iz viala in jo dodajte infuzijskemu vsebniku, ki vsebuje vsaj 250 ml razredčene raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) za infundiranje.

Naslednji materiali so združljivi z razredčeno raztopino zdravila ZEPZELCA:

- Poliolefinski vsebniki (polietilen, polipropilen in kombinacije).

- PVC (ki ne vsebuje DEHP), poliuretanski in poliolefini infuzijski kompleti (polietilen, polipropilen in polibutadien).
- Linijski filtri iz polietar sulfona z velikostjo por 0,22 mikrona.
- Implantabilni sistemi za venozni dostop s titanovimi in plastičnimi smolnimi priključki ter poliuretanskimi ali silikonskimi intravenskimi katetri.

Zdravilo ZEPZELCA lahko dajete z vgrajenim filtrom ali brez njega.

Infuzijskih linij z najlonskimi membranskimi filtri ne smete uporabljati, če rekonstituirano raztopino zdravila ZEPZELCA razredčite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje.

Lurbinektedin je citotoksično zdravilo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (EŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONASTA ŠKATLA ZEPZELCA 2 mg****1. IME ZDRAVILA**

ZEPZELCA 2 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
lurbinektedin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška vsebuje 2 mg lurbinektedina.
En ml rekonstituirane raztopine vsebuje 0,5 mg lurbinektedina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: saharozo, mlečno kislino in natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in nadaljnjem redčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: ravajte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranih in razredčenih raztopin glejte navodilo za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2032/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA ZEPZELCA 2 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ZEPZELCA 2 mg prašek za koncentrat
lurbinektedin
i.v. uporaba po rekonstituciji in redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Citotoksično
PharmaMar, S.A. (logotip)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONASTA ŠKATLA ZEPZELCA 4 mg****1. IME ZDRAVILA**

ZEPZELCA 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
lurbinektedin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška vsebuje 4 mg lurbinektedina.
En ml rekonstituirane raztopine vsebuje 0,5 mg lurbinektedina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: saharozo, mlečno kislino in natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in nadaljnjem redčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: ravnajte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranih in razredčenih raztopin glejte navodilo za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2032/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA ZEPZELCA 4 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ZEPZELCA 4 mg prašek za koncentrat
lurbinektedin
i.v. uporaba po rekonstituciji in redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Citotoksično
PharmaMar, S.A. (logotip)

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ZEPZELCA 2 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje ZEPZELCA 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje lurbinektedin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ZEPZELCA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ZEPZELCA
3. Kako uporabljati zdravilo ZEPZELCA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ZEPZELCA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ZEPZELCA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ZEPZELCA je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino lurbinektedin.

Zdravilo ZEPZELCA se pri odraslih uporablja za zdravljenje vrste drobnoceličnega pljučnega raka (SCLC), ki se je razširil v pljučih ali na druge dele telesa (ES-SCLC). Skupaj z atezolizumabom se uporablja kot vzdrževalno zdravljenje pri odraslih, pri katerih rak po zdravljenju z atezolizumabom, karboplatinom in etopozidom (drugimi zdravili proti raku) ni napredoval.

Učinkovina v zdravilu ZEPZELCA, lurbinektedin, deluje tako, da se veže na genski material (DNK) znotraj rakavih celic. S tem poškoduje DNK ter zmoti rast in razmnoževanje celic, kar vodi do smrti rakavih celic. Prav tako zmanjšuje aktivnost nekaterih imunskih celic, ki prispevajo k rasti tumorjev.

Zdravilo Zepzelca se lahko daje v kombinaciji z drugim zdravilom proti raku. Pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo drugega zdravila proti raku, ki ga morda prejimate. Če imate kakršna koli vprašanja o teh zdravilih, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ZEPZELCA

Ne uporabljajte zdravila ZEPZELCA

- če ste alergični na lurbinektedin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila ZEPZELCA se posvetujte z zdravnikom, če imate težave z jetri.

Če ste negotovi, se pred prejemanjem zdravila ZEPZELCA posvetujte z zdravnikom.

