

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZEPZELCA 2 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
ZEPZELCA 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

ZEPZELCA 2 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 2 mg lurbinectedin.

ZEPZELCA 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 4 mg lurbinectedin.

En ml beredd lösning innehåller 0,5 mg lurbinectedin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till benvitt pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ZEPZELCA, i kombination med atezolizumab, är avsett för underhållsbehandling av vuxna patienter med utbredd småcellig lungcancer (*extensive-stage small cell lung cancer* [ES-SCLC]) vars sjukdom inte har progredierat efter första linjens induktionsbehandling med atezolizumab, karboplatin och etoposid.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med ZEPZELCA ska initieras och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling med cancerläkemedel.

Dosering

Rekommenderad dos av lurbinectedin är 3,2 mg/m² var 21:a dag fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet när det administreras i kombination med atezolizumab.

Vid administrering av lurbinectedin samma dag ska atezolizumab administreras först (se avsnitt 5.1).

För rekommenderad intravenös eller subkutan dos av atezolizumab, samt för rekommendationer angående dosjustering på grund av toxicitet, se förskrivningsinformationen för atezolizumab.

Behandling med ZEPZELCA ska endast sättas in om absolut neutrofilantal (ANC) är minst $1,5 \times 10^9/l$ och trombocytantalet är minst $100 \times 10^9/l$.

Fortsatt behandling och behandlingsuppehåll

Ytterligare behandlingscykler (dvs. cykel 2 eller efterföljande) ska administreras var 21:a dag om patienten uppfyller alla kriterier för fortsatt behandling enligt ovan (för kriterier för dosjusteringar pga. ZEPZELCA-biverkningar, se även tabell 2).

Om en patient inte uppfyller kraven för fortsatt behandling på dag 1 i någon cykel efter cykel 1, ska uppehåll i behandlingen göras tills lämplig återhämtning, dock högst 21 dagar efter det ursprungliga behandlingsdatumet. Om ingen återhämtning sker efter ett uppehåll på 21 dagar måste behandlingen avbrytas.

Om atezolizumab sätts ut på grund av en immunrelaterad allvarlig biverkning kan behandling med lurbinectedin fortsättas som monoterapi vid den aktuella dosen. Om immuntoxicitet återkommer trots utsättning av atezolizumab ska även behandlingen med lurbinectedin sättas ut.

Läkemedel före infusion

Följande läkemedel ska administreras före infusion som antiemetisk profylax:

- Kortikosteroider (dexametason 8 mg intravenöst eller motsvarande).
- Serotoninantagonister (ondansetron 8 mg intravenöst eller motsvarande).

Läkemedel efter infusion

Primär profylax med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) rekommenderas för att minska risken för svår neutropeni/febril neutropeni.

Vid behov kan efterföljande medicinering inkludera administrering av förlängd antiemetisk behandling i 2 dagar enligt följande:

- kortikosteroider (dexametason 4 mg oralt eller motsvarande), eller
- serotoninantagonister (ondansetron 8 mg oralt eller motsvarande), eller
- metoklopramid (10 mg intravenöst eller oralt eller motsvarande var åttonde timme).

Dosjustering på grund av biverkningar

Rekommenderade dosreduktioner på grund av biverkningar anges i tabell 1.

Tabell 1: Dosreduktion för ZEPZELCA på grund av biverkningar

Rekommenderad startdos	Första dosreduktion	Andra dosreduktion	Tredje dosreduktion
$3,2 \text{ mg/m}^2$	$2,6 \text{ mg/m}^2$	$2,0 \text{ mg/m}^2$	Sätt ut
$1,6 \text{ mg/m}^2^*$	$1,3 \text{ mg/m}^2$	$1,0 \text{ mg/m}^2$	Sätt ut

* Schema för dosreduktion som gäller för den till 50 % reducerade dosen (dvs. $1,6 \text{ mg/m}^2$) som används vid fall av måttligt nedsatt leverfunktion eller samtidig administrering med starka eller måttliga CYP3A-hämmare.

Rekommenderade dosjusteringar på grund av biverkningar anges i tabell 2.

Tabell 2: Kriterier för dosjustering av ZEPZELCA på grund av biverkningar

Biverkning	Svårighetsgrad ^a	Dosjustering
Neutropeni ^b (se avsnitt 4.4)	Grad 4 ELLER febril neutropeni oavsett grad ELLER förknippad med infektion/sepsis oavsett grad	- Gör uppehåll med ZEPZELCA tills grad ≤ 1 och eventuell associerad feber/infektion/sepsis har upphört, OCH - återuppta ZEPZELCA med reducerad dos.^b
Trombocytopeni (se avsnitt 4.4)	Grad 3 med blödning ELLER Grad 4	- Gör uppehåll med ZEPZELCA tills trombocytvärde $\geq 100 \times 10^9/l$, OCH - återuppta ZEPZELCA med reducerad dos.
Levertotoxicitet (se avsnitt 4.4) och andra biverkningar	Grad 2	- Gör uppehåll med ZEPZELCA tills grad ≤ 1 (för ASAT och ALAT tills ≤ 3 ULN), OCH - återuppta ZEPZELCA med samma dos.
	Grad ≥ 3	- Gör uppehåll med ZEPZELCA tills grad ≤ 1 (för ASAT och ALAT tills ≤ 3 ULN), OCH - återuppta ZEPZELCA med reducerad dos.
Rabdomyolys	Grad 2	- Gör uppehåll med ZEPZELCA tills grad ≤ 1, OCH - återuppta ZEPZELCA med samma dos.
	Grad ≥ 3	Sätt ut ZEPZELCA permanent.
Icke-hematologisk toxicitet	Grad 2	- Gör uppehåll med ZEPZELCA tills grad ≤ 1, OCH - återuppta ZEPZELCA med samma dos.
	Grad ≥ 3	- Gör uppehåll med ZEPZELCA tills grad ≤ 1, OCH - återuppta ZEPZELCA med reducerad dos.
Tumörlyssyndrom	Grad 2	- Gör uppehåll med ZEPZELCA tills grad ≤ 1, OCH - återuppta ZEPZELCA med samma dos.
	Grad ≥ 3	Sätt ut ZEPZELCA permanent.
Alla biverkningar som kräver frekventa eller långvariga (> 2 veckor) dosuppehåll	-	Minska dosen av ZEPZELCA eller sätt ut.

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

^b Patienter med isolerad neutropeni av grad 4 (neutrofilantal mindre än 500 celler/mm³) och som inte fått G-CSF som primär profylax, kan få G-CSF-profylax i stället för att genomgå dosreduktion av lurbinectedin.

Dosjustering vid samtidig administrering med starka eller måttliga CYP3A-hämmare

Samtidig administrering av lurbinectedin med starka eller måttliga CYP3A-hämmare ska undvikas. Om samadministrering inte kan undvikas ska dosen lurbinectedin minskas med 50 % av den godkända dosen (se avsnitt 4.5). I händelse av biverkningar med den reducerade initiala dosen är upp till två efterföljande dosreduktioner med 20 % vardera tillåtna (se tabell 1 i avsnitt 4.2).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering behövs för patienter 65 år och äldre.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt (CrCL 60-89 ml/min) eller måttligt (CrCL 30-59 ml/min) nedsatt njurfunktion.

Lurbinectedin har inte utvärderats hos ett tillräckligt antal patienter med svårt nedsatt njurfunktion (CrCL < 30 ml/min) eller som kräver dialys för att uppskatta risken. Lurbinectedin ska därför inte administreras till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Behandling med lurbinectedin rekommenderas inte hos patienter med förhöjt ASAT eller ALAT (ASAT eller ALAT > 3 x ULN), på grund av begränsad klinisk erfarenhet.

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin ≤ ULN och ASAT > ULN, eller totalt bilirubin 1 till ≤ 1,5 x ULN oavsett ASAT).

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 1,5 till ≤ 3 x ULN oavsett ASAT) är den rekommenderade dosen av ZEPZELCA 1,6 mg/m² som intravenös infusion under 60 minuter var 21:a dag tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet (se avsnitt 5.2). Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska övervakas med avseende på ökade biverkningar. I händelse av biverkningar med den reducerade initiala dosen är upp till två efterföljande dosreduktioner med 20 % vardera tillåtna (se tabell 1 i avsnitt 4.2).