Zmanjšano število krvnih celic

Zdravilo ZEPZELCA lahko povzroči hudo in smrtno nevarno mielosupresijo (stanje, pri katerem kostni mozeg ne more proizvesti dovolj krvnih celic). To lahko povzroči febrilno nevtropenijo (zmanjšanje števila nevtrofilcev, belih krvničk, ki se borijo proti okužbam, skupaj z vročino) in zmanjšanje števila trombocitov, komponent, ki pomagajo pri strjevanju krvi. Zdravnik bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom ZEPZELCA in pred vsakim ciklom zdravljenja opravil krvne preiskave, s katerimi bo preveril vašo krvno sliko.

Obvestite zdravstvenega delavca, če opazite znake okužbe, kot so:

- zvišana telesna temperatura,
- mrzlica,
- utrujenost,
- telesne bolečine,
- kašelj;

ali znake nizke ravni trombocitov, kot so:

- modrice,
- krvavenje iz dlesni ali nosu,
- kri v urinu ali blatu,
- ureznine, ki dolgo krvavijo.

Težave z jetri

Zdravilo ZEPZELCA lahko povzroči zvišanje jetrnih encimov, kar je lahko znak težav z jetri.

Zdravnik bo opravil krvne preiskave, da preveri delovanje jeter pred in med vašim zdravljenjem z zdravilom ZEPZELCA.

Hude mišične težave (rabdomioliza).

Zdravilo ZEPZELCA lahko povzroči poškodbe mišic, ki zvišajo raven encima v krvi, imenovanega kreatin fosfokinaza (CPK). Če v mišicah občutite hude bolečine ali šibkost, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Zdravnik bo pred začetkom vašega zdravljenja z zdravilom ZEPZELCA in občasno med njim opravil krvno preiskavo, da preveri raven tega encima.

Uhajanje infuzije iz vene (ekstravazacija)

Če opazite, da infuzija zdravila ZEPZELCA med dajanjem uhaja iz vene ali če na mestu injiciranja kadar koli opazite pordelost, otekanje, srbenje ali nelagodje, takoj poiščite zdravniško pomoč. To lahko povzroči poškodbe in odmiranje tkivnih celic okoli mesta injiciranja (nekroza tkiva, glejte tudi poglavje 4), zaradi česar bo morda potrebna operacija.

Sindrom tumorske lize

Zdravilo ZEPZELCA lahko povzroči prehitro razgradnjo rakavih celic. Ko se številne celice razgradijo istočasno, v kri sprostijo snovi, ki lahko porušijo normalno ravnovesje telesa. To lahko poškoduje ledvice in povzroči smrtno nevarne težave, kot so nenormalni srčni ritmi in epileptični napadi.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, starim od 0 do 18 let, ker zdravilo ZEPZELCA ni namenjeno za uporabo pri tej populaciji za zdravljenje drobnoceličnega pljučnega raka.

Druga zdravila in zdravilo ZEPZELCA

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili brez recepta in zdravili rastlinskega izvora.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila ZEPZELCA, saj zmanjšajo njegovo raven v telesu:

- fenitoin, fenobarbital ali karbamazepin (za epileptične napade);
- rifampicin, rifapentin in rifabutin (za tuberkulozo);
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*, zeliščno zdravilo za depresijo in slabo razpoloženje).

Naslednja zdravila lahko povečajo tveganje za neželene učinke zdravila ZEPZELCA, saj povečajo njegovo raven v telesu:

- ketokonazol, itraconazol, posakonazol, flukonazol ali vorikonazol (za glivične okužbe);
- klaritromicin, eritromicin, telitromicin, ciprofloksacin (za bakterijske okužbe);
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, atazanavir, boceprevir, telaprevir (za okužbo s HIV);
- aprepitant (zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje slabosti in bruhanja);
- ciklosporin (zdravilo, ki se uporablja za zaviranje obrambnega sistema telesa);
- verapamil, diltiazem (za hipertenzijo);
- fluvoksamin (zdravilo za zdravljenje depresije).

Če je mogoče, se je treba izogibati uporabi katerega koli od teh zdravil skupaj z zdravilom ZEPZELCA.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Zdravila ZEPZELCA se ne sme uporabljati med nosečnostjo.

To je zato, ker so študije na živalih pokazale, da lahko zdravilo ZEPZELCA škodi nerojenemu otroku.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom ZEPZELCA morate prenehati dojit in ne smete ponovno začeti dojit, dokler vaš zdravnik ne potrdi, da je to varno. To je zato, ker ni znano, ali zdravilo ZEPZELCA prehaja v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke zato ni mogoče izključiti.

Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, morate pred začetkom zdravljenja z zdravilom ZEPZELCA opraviti test nosečnosti.

Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, morate med zdravljenjem z zdravilom ZEPZELCA in še 7 mesecev po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Če ste moški s partnerko, ki bi lahko zanosila, morate med zdravljenjem z zdravilom ZEPZELCA in še 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Posvetujte se z zdravnikom ali medicinsko sestro o primernih metodah kontracepcije za vas in vašega partnerja/partnerko.

Zdravilo ZEPZELCA lahko vpliva na vašo sposobnost spočetja otroka, saj lahko povzroči poškodbe celic (citotoksičnost) in spremembe genskega materiala (mutagenost). Pred uporabo zdravila ZEPZELCA se z zdravnikom posvetujte o možnostih za shranjevanje jajčec ali sperme.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem z zdravilom ZEPZELCA boste morda občutili utrujenost, omotico, vrtoglavico in slabost. Ne vozite ali uporabljajte orodij ali strojev, če imate katerega od teh neželenih učinkov.

Zdravilo ZEPZELCA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerni enoti, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo ZEPZELCA

Zdravljenje z zdravilom ZEPZELCA mora začeti in nadzorovati zdravstveni delavec z izkušnjami z uporabo zdravil proti raku v bolnišnici ali kliniki.

Odmerek zdravila ZEPZELCA temelji na vaši telesni površini, ki se izračuna glede na vašo višino in težo. Priporočeni odmerek je 3,2 mg/m² telesne površine.

Zdravilo ZEPZELCA se daje kot infuzija (kapalna infuzija) v veno v obdobju ene ure. Za zmanjšanje tveganja za uhajanje infuzije iz vene (ekstravazacija) in vnetje žil, ki povzroči krvni strdek (tromboflebitis), je treba to zdravilo dati skozi centralno vensko linijo (tanko, prožno cevko, nameščeno v veliko veno, običajno na prsnem košu ali vratu, ki omogoča dovajanje zdravil neposredno v krvni obtok).

Zdravilo se daje enkrat na 21 dni. Pred vsakim odmerkom bo zdravnik skrbno pregledal vašo krvno sliko, delovanje vaših jeter in ledvic ter vašo raven železa. Na podlagi rezultatov teh preiskav vam bo morda priporočil odložitev odmerka, da boste prejeli najustreznejši odmerek tega zdravila. Zdravljenje se lahko nadaljuje, dokler rak ne napreduje ali dokler se ne pojavijo resni stranski učinki.

Zdravilo ZEPZELCA je treba dajati po atezolizumabu, če se obe zdravili dajeta na isti dan.

Če se pojavijo resni stranski učinki, se zdravljenje lahko začasno ali trajno prekine.

Pred zdravljenjem z zdravilom ZEPZELCA boste prejeli še drugo zdravilo, npr. kortikosteroide ali antagonist serotonina, za preprečitev slabosti (navzee) in bruhanja. Po potrebi se lahko zdravljenje s temi zdravili nadaljuje tudi po zdravljenju z zdravilom ZEPZELCA.

Po zdravljenju z zdravilom ZEPZELCA boste prejeli še drugo zdravilo, npr. granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF), za preprečitev vročine, povezane z nižjim številom belih krvničk (nevtropenija).

Če ste prenehali prejemati zdravilo ZEPZELCA

Ne prenehajte z zdravljenjem s tem zdravilom, razen če ste se o tem pogovorili z zdravnikom. Prekinitev zdravljenja lahko namreč zmanjša učinkovitost zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če niste prepričani, kakšni so neželeni učinki spodaj, morate zdravnika prositi, da vam jih podrobneje razloži.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- oteženo dihanje (dispneja).

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nizka raven belih krvnih celic z vročino, ki jo povzroči okužba (febrilna nevtropenija);
- uhajanje infuzije iz vene (ekstravazacija) med dajanjem zdravila, ki povzroči rdečino, otekanje, srbenje in nelagodje na mestu infuzije;

To lahko povzroči poškodbe in odmiranje tkiv okoli mesta injiciranja (nekroza tkiva), zaradi česar bo morda potrebna operacija. Nekateri simptomi ali znaki ekstravazacije morda ne bodo vidni takoj, ampak šele nekaj ur po dogodku. Na mestu vboda se lahko pojavijo mehurji,

luščenja in potemnitev kože. Možno je, da traja nekaj dni, preden je viden celoten obseg poškodb tkiva.

- okužba pljuč (pljučnica) in kašelj.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zastrupitev krvi (sepsa).

Pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- razgradnja mišic, ki pogosto povzroči poškodbe ledvic (rabdomioliza).
- hitro in obsežno uničenje rakavih celic, pri čemer se v kri sproščajo snovi, ki lahko porušijo normalno ravnovesje telesa. To lahko poškoduje ledvice in povzroči smrtno nevarne težave, kot so nenormalni srčni ritmi in epileptični napadi (sindrom tumorske lize).

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- utrujenost;
- nizke ravni rdečih krvničk, kar lahko povzroči utrujenost in blede kožo (anemija);
- nizke ravni trombocitov, kar lahko povzroči krvavitve in podplutbe (trombocitopenija);
- nizke ravni nevtrofilcev, vrste belih krvničk, ki se borijo proti okužbam (nevtropenija);
- nizka raven belih krvnih celic (levkocitov);
- slabost (navzea);
- bruhanje;
- driska;
- zaprtje;
- zmanjšan apetit;
- bolečine v mišicah in kosteh (mišično-skeletne bolečine).

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- visoke ravni kreatinina v krvi, kar je znak težav z ledvicami;
- zvišane ravni jetrnih encimov v krvi (transaminaze in gama-glutamil transferaze), kar kaže na težave z delovanjem jeter;
- zvišana raven kreatin fosfokinaze v krvi;
- okužba delov telesa, ki zbirajo in izločajo urin (okužba sečil);
- nizke ravni ščitničnega hormona (hipotiroidizem), ki lahko povzroči utrujenost, povečanje telesne mase ter spremembe na koži in lasih;
- bolečine v sklepih (artralgija);
- poškodbe živcev rok in nog, ki povzročajo bolečino ali odrevenelost, pekoč občutek in mravljinčenje (periferna nevropatija);
- nizke ravni vrste belih krvničk, imenovanih limfociti (limfopenija);
- nizke ravni magnezija v krvi (hipomagneziemija);
- nizke ravni kalcija v krvi (hipokalcemija);
- bolečine v trebuhu (abdominalne bolečine);
- glavobol;
- vnetje vene (flebitis);
- vnetje ven, ki povzroči nastanek krvnega strdka in zamašitev ene od ven, kar povzroči rdečino, otekanje in bolečino na prizadetem območju (tromboflebitis);
- vročina (pireksija);
- otekanje zaradi zadrževanja tekočine (edem);

- periferno otekanje;
- izpuščaj;
- srbenje (pruritus);
- okužba;
- okužba kože;
- motnje okusa (disgevzija);
- bolečina ali pekoč občutek v želodcu, napihnjenost, prekomerno riganje ali slabost (dispepsija);
- vnetje ustne sluznice (stomatitis);
- kašelj ali produktivni kašelj;
- vnetje pljuč, ki povzroča zasoplost in kašelj (pnevmonitis);
- vnetje sluznice in
- zmanjšanje telesne mase.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nizka raven vseh vrst krvnih celic (pancitopenija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ZEPZELCA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Informacije o shranjevanju rekonstituiranih in razredčenih raztopin so vključene v poglavje za zdravstveno osebje.

Tega zdravila ne uporabljajte, če po rekonstituciji ali redčenju zdravila opazite vidne delce.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ZEPZELCA

ZEPZELCA 2 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

- Zdravilna učinkovina je lurbinektedin. Ena viala vsebuje 2 mg lurbinektedina.
- Druge pomožne snovi so saharoza, mlečna kislina in natrijev hidroksid (glejte poglavje 2).

ZEPZELCA 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

- Zdravilna učinkovina je lurbinektedin. Ena viala vsebuje 4 mg lurbinektedina.
- Druge pomožne snovi so saharoza, mlečna kislina in natrijev hidroksid (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila ZEPZELCA in vsebina pakiranja

Zdravilo ZEPZELCA je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

ZEPZELCA 2 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Prašek je bele do belkaste barve in je na voljo v 20-mililitrski stekleni viali z belim aluminijastim tesnilom.