Administrering av ZEPZELCA hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 3 x ULN) ska undvikas. Om administrering av ZEPZELCA inte kan undvikas är rekommenderad dos 1,6 mg/m² som intravenös infusion under 60 minuter var 21:a dag tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet (se avsnitt 5.2). Patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska övervakas med avseende på ökade biverkningar. I händelse av biverkningar med den reducerade initiala dosen är upp till två efterföljande dosreduktioner med 20 % vardera tillåtna (se tabell 1 i avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av ZEPZELCA för en pediatrisk population för behandling av småcellig lungcancer (SCLC).

Administreringssätt

ZEPZELCA är endast avsett för intravenös användning. Det måste administreras genom intravenös infusion under en timme.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas innan läkemedlet hanteras eller administreras

ZEPZELCA ska beredas och sedan spädas ytterligare före administrering.

Användning av en central venkateter bör övervägas för att minska risken för extravasering (se avsnitt 4.4) och tromboflebit, särskilt hos patienter med begränsad venåtkomst.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Myelosuppression

ZEPZELCA kan orsaka svår och livshotande myelosuppression, inklusive febril neutropeni och sepsis.

ZEPZELCA ska inte administreras till patienter med ett neutrofilantal på mindre än $1,5 \times 10^9/l$ och trombocytantal på mindre än $100 \times 10^9/l$ vid baslinjen.

Fullständig blodstatus, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar och trombocyter, ska övervakas vid baslinjen och före varje cykel. Dosjusteringar kan krävas (se tabell 2 i avsnitt 4.2).

I händelse av neutrofilantal på mindre än $500/mm^3$ eller något värde under nedre gränsen för normalvärdet som är förknippat med infektion/sepsis rekommenderas användning av G-CSF.

Levertoxicitet

Förhöjningar av ALAT och ASAT har rapporterats med ZEPZELCA (se avsnitt 4.8).

Levertester, inklusive ALAT, ASAT och bilirubin, ska övervakas innan ZEPZELCA sätts in och regelbundet under behandling enligt vad som är kliniskt indicerat. Dosjusteringar kan krävas (se tabell 1 i avsnitt 4.2).

Extravasering som leder till vävnadsnekros

Extravasering av ZEPZELCA som leder till skada på hud och mjukvävnad, inklusive nekros som kräver debridering, kan inträffa (se avsnitt 4.8).

Användning av en central venkateter bör övervägas för att minska risken för extravasering, särskilt hos patienter med begränsad venåtkomst. Patienter ska övervakas för tecken och symtom på extravasering under infusionen med ZEPZELCA.

Om extravasering inträffar ska infusionen omedelbart avbrytas, infusionskatetern ska avlägsnas och patienten ska övervakas för tecken och symtom på vävnadsnekros. Tiden till debut av nekros efter extravasering kan variera. Stödande vård ska administreras och lämplig medicinsk specialist ska vid behov konsulteras för hantering av tecken och symtom på extravasering. Efterföljande infusioner ska administreras på ett ställe som inte påverkats av extravasering.

Rabdomyolys

Rabdomyolys har rapporterats hos patienter som behandlats med ZEPZELCA (se avsnitt 4.8).

Kreatinfosfokinas (CK) ska övervakas innan behandling med ZEPZELCA påbörjas och regelbundet under behandling enligt vad som är kliniskt indicerat.

Om rabdomyolys inträffar ska stödjande åtgärder såsom parenteral hydrering, alkalisering av urin och dialys omedelbart sättas in, enligt vad som är indicerat. Beroende på svårighetsgrad ska uppehåll göras i behandlingen med ZEPZELCA eller dosen minskas (se tabell 2 i avsnitt 4.2).

Försiktighet ska iakttas om läkemedel med känt samband med rabdomyolys (t.ex. statiner) administreras samtidigt med lurbinectedin, eftersom risken för rabdomyolys kan vara förhöjd.

Tumörlyssyndrom (TLS)

Tumörlyssyndrom (TLS), som kan vara dödligt, har rapporterats vid ZEPZELCA-behandling. Hälso- och sjukvårdspersonal rekommenderas att noggrant övervaka patienter med avseende på TLS, särskilt patienter med stor tumörbörda. Viktiga försiktighetsåtgärder inkluderar att förhindra uttorkning och hantera elektrolytrubbningar. Om TLS utvecklas ska det behandlas omedelbart och det potentiella behovet av avbrott eller utsättning av behandlingen ska övervägas (se avsnitt 4.2).

Samtidig administrering med starka CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av starka CYP3A-inducerare ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Embryofetal toxicitet

Lurbinectedin kan orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna. Hos fertila kvinnor rekommenderas graviditetstest innan behandling påbörjas.

Fertila kvinnor ska använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling och i 7 månader efter avslutad behandling.

Manliga patienter med kvinnlig partner som är fertil ska använda kondom under behandling och i 4 månader efter avslutad behandling. Fertila kvinnor som är partner till manliga patienter ska använda en mycket effektiv preventivmetod under samma period (se avsnitten 4.6 och 5.3).

Sjukdomsspecifika försiktighetsåtgärder – SCLC

Patienter med ECOG-funktionsstatus ≥ 2 ; metastaser i centrala nervsystemet (CNS), en anamnes på autoimmun sjukdom eller administrering av systemiska immunsuppressiva läkemedel inom 1 vecka före inkludering uteslöts i den pivotala studien av SCLC (se avsnitt 5.1). I avsaknad av data ska lurbinectedin i kombination med atezolizumab användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den potentiella nyttan/risken för den enskilda patienten.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av starka eller måttliga CYP3A-hämmare på lurbinectedin

I en särskild läkemedelsinteraktionsstudie ($n = 8$) med itraconazol, en stark CYP3A4-hämmare, ökade den systemiska exponeringen för totalt lurbinectedin med cirka 2,7 gånger ($AUC_{0-\infty}$) och total plasmaclearance reducerades med 63 % när lurbinectedin gavs samtidigt med itraconazol (total daglig dos på 200 mg under 12 dagar, dvs. 4 dagar före upp till 8 dagar efter administrering av lurbinectedin).

Samtidig administrering av ZEPZELCA med starka eller måttliga CYP3A-hämmare ska undvikas. Om samtidig administrering med starka CYP3A-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, lopinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, atazanavir,

indinavir, boceprevir, telaprevir) eller måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. aprepitant, ciprofloxacin, erytromycin, ciklosporin, flukonazol, diltiazem, verapamil) inte kan undvikas, ska dosen av ZEPZELCA reduceras med 50 % av den godkända dosen (se avsnitt 4.2). I händelse av biverkningar med den reducerade initiala dosen är upp till två efterföljande dosreduktioner med 20 % vardera tillåtna (se tabell 1 i avsnitt 4.2).

Effekt av starka CYP3A-inducerare på lurbinektedin

I en särskild läkemedelsinteraktionsstudie (n = 8) med bosentan, en måttlig CYP3A4-inducerare, minskade den systemiska exponeringen för totalt lurbinektedin med cirka 20 % ($AUC_{0-\infty}$) och total plasmaclearance ökade med 25 % när lurbinektedin gavs samtidigt med bosentan (125 mg två gånger dagligen under 5 dagar). Omfattningen av dessa förändringar utesluter därför en kliniskt relevant effekt av samtidig administrering av måttliga CYP3A4-inducerare (t.ex. bosentan, cenobamat, dabrafenib, efavirenz, etravirin, lorlatinib, pexidartinib, fenobarbital, primidon, sotorasib) på lurbinektedinexponering och ingen dosjustering krävs.

Samtidig administrering av starka CYP3A-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, johannesört [*Hypericum perforatum*]) med ZEPZELCA ska undvikas. Överväg alternativa läkemedel med lägre CYP3A-induktion (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Hos fertila kvinnor rekommenderas graviditetstest innan behandling med lurbinektedin påbörjas.

Fertila kvinnor ska använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling och i 7 månader efter avslutad behandling.

Manliga patienter med kvinnlig partner som är fertil ska använda kondom under behandling och i 4 månader efter avslutad behandling. Fertila kvinnor som är partner till manliga patienter ska använda en mycket effektiv preventivmetod under samma period (se avsnitten 4.4 och 5.3).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av lurbinektedin hos gravida kvinnor.

Data från djurstudier har visat svår embryofetal utvecklingstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Lurbinektedin skall endast användas under graviditet då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med lurbinektedin.

Gravida och icke-gravida fertila kvinnor ska informeras om den potentiella risken för ett foster. Om ZEPZELCA används under graviditet, eller om en patient blir gravid medan hon får ZEPZELCA, ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om lurbinektedin/metaboliter från lurbinektedin utsöndras i bröstmjölk.

En risk för ammade barn kan inte uteslutas.

Lurbinektedin är kontraindicerat under amning.

Fertilitet

Även om inga specifika studier utfördes för att utvärdera fertilitet med lurbinectedin och inga tydliga tecken på toxicitet för fortplantningsorgan observerades i toxicitetsstudier, är det på grund av föreningens beskaffenhet (cytotoxisk och mutagen) troligt att den påverkar reproduktionsförmågan.

Råd om bevarande av ägg eller sperma ska sökas före behandling på grund av den risk för irreversibel infertilitet som orsakas av behandling med lurbinectedin. Genetisk rådgivning rekommenderas också för patienter som vill få barn efter behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ZEPZELCA har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever trötthet, yrsel, vertigo och illamående ska rådås att inte framföra fordon eller använda maskiner tills symtomen avklingar (se avsnitt 4.8)

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var illamående (37,6 %), trötthet* (34,3 %), anemi (33,9 %), trombocytopeni (27,7 %) och neutropeni (25,2 %).

De vanligaste biverkningarna av grad 3/4 var neutropeni (12,4 %), trombocytopeni (11,2 %), anemi (9,5 %) och trötthet* (5,0 %).

Allvarliga biverkningar förekom hos 34,3 % av patienterna som fick ZEPZELCA i kombination med atezolizumab. De vanligaste allvarliga biverkningarna var trombocytopeni (2,9 %), pneumoni (3,7 %), luftvägsinfektion (2,5 %) och dyspné (2,1 %). Dödliga biverkningar förekom hos 5 % av patienterna som fick ZEPZELCA i kombination med atezolizumab, i de flesta fall på grund av pneumoni och andra lunginfektioner.

Behandlingen med ZEPZELCA sattes ut permanent på grund av biverkningar hos 5,8 % av patienterna som fick ZEPZELCA i kombination med atezolizumab. Den vanligaste biverkningen som krävde permanent utsättning av ZEPZELCA var neutropeni (1,7 %).

Biverkningar som ledde till uppehåll i behandlingen med ZEPZELCA hos patienter som fick ZEPZELCA i kombination med atezolizumab inträffade hos 28,9 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till behandlingsuppehåll var neutropeni (5,4 %), anemi (5,0 %), trötthet* (4,6 %) och trombocytopeni (3,3 %).

Dosreduktioner av ZEPZELCA på grund av en biverkning hos patienter som fick ZEPZELCA i kombination med atezolizumab inträffade hos 16,1 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som krävde dosreduktioner hos patienter som fick ZEPZELCA i kombination med atezolizumab inkluderade trombocytopeni (4,1 %), trötthet* (3,3 %), illamående (2,1 %) och kräkningar (2,1 %).

* För föredragna termer som sammanslagits, se fotnot i tabell 3.

Lista i tabellform över biverkningar

I tabell 3 listas biverkningar som rapporterats i den kliniska studien IMforte enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och enligt frekvens.

Biverkningsfrekvenserna baseras på frekvenser av biverkningar oavsett orsak som identifierats hos 242 patienter som exponerats för lurbinectedin i kombination med atezolizumab under en median behandlingstid på 4,4 månader i den kliniska studien IMforte (se avsnitt 5.1 för information om huvudegenskaperna hos deltagarna i denna kliniska studie). Ytterligare biverkningar har rapporterats efter godkännande för försäljning.

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna enligt fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3. Biverkningar som upplevts av patienter som behandlats med ZEPZELCA i kombination med atezolizumab

Frekvenskategori (oavsett grad)	Biverkningar enligt klassificering av organsystem	Oavsett grad (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infektioner och infestationer			
Vanliga	Pneumoni	5,4	3,3
	Urinvägsinfektion ^a	5,4	0,4
	Infektion	3,3	1,2
	Hudinfektion ^b	2,1	0,4
Mindre vanliga	Sepsis	0,4	0,4
Blodet och lymfsystemet			
Mycket vanliga	Anemi	33,9	9,5
	Trombocytopeni	27,7	11,2
	Neutropeni	25,2	12,4
	Leukopeni	12,4	2,9
Vanliga	Lymfopeni	5,4	2,1
	Febril neutropeni	1,7	1,7
Mindre vanliga	Pancytopeni	0,4	0,4
Endokrina systemet			
Vanliga	Hypotyreos	7,9	0
Metabolism och nutrition			
Mycket vanliga	Minskad aptit	18,2	0,8
Vanliga	Hypomagnesemi	5,4	0,4
	Hypokalcemi	4,5	0,8
Mycket sällsynta	Tumörlyssyndrom ^c	ingen känd frekvens	-
Centrala och perifera nervsystemet			
Vanliga	Perifer neuropati ^d	8,3	0,8
	Huvudvärk	6,6	0
	Dysgeusi	2,9	0
Blodkärl			
Vanliga	Flebit	7,0	0
	Tromboflebit	4,5	0,4
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Mycket vanliga	Dyspné	10,7	2,5
Vanliga	Hosta	9,9	0
	Pneumonit	4,5	0,8
	Produktiv hosta	4,1	0
Magtarmkanalen			
Mycket vanliga	Illamående	37,6	2,9
	Diarré	15,7	0,4
	Kräkningar	14,9	0,8
	Förstoppning	12,8	0
Vanliga	Buksmärtor ^e	9,9	0,4
	Dyspepsi	4,5	0
	Stomatit	2,5	0
Hud och subkutan vävnad			
Vanliga	Pruritus	7,9	0,4
	Utslag	5,8	0
Muskuloskeletala systemet och bindväv			

Frekvenskategori (oavsett grad)	Biverkningar enligt klassificering av organsystem	Oavsett grad (%)	Grad ≥ 3 (%)
Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta ^f	15,7	0,8
Vanliga	Artralgi	8,3	1,2
Sällsynta	Rabdomyolys ^c	ingen känd frekvens	-
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Mycket vanliga	Trötthet ^g	34,3	5,0
Vanliga	Ödem ^h	6,2	0,4
	Pyrexia	5,4	0
	Perifer svullnad	4,5	0,4
	Extravasering ⁱ	3,3	0
	Slemhinneinflammation	2,5	0
Undersökningar och provtagningar			
Vanliga	Förhöjda transaminaser ^j	9,1	2,9
	Förhöjt blodkreatinin	5,4	0
	Förhöjt gammaglutamyltransferas	3,3	0,8
	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet	2,1	0,4
	Viktninskning	3,3	0
^a Omfattar urinvägsinfektion, cystit. ^b Omfattar hudinfektion, cellulit. ^c Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data); har rapporterats efter godkännande för försäljning (information avseende grad finns inte tillgänglig). ^d Omfattar hypoestesi, perifer neuropati, parestesi och perifer sensorisk neuropati. ^e Omfattar bukesvär, utspänd buk, buksmärta och övre buksmärta. ^f Omfattar ryggsmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta och smärta i extremitet. ^g Omfattar asteni och trötthet. ^h Omfattar ödem och perifert ödem. ⁱ I ett fåtal fall har vävnadsnekros rapporterats. ^j Omfattar förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas och förhöjda transaminaser.			

Beskrivning av utvalda biverkningar

Neutropeni

I IMforte-studien upplevde 25,2 % av patienterna neutropeni (oavsett grad), 12,4 % upplevde neutropeni av grad 3/4, medan 1,7 % upplevde febril neutropeni och 0,4 % sepsis. Mediantiden till debut av neutropeni* (oavsett grad) var 10 dagar (intervall: 7-29). Mediandurationen var 11 dagar (intervall: 1-196). Neutropeni* ledde till dosreduktion eller behandlingsuppehåll hos 1,7 % respektive 5,4 % av patienterna. Behandlingen sattes ut permanent hos 1,7 % av patienterna.

Levertoxicitet

I IMforte-studien rapporterades förhöjt ALAT hos 6,6 % av patienterna (2,5 % ≥ grad 3), medan förhöjt ASAT rapporterades hos 7,0 % av patienterna (1,2 % ≥ grad 3). Mediantiden till debut av förhöjt ALAT (oavsett grad) var 7 dagar (intervall: 3-22). Mediandurationen var 17 dagar (intervall: 7-21). Förhöjt ALAT ledde till dosreduktion respektive behandlingsuppehåll hos 0,4 % av patienterna. Mediantiden till debut av förhöjt ASAT (oavsett grad) var 4 dagar (intervall: 3-8). Mediandurationen var 9 dagar (intervall: 6-21). Förhöjt ASAT ledde till dosreduktion hos 0,8 % av patienterna.

Rabdomyolys

Fall av rabdomyolys har rapporterats vid användning av ZEPZELCA efter godkännande för försäljning. Inga dödsfall har rapporterats.

Extravasering

Fall av extravasering med lokal irritation har rapporterats som mindre vanliga vid användning av ZEPZELCA efter godkännande för försäljning. I några få fall rapporterades vävnadsnekros som krävde debridering.

Tumörlyssyndrom

Fall av tumörlyssyndrom har rapporterats vid användning av ZEPZELCA efter godkännande för försäljning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Vid misstanke om överdosering ska patienten övervakas noggrant för myelosuppression och leverenzymmer. Dessutom ska lämplig stödjande vård sättas in.

Det finns ingen känd antidot för överdosering med lurbinectedin.

Hemodialys förväntas inte öka elimineringen av lurbinectedin eftersom lurbinectedin i hög grad binds till plasmaproteiner (99 %) och den renala utsöndringen är försumbar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX69

Verkningsmekanism

Lurbinectedin hämmar den onkogen transkriptionsprocessen genom (i) dess bindning till DNA-sekvenser som är rika på cytosin och guanin (CG) och placerade i promotorerna av proteinkodande gener, (ii) utsöndringen av onkogen transkriptionsfaktorer från deras bindningsställen, och (iii) bromsningen av RNA-polymeras II elongering och dess specifika nedbrytning genom ubiquitin-proteasomsystemet där alla dessa processer leder till efterföljande cellcykelstopp och tumörcellsapoptos.

Lurbinectedin hämmar uttrycket av inflammatoriska och motilitetsrelaterade gener vid icke-toxiska nanomolära koncentrationer *in vitro*, samtidigt som det hämmar cellmigration och adhesion. Vid högre koncentrationer inducerar det apoptos i monocyter och makrofager genom kaspas-8-aktivering. *In vivo* (murina modeller), antitumördosering (0,18-0,20 mg/kg) ger begränsad tumörtillväxt, minskade specifika immuncellpopulationer och minskad tumörvaskularitet.

Farmakodynamisk effekt

Hjärtelektrofysiologi

Potentialen för QTc-förlängning med lurbinectedin utvärderades hos 39 patienter med avancerad cancer. Inga omfattande effekter (> 10 ms) på QTc-intervallet upptäcktes med lurbinectedin vid en dos på 3,2 mg/m² var 21:a dag.

Klinisk effekt och säkerhet

Småcellig lungcancer i utbrett stadium

Effekten av underhållsbehandling med ZEPZELCA i kombination med atezolizumab undersöktes hos 483 patienter med första linjens behandling för småcellig lungcancer i utbrett stadium (ES-SCLC) i IMforte, en randomiserad, multicenter, öppen studie. Deltagarna var lämpade för randomisering om de uppnått komplett respons (*complete response* [CR]), partiell respons (*partial response* [PR]) eller stabil sjukdom (*stable disease* [SD]) enligt version 1.1 av kriterierna för utvärdering av respons vid solida tumörer (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* [RECIST]) baserat på radiografisk bedömning inom 28 dagar före randomisering och efter slutförande av 4 cykler av induktionsbehandling med atezolizumab, karboplatin och etoposid, samt om de hade en ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1. Lämpade patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till att få underhållsbehandling med antingen lurbinectedin i kombination med atezolizumab eller atezolizumab som monoterapi. Om det inte var kontraindicerat, gavs primär profylax med G-CSF till patienter som tilldelats gruppen för lurbinectedin i kombination med atezolizumab. Studien exkluderade patienter med CNS-metastaser, en anamnes på autoimmun sjukdom eller administrering av systemiska immunsuppressiva läkemedel inom 1 vecka före inkludering. Randomiseringen stratifierades enligt ECOG-funktionsstatus (0 jämfört med 1), laktatdehydrogenas (LDH) (≤ ULN jämfört med > ULN), förekomst av levermetastaser vid inkludering ("ja" jämfört med "nej") och tidigare profylaktisk kraniell strålbehandling ("ja" jämfört med "nej").

Patienterna randomiserades till en av följande två behandlingsgrupper:

- ZEPZELCA 3,2 mg/m² intravenöst i kombination med atezolizumab 1 200 mg intravenöst en gång var tredje vecka fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet, eller
- atezolizumab 1 200 mg intravenöst en gång var tredje vecka fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet.

Primära resultatmått för effekt var total överlevnad (overall survival [OS]) och progressionsfri överlevnad (PFS) bedömd av oberoende granskningsorgan (Independent Review Facility [IRF]) enligt RECIST v1.1 i den randomiserade populationen (se tabell 5).

Totalt 483 patienter randomiserades: 242 till gruppen för ZEPZELCA i kombination med atezolizumab och 241 till gruppen för atezolizumab. Medianåldern var 66 år (intervall 35-85 år, vilket är 13 % ≥75 år). Majoriteten av patienterna var vita (81,6 %); 12,8 % var asiater, 6,6 % var latinamerikaner och < 1 % var svarta eller afroamerikaner. De flesta patienterna var män (62,5 %) och 97,5 % var nuvarande eller tidigare rökare. ECOG-funktionsstatus vid baslinjen var 0 (42,9 %) eller 1 (57,1 %).

Effektresultat presenteras i tabell 5 och figurerna 1 och 2.

Tabell 4: Effekresultat från IMforte-studien

	lurbinectedin med atezolizumab N = 242	atezolizumab N = 241
Total överlevnad¹		
Dödsfall (%)	113 (46,7 %)	136 (56,4 %)
Median, månader (95 % KI)	13,2 (11,9; 16,4)	10,6 (9,5; 12,2)
Riskkvot ² (95 % KI)	0,73 (0,57; 0,95)	
p-värde ^{3, 6}	0,0174	
Progressionsfri överlevnad^{1, 4, 5}		
Antal händelser (%)	174 (71,9 %)	202 (83,8 %)

Median, månader (95 % KI) Riskkvot ² (95 % KI) p-värde ^{3, 7}	5,4 (4,2; 5,8) 0,54 (0,43; 0,67) < 0,0001	2,1 (1,6; 2,7)
--	--	-------------------

Cut-off för datainsamling: 29 juli 2024

¹ Mätt från tidpunkten för randomisering.

² Stratifierad enligt ECOG-funktionsstatus, LDH-nivå, förekomst av levermetastaser och tidigare profylaktisk kraniell strålbehandling.

³ Baserat på det stratifierade log-rank-testet.

⁴ Enligt fastställande av IRF.

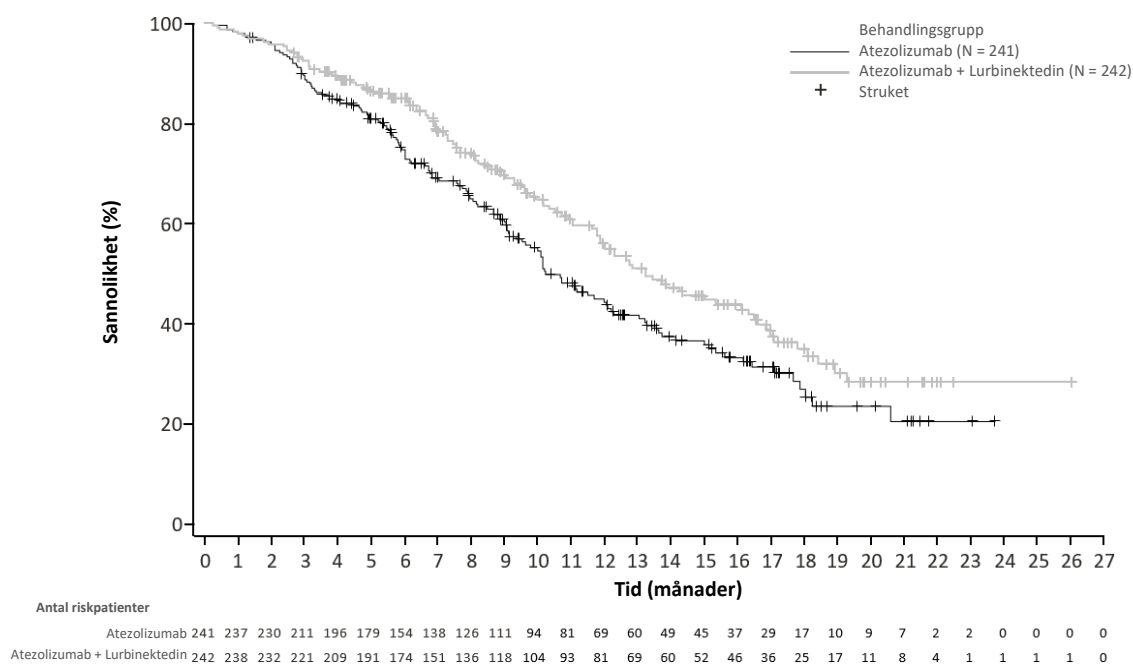
⁵ Enligt RECIST v1.1.

⁶ Jämfört med det tilldelade alfavärdet på 0,0313 (tvåsidigt) för denna interimanalys av OS.

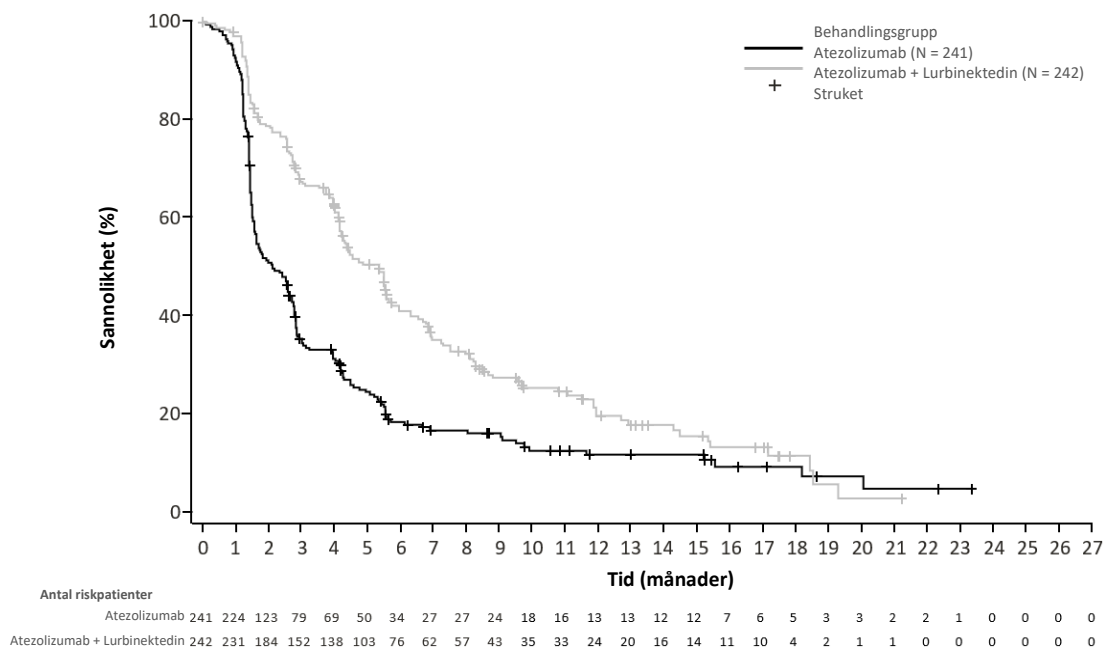
⁷ Jämfört med det tilldelade alfavärdet på 0,001 (tvåsidigt) för denna slutliga analys av PFS.

KI = konfidensintervall.

Figur 1: Kaplan-Meier-diagram över total överlevnad i IMforte-studien



Figur 2: Kaplan-Meier-diagram över IRF-bedömd progressionsfri överlevnad i IMforte-studien



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ZEPZELCA för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av småcellig lungcancer (SCLC) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter en lurbinectedindos på 3,2 mg/m² administrerad som en 1-timmes intravenös infusion var de geometriska medelvärdena för totalt plasma C_{max} och AUC_∞ 107 µg/l respektive 551 µg*t/l. Ingen ackumulering av lurbinectedin i plasma observeras vid upprepade administreringar var 21:a dag.

Distribution

Typisk distributionsvolym för lurbinectedin vid steady-state är 504 l. Bindningen till plasmaproteiner är cirka 99 %, både till albumin och α-1-syraglykoprotein, med en beräknad fördelningskvot blod-till-plasma på 0,68.

Metabolism

In vitro-studier

In vitro-studier med humana levermikrosomer och supersomer indikerar att CYP3A4 är det huvudsakliga CYP-enzymet som ansvarar för leverns metabolism av lurbinectedin.

Cytokrom P450 (CYP)-enzymer: Lurbinectedin är inte någon hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Lurbinectedin är inte någon inducerare av CYP1A2 eller CYP3A4. Potentialen för lurbinectedin att inducera CYP2B6 är okänd.

Transportörsystem: Lurbinectedin är ett substrat för MDR1 (P-gp), men det är inte ett substrat för OATB1P1, OATP1B3, OCT1 eller MATE1. *In vitro* visade lurbinectedin inte någon hämmande potential gentemot MDR1, OATP1B1, OATP1B3 och OCT1. Dessa fynd betraktas dock inte som kliniskt relevanta. Lurbinectedin är inte en hämmare av BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 eller OCT2.

Eliminering

Den terminala halveringstiden för lurbinektedin är 51 timmar. Total plasmaclearance för lurbinektedin är 11 l/t.

Den huvudsakliga utsöndringsvägen för lurbinektedinrelaterad radioaktivitet var via avföring (89 % av dosen), varvid endast spårmängder av oförändrat lurbinektedin upptäcktes i avföring (< 0,2 % av dosen). Den mindre utsöndringsvägen var urin (6 % av dosen), huvudsakligen som oförändrad förening (1 % av dosen) och en metabolit (upp till 1 % av dosen).

Linjäritet/icke-linjäritet

Lurbinektedins farmakokinetik är linjär i dosintervallet 0,02-6,9 mg/m².

Särskilda populationer

Populationsfarmakokinetiska analyser visade att vikt (intervall: 39-154 kg), ålder (intervall: 18-85 år) och kön inte har någon kliniskt meningsfull inverkan på den systemiska exponeringen för lurbinektedin.

Nedsatt leverfunktion

En särskild studie genomfördes för att utvärdera inverkan av olika grader av nedsatt leverfunktion (hepatic impairment, HI) på lurbinektedin hos patienter med avancerade solida tumörer. Patienterna klassificerades enligt klassificeringen från National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) som att ha normal leverfunktion eller lindrigt nedsatt (totalt bilirubin ≤ ULN och ASAT > ULN, eller totalt bilirubin > 1 till ≤ 1,5 x ULN och ASAT = oavsett värde), måttligt nedsatt (totalt bilirubin > 1,5 till ≤ 3 x ULN och ASAT = oavsett värde), eller svårt nedsatt (totalt bilirubin > 3 x ULN) leverfunktion. Patients with normal hepatic function and mild HI received lurbinektedin at 3.2 mg/m² and patients with moderate and severe HI received lurbinektedin at 1.6 mg/m². Inga statistiskt signifikanta skillnader observerades i farmakokinetiken för totalt lurbinektedin bland kohorterna. En statistiskt signifikant högre dosnormaliserad M1 AUC för kvoten metabolit/aktiv substans (*metabolite/parent ratio*, MPR) observerades hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (kvot: 5,95, 90 % KI: 2,54-13,98) och måttligt nedsatt leverfunktion (kvot: 8,65, 90 % KI: 3,94-19,01) jämfört med patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Inga statistiskt signifikanta skillnader observerades i M4 MPR enligt grupper av nedsatt leverfunktion.

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys observerades ingen synbar farmakokinetisk skillnad hos 125 patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion som fick lurbinektedin 3,2 mg/m² var 21:a dag jämfört med 625 patienter med normal leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Inga särskilda studier av lurbinektedin har utförts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser observerades ingen uppenbar farmakokinetisk skillnad hos 165 patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (CrCL på 60-89 ml/min), 73 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL på 30-59 ml/min) och en patient med svårt nedsatt njurfunktion (CrCL på 26 ml/min) som fick lurbinektedin 3,2 mg/m² var 21:a dag jämfört med 166 patienter med normal njurfunktion. De farmakokinetiska egenskaperna för lurbinektedin hos patienter med CrCL < 30 ml/min eller patienter på dialys är okända.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologi

Det primära målet för toxicitet som identifierats hos icke-kliniska arter (råtta, hund och icke-mänsklig primat [non-human primate, NHP]) kännetecknades av svår, reversibel och icke-kumulativ

benmärgsatrofi, som var förknippad med dosrelaterad leukopeni, samt trombocytopeni och anemi. Djur behandlade med lurbinektedin hade dessutom leveravvikelser (flera mörka områden eller svullen lever, förhöjda leverfunktionsmarkörer, gallgångsskada med nekros och/eller ödem, samt hepatocellulär degeneration/apoptos och periportal leverhypertrofi). Ytterligare fynd fanns i magtarmkanalen (mukosal atrofi), njurarna (kortikal tubulär degeneration och vakuolisering), hjärtat (fokal, lätt till måttlig myokardiell degeneration och/eller nekros) och injektionsstället (perivaskulära/vaskulära inflammatoriska reaktioner). En fullständig återhämtning, efter avslutad dosering, noterades för de flesta av dessa förändringar.

Gentoxicitet

Positiva genotoxicitetsresultat erhöles *in vitro* i däggdjurscellinjer som visade dosrelaterad toxicitet vid alla testade koncentrationer (intervall från 48 till 0,188 ng/ml). Positiva gentoxicitetsfynd förväntas för lurbinektedin i dess egenskap av DNA-interagerande antineoplastiskt medel (se avsnitt 4.6).

Karcinogen potential

Karcinogenicitetstestning av lurbinektedin har inte utförts.

Reproduktion och utveckling

Lurbinektedin inducerade maternell toxicitet vid engångsdosen på nivån för högsta tolererade dos (*maximum tolerated dose*, MTD) på 0,6 mg/m² administrerad dag 10 *post-koitum* och svår embryotoxicitet, vilket ledde till 100 % embryodödlighet (se avsnitten 4.4 och 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Mjölksyra
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

ZEPZELCA 2 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

18 månader

ZEPZELCA 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

5 år

Lösning efter beredning och spädning

Kemisk och fysisk stabilitet under användning har påvisats i 24 timmar vid antingen 2 °C-8 °C eller 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart efter beredning. Om det inte används omedelbart är förvaringstider under användning och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C-8 °C, såvida inte beredning/spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Om beredning/spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden, kan det beredda läkemedlet som är klart för administrering förvaras i upp till 24 timmar vid antingen 2 °C-8 °C eller 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

ZEPZELCA 2 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

20 ml injektionsflaska (genomskinligt typ 1-glas) med en propp (butylgummi) och vitfärgad försegling (aluminium), innehållande 2 mg lurbinektedin.

Förpackningsstorlek om 1 injektionsflaska.

ZEPZELCA 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

30 ml injektionsflaska (genomskinligt typ 1-glas) med en propp (butylgummi) och blåfärgad försegling (aluminium), innehållande 4 mg lurbinektedin.

Förpackningsstorlek om 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lämpliga rutiner för korrekt hantering och kassering av cytotoxiska läkemedel måste följas. Du ska ha fått utbildning om rätt teknik för att bereda och späda ZEPZELCA och du ska bära skyddskläder, inklusive mask, skyddsglasögon och handskar, under beredningen och spädningen. Oavsiktlig kontakt med hud, ögon eller slemhinnor måste omedelbart behandlas med stora mängder vatten. Du ska inte arbeta med detta läkemedel om du är gravid.

Infusionsvätska, lösning ska beredas med aseptisk teknik enligt följande:

- Injicera 8 ml (för 4 mg styrka) eller 4 ml (för 2 mg styrka) vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan, vilket ger en lösning som innehåller 0,5 mg/ml lurbinektedin. Skaka injektionsflaskan till fullständig upplösning. Den beredda lösningen är en klar, färglös eller något gulaktig lösning, väsentligen fri från synliga partiklar. Inspektera lösningen visuellt med avseende på partiklar och missfärgning.
- Beräkna erforderlig volym beredd lösning enligt följande:
$$\text{volym (ml)} = \frac{\text{kroppsyta (m}^2\text{)} \times \text{individuell dos (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$
- För administrering genom en central veninfart, dra upp lämplig mängd beredd lösning från injektionsflaskan och tillsätt till en infusionsbehållare som innehåller minst 100 ml spädningsmedel i form av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning.
- För administrering genom en perifer veninfart, dra upp lämplig mängd beredd lösning från injektionsflaskan och tillsätt till en infusionsbehållare som innehåller minst 250 ml spädningsmedel i form av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning.

Följande material är kompatibla med ZEPZELCA utspädd lösning:

- Polyolefinbehållare (polyetylen, polypropen och blandningar).
- PVC (som inte innehåller DEHP), infusionsset av polyuretan och polyolefin (polyetylen, polypropen och polybutadien).
- Inline-filter av polyetersulfon med porstorlekar på 0,22 µm.
- Implanterbara system för venåtkomst med portar av titan och plastharts samt med intravenösa katetrar av polyuretan eller silikon.

ZEPZELCA kan administreras med eller utan inline-filter.

Infusionsslangar som innehåller membranfilter av nylon ska inte användas när den beredda ZEPZELCA-lösningen späds med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.

Lurbinektedin är ett cytotoxiskt läkemedel. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (*Risk Management Plan*, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**PAPPKARTONG ZEPZELCA 2 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

ZEPZELCA 2 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
lurbinektedin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 2 mg lurbinectedin.
En ml beredd lösning innehåller 0,5 mg lurbinectedin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: sackaros, mjölksyra och natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter beredning och ytterligare spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt: hanteras med försiktighet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Förvaringsanvisningar för beredda och utspädda lösningar finns i bipacksedeln.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2032/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**INJEKTIONSFLASKA ZEPZELCA 2 mg****1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

ZEPZELCA 2 mg pulver till koncentrat
lurbinektedin
i.v. användning efter beredning och spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**6. ÖVRIGT**

Cytotoxiskt
PharmaMar, S.A. (logotyp)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG ZEPZELCA 4 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

ZEPZELCA 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
lurbinektedin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 4 mg lurbinectedin.
En ml beredd lösning innehåller 0,5 mg lurbinectedin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: sackaros, mjölksyra och natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter beredning och ytterligare spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt: hanteras med försiktighet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Förvaringsanvisningar för beredda och utspädda lösningar finns i bipacksedeln.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2032/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA ZEPZELCA 4 mg

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ZEPZELCA 4 mg pulver till koncentrat
lurbinektedin
i.v. användning efter beredning och spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Cytotoxiskt
PharmaMar, S.A. (logotyp)

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

ZEPZELCA 2 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

ZEPZELCA 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
lurbinektedin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ZEPZELCA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder ZEPZELCA
3. Hur du använder ZEPZELCA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ZEPZELCA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ZEPZELCA är och vad det används för

ZEPZELCA är ett läkemedel mot cancer som innehåller den aktiva substansen lurbinectedin.

ZEPZELCA används hos vuxna för behandling av en typ av småcellig lungcancer (SCLC) som har spridit sig inom lungorna eller till andra delar av kroppen (utbredd SCLC). Det används tillsammans med atezolizumab som underhållsbehandling hos vuxna vars cancer inte har framskridit (progredierat) efterbehandling med atezolizumab, karboplatin och etoposid (andra läkemedel mot cancer).

Den aktiva substansen i ZEPZELCA, lurbinectedin, verkar genom att binda till det genetiska materialet (DNA) inuti cancerceller. Detta skadar DNA och stör celltillväxten och cellförökningen, vilket leder till cancercelldöd. Det minskar också aktiviteten hos vissa immunceller som hjälper tumörer att växa.

Zepzelca kan ges i kombination med andra läkemedel mot cancer. Det är viktigt att du även läser bipacksedlarna för de andra läkemedel mot cancer som du eventuellt får. Om du har några frågor om dessa läkemedel, vänd dig till läkare.

2. Vad du behöver veta innan du använder ZEPZELCA

Använd inte ZEPZELCA

- om du är allergisk mot lurbinectedin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder ZEPZELCA om du har problem med levern.

Om du är osäker ska du tala med din läkare innan du får ZEPZELCA.

Minskat antal blodkroppar

ZEPZELCA kan orsaka svår och livshotande myelosuppression (ett tillstånd där benmärgen inte kan framställa tillräckligt med blodkroppar). Detta kan leda till febril neutropeni (en minskning av antalet neutrofiler, vita blodkroppar som bekämpar infektioner, med feber) och ett minskat antal blodplättar, komponenter som hjälper blodet att koagulera. Din läkare kommer att ta blodprover för att kontrollera dina blodvärden innan du börjar din behandling med ZEPZELCA och före varje behandlingscykel.

Tala om för din vårdgivare om du utvecklar tecken på infektion, såsom:

- feber
- frossa
- trötthet
- värk i kroppen
- hosta.

eller tecken på lågt antal blodplättar, såsom:

- blåmärken
- blödning från tandkött eller näsa
- blod i urin eller avföring
- sår som blöder under lång tid.

Leverpåverkan

ZEPZELCA kan orsaka ett ökat antal leverenzymmer, vilket kan vara ett tecken på problem med levern. Din läkare kommer att ta blodprover för att kontrollera din leverfunktion före och under behandling med ZEPZELCA.

Allvarliga muskelproblem (rabdomyolys)

ZEPZELCA kan orsaka skador på dina muskler genom att öka nivån av ett enzym i blodet som kallas kreatinfosfokinas (creatine phosphokinase [CPK]). Du ska omedelbart söka läkarvård om du upplever svår muskelsmärta eller muskelsvaghet.

Din läkare kommer att ta ett blodprov för att kontrollera dessa enzymnivåer innan du påbörjar din behandling och regelbundet under behandling med ZEPZELCA.

Infusion läcker ut ur venen (extravasering)

Du ska omedelbart söka läkarvård om du märker att ZEPZELCA-infusionen läcker ut ur venen medan du får infusionen, eller om du märker någon rodnad, svullnad, klåda eller obehag vid injektionsstället vid något tillfälle. Det kan leda till skador och celledöd i vävnaden kring injektionsstället (vävnadsnekros, se även avsnitt 4), som kan kräva operation.

Tumörlyssyndrom

ZEPZELCA kan orsaka att cancerceller bryts ned för snabbt. När många celler bryts ned samtidigt frisätter de substanser i blodet som kan rubba kroppens normala balans. Detta kan skada njurarna och eventuellt orsaka ett livshotande problem såsom onormal hjärtrytm och krampanfall.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till barn och ungdomar i åldern 0-18 år eftersom det inte finns någon relevant användning av ZEPZELCA för behandling av småcellig lungcancer i denna population.

Andra läkemedel och ZEPZELCA

Tala om för din läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive receptfria läkemedel och växtbaserade läkemedel.

Följande läkemedel kan minska ZEPZELCAS effektivitet genom att minska nivån av ZEPZELCA i kroppen:

- fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin (för anfall),
- rifampicin, rifapentin och rifabutin (mot tuberkulos),
- johannesört (*Hypericum perforatum*, ett växtbaserat läkemedel mot lätt nedstämdhet).

Följande läkemedel kan öka risken för biverkningar när du får ZEPZELCA eftersom de ökar nivån av ZEPZELCA i kroppen:

- ketokonazol, itraconazol, posakonazol, flukonazol eller vorikonazol (mot svampinfektioner),
- klaritromycin, erytromycin, telitromycin, ciprofloxacin (mot bakterieinfektioner),
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir, boceprevir, telaprevir (mot hiv-infektion),
- aprepitant (ett läkemedel som används för att förhindra illamående och kräkningar),
- ciklosporin (ett läkemedel som används för att hämma kroppens försvarssystem),
- verapamil, diltiazem (mot högt blodtryck),
- fluvoxamin (ett läkemedel som används för att behandla depression).

Användning av något av dessa läkemedel tillsammans med ZEPZELCA ska om möjligt undvikas.

Graviditet, amning och fertilitet

ZEPZELCA bör inte användas under graviditet.

Detta beror på att djurstudier har visat att ZEPZELCA kan orsaka fosterskador. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Du måste sluta amma innan du påbörjar din behandling med ZEPZELCA och du får inte börja amma igen förrän din läkare har bekräftat att det är säkert att göra det. Detta beror på att det inte är känt om ZEPZELCA utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan därför inte uteslutas.

Om du är kvinna och skulle kunna bli gravid kommer du att behöva göra ett graviditetstest innan du påbörjar behandlingen med ZEPZELCA.

Om du är en kvinna som skulle kunna bli gravid måste du använda effektiva preventivmedel under behandlingen med ZEPZELCA och i 7 månader efter din sista dos.

Om du är en man som har en kvinnlig partner som skulle kunna bli gravid, måste du använda effektiva preventivmedel under behandlingen med ZEPZELCA och i 4 månader efter din sista dos.

Tala med din läkare eller sjuksköterska om de lämpliga preventivmetoderna för dig och din partner.

ZEPZELCA kan påverka din förmåga att få barn eftersom det kan orsaka cellskador (det är cytotoxiskt) och kan orsaka genetiska förändringar (det är mutagent). Tala med läkare om alternativ för att bevara ägg eller spermier innan du använder ZEPZELCA.

Körförmåga och användning av maskiner

Under din behandling med ZEPZELCA kan du uppleva trötthet, yrsel, svindel och illamående. Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du upplever någon av dessa biverkningar.

ZEPZELCA innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder ZEPZELCA

Behandling med ZEPZELCA ska påbörjas och övervakas på ett sjukhus eller klinik av en hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av att använda läkemedel mot cancer.

Dosen av ZEPZELCA är baserad på din kroppsytta, som beräknas med hjälp av din längd och vikt. Rekommenderad dos är 3,2 mg/m² kroppsytta.

ZEPZELCA ges som en infusion (dropp) i en ven under en timme. För att minska risken för att infusionen läcker ut ur venen (extravasering) och inflammation i vener som orsakar en blodpropp (tromboflebit) ska detta läkemedel ges via en central venslang (en tunn, flexibel slang som placeras i en stor ven, vanligtvis i bröstkorgen eller halsen, vilket gör att läkemedel kan levereras direkt till blodomloppet).

Det ges en gång var 21:e dag. Före varje dos kommer din läkare att noggrant testa dina blodvärden, din lever- och njurfunktion, samt dina järnvärden. Baserat på dessa tester kan din läkare rekommendera att man väntar med en dos för att säkerställa att du får den lämpligaste dosen av detta läkemedel. Behandlingen kan fortsätta tills patientens cancer förvärras eller tills patienten upplever allvarliga biverkningar.

ZEPZELCA ska ges efter atezolizumab när båda läkemedlen ges på samma dag.

Om du utvecklar allvarliga biverkningar kan behandlingen pausas eller avbrytas permanent.

Du kommer att få ett annat läkemedel, t.ex. kortikosteroider och serotoninantagonister före behandlingen med ZEPZELCA för att förhindra illamående och kräkningar. Om det behövs kan behandlingen med dessa läkemedel fortsätta efter behandlingen med ZEPZELCA.

Du kommer att få ett annat läkemedel med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) efter behandlingen med ZEPZELCA för att förebygga feber som förknippas med ett lägre antal vita blodkroppar än normalt (neutropeni).

Om du slutar att få ZEPZELCA

Avbryt inte behandlingen med detta läkemedel om du inte har diskuterat detta med din läkare. Detta beror på att ett avbrytande av behandlingen kan stoppa effekten av läkemedlet.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du inte är säker på vad biverkningarna som anges nedan är ska du be din läkare att förklara dem för dig mer i detalj.

Tala omedelbart om för din läkare om du utvecklar någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- svårigheter att andas (dyspné).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- låga nivåer av vita blodkroppar med feber orsakad av infektion (febril neutropeni).
- infusionsläckage ut ur venen (extravasering) medan du får läkemedlet, vilket orsakar rodnad, svullnad, klåda och obehag vid infusionsstället.

Det kan orsaka vävnadsskador och vävnadsdöd kring injektionsstället (vävnadsnekros), som kan kräva operation. En del av symtomen eller tecknen på extravasering kanske inte syns förrän flera timmar efter att de inträffat. Det kan förekomma blåsbildning, fjällande och mörkare hud över injektionsstället. Det är möjligt att det tar några dagar innan hela vävnadsskadan syns.

- lunginfektion (pneumoni) och hosta.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- blodförgiftning (sepsis).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- nedbrytning av muskler som ofta leder till njurskador (rabdomyolys).
- snabb och massiv destruktion av cancerceller, vilket frisätter substanser i blodet som kan rubba kroppens normala balans. Detta kan skada njurarna och eventuellt orsaka ett livshotande problem såsom onormal hjärtrytm och krampanfall (tumörlyssyndrom).

Tala med din läkare om du får någon av följande övriga biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- trötthet (utmattning),
- låga nivåer av röda blodkroppar, vilket kan orsaka trötthet och blek hud (anemi),
- låga nivåer av blodplättar, vilket kan leda till blödning och blåmärken (trombocytopeni),
- låga nivåer av neutrofiler, en typ av vita blodkroppar som bekämpar infektion (neutropeni),
- låga nivåer av vita blodkroppar (leukocyter),
- illamående,
- kräkningar,
- diarré,
- förstoppning,
- minskad aptit,
- smärta i muskler och skelett (muskuloskeletal smärta).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- höga kreatininnivåer i blodet, ett tecken på njurproblem,
- förhöjda nivåer av leverenzymerna i blodet (transaminaser och gammaglutamyltransferas), vilket tyder på problem med leverfunktionen,
- ökad nivå av kreatinfosfokinas i blodet,
- infektion i de delar av kroppen som samlar upp och tömmer ut urin (urinvägsinfektion),
- låga nivåer av sköldkörtelhormon (hypotyreos), vilket kan orsaka trötthet, viktökning, smärta och förändringar i hud och hår,
- ledsmärta (artragi),
- nervskador i armar och ben, vilket kan orsaka smärta eller domningar, svidande eller sticka känsla (perifer neuropati),
- låga nivåer av en typ av vita blodkroppar som kallas lymfocyter (lymfopeni),
- låga nivåer av magnesium i blodet (hypomagnesemi),
- låga nivåer av kalcium i blodet (hypokalcemi),
- magont (buksmärta),
- huvudvärk,
- inflammation i en ven (flebit),
- inflammation i en ven som gör att en blodpropp bildas och blockerar en av dina vener, vilket kan leda till rodnad, svullnad och smärta i det drabbade området (tromboflebit),
- feber (pyrexia),
- svullnad på grund av vätskeansamling (ödem),
- perifer svullnad,
- hudutslag,

- klåda (pruritus),
- infektion,
- hudinfektion,
- smakstörning (dysgeusi),
- smärta eller sveda i magen, uppblåsthet, överdriven rapning eller illamående (dyspepsi),
- inflammation i munslemhinnan (stomatit),
- hosta eller produktiv hosta,
- inflammation i lungorna som orsakar andfåddhet och hosta (pneumonit),
- slemhinneinflammation och
- viktninskning.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- låga nivåer av alla typer av blodkroppar (pancytopeni).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om det här läkemedlets säkerhet.

5. Hur ZEPZELCA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Information om förvaring av beredda och utspädda lösningar finns i avsnittet för hälso- och sjukvårdspersonal.

Använd inte detta läkemedel om du ser synliga partiklar efter beredning eller spädning av läkemedlet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska läkemedel.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

ZEPZELCA 2 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

- Den aktiva substansen är lurbinektedin. Varje injektionsflaska innehåller 2 mg lurbinektedin.
- Övriga hjälpämnen är sackaros, mjölksyra och natriumhydroxid (se avsnitt 2).

ZEPZELCA 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

- Den aktiva substansen är lurbinektedin. Varje injektionsflaska innehåller 4 mg lurbinektedin.
- Övriga hjälpämnen är sackaros, mjölksyra och natriumhydroxid (se avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ZEPZELCA är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

ZEPZELCA 2 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Pulvret har en vit till benvit färg och levereras i en 20 ml injektionsflaska av glas med vitfärgad aluminiumförsegling.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

ZEPZELCA 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Pulvret har en vit till benvit färg och levereras i en 30 ml injektionsflaska av glas med blåfärgad aluminiumförsegling.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Instruktioner för användning, beredning, hantering och kassering

Lämpliga rutiner för korrekt hantering och kassering av cytotoxiska läkemedel måste följas.

Du ska ha fått utbildning om rätt teknik för att bereda och späda ZEPZELCA och du ska bära skyddskläder, inklusive mask, skyddsglasögon och handskar, under beredningen och spädningen. Oavsiktlig kontakt med hud, ögon eller slemhinnor måste omedelbart behandlas med stora mängder vatten. Du ska inte arbeta med detta läkemedel om du är gravid.

Förberedelse för intravenös infusion

ZEPZELCA måste beredas och spädas ytterligare före infusion (se även avsnitt 3). Lämpliga aseptiska tekniker måste användas.

ZEPZELCA får inte administreras som en blandning med andra läkemedel än spädningsmedlet i samma infusion. Inga inkompatibiliteter har observerats mellan ZEPZELCA och polyolefinbehållare (polyetylen, polypropen och blandningar), infusionsset av PVC (som inte innehåller DEHP), polyuretan och polyolefin (polyetylen, polypropylen och polybutadien), inline-filter av polyetersulfon med porstorlekar på 0,22 mikroner och implanterbara system för venåtkomst med portar av titan och plastharts samt med intravenösa katetrar av polyuretan eller silikon.

Infusionsslangar som innehåller membranfilter av nylon ska inte användas när den beredda ZEPZELCA-lösningen späds med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.

Anvisningar för beredning

Injicera 8 ml (för 4 mg styrka) eller 4 ml (för 2 mg styrka) vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan.

En spruta används för att injicera rätt mängd vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan. Skaka injektionsflaskan till fullständig upplösning. Den beredda lösningen blir en klar, färglös eller något gulaktig lösning, väsentligen fri från synliga partiklar.

Denna beredda lösning innehåller 0,5 mg/ml lurbinektedin vilket kräver ytterligare spädning. Den är endast avsedd för engångsbruk.

Instruktioner för spädning