Vsaka škatla vsebuje eno vialo.

ZEPZELCA 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Prašek je bele do belkaste barve in je na voljo v 30-mililitrski stekleni viali z modrim aluminijastim tesnilom.

Vsaka škatla vsebuje eno vialo.

Imetnik in proizvajalec dovoljenja za promet

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}>.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo, pripravo, ravnanje in odstranjevanje

Upoštevati je treba ustrezne postopke za pravilno ravnanje s citotoksičnimi zdravili in njihovo odstranjevanje.

Usposobiti se morate o pravih tehnikah za rekonstitucijo in razredčenje zdravila ZEPZELCA, med rekonstitucijo in razredčenjem pa morate nositi zaščitna oblačila, vključno z masko, očali in rokavicami. Ob nenamernem stiku s kožo, očmi ali sluznico je treba takoj ukrepati z izpiranjem z obilno količino vode. Če ste noseči, ne smete delati s tem zdravilom.

Priprava na intravensko infuzijo

Zdravilo ZEPZELCA je treba pred infundiranjem rekonstituirati in nadalje razredčiti (glejte tudi poglavje 3). Uporabiti je treba ustrezne aseptične tehnike.

Zdravila ZEPZELCA se ne sme dajati kot mešanico z drugimi zdravili v isti infuziji, razen z raztopino za redčenje. Med zdravilom ZEPZELCA in vsebniki iz poliolefina (polietilen, polipropilen in kombinacije), PVC (ki ne vsebuje DEHP), poliuretanskimi in poliolefinskimi infuzijskimi kompleti (polietilen, polipropilen in polibutadien), polietersulfonskimi linijskimi filtri z velikostjo por 0,22 mikrona in implantacijskimi sistemi za venski dostop s titanovimi in plastičnimi smolnimi priključki ter s poliuretanskimi ali silikonskimi intravenskimi katetri niso opazili nobenih inkompatibilnosti.

Infuzijskih linij z najlonskimi membranskimi filtri ne smete uporabljati, če rekonstituirano raztopino zdravila ZEPZELCA razredčite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje.

Navodila za rekonstitucijo

V vialo vbrizgajte 8 ml (za jakost 4 mg) ali 4 ml (za jakost 2 mg) vode za injiciranje.

Za vbrizganje pravilne količine vode za injiciranje v vialo se uporablja brizga. Vialo pretresite, da se vsebina povsem raztopi. Rekonstituirana raztopina je bistra, brezbarvna ali rahlo rumenkasta raztopina, ki je v bistvu brez vidnih delcev.

Ta rekonstituirana raztopina vsebuje 0,5 mg/ml lurbinektedina, kar zahteva nadaljnje redčenje. Je samo za enkratno uporabo.

Navodila za redčenje

Zahtevano količino izračunajte na naslednji način:

$$\text{volumen (ml)} = \frac{\text{površina telesa (m}^2\text{)} \times \text{individualni odmerek (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Iz vialo vzemite ustrezno količino rekonstituirane raztopine.

Za intravensko dajanje skozi centralno vensko linijo dodajte ustrezno količino rekonstituirane raztopine v infuzijsko vrečo, ki vsebuje vsaj 100 ml raztopine za redčenje (raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali raztopina glukoze 50 mg/ml (5 %) za infundiranje).

Če centralni venski dostop ni mogoč in je treba uporabiti periferno vensko linijo, dodajte ustrezno količino rekonstituirane raztopine v infuzijsko vrečo, ki vsebuje vsaj 250 ml raztopine za redčenje (raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali raztopina glukoze 50 mg/ml (5 %) za infundiranje).

Pred intravenskim dajanjem parenteralno raztopino vizualno preglejte glede prisotnosti delcev. Ko je infuzija pripravljena, jo je treba dati takoj.

Stabilnost raztopine med uporabo

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana 24 ur pri 2 °C do 8 °C ali 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za dovoljeni čas shranjevanja za uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik in običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če je rekonstitucija/redčenje potekalo v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih. Če je rekonstitucija/redčenje potekala v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih, lahko pripravljeno zdravilo shranjujete do 24 ur pri temperaturi od +2 °C do +8 °C ali +25 °C.

Odstranjevanje

Neuporabljenno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila.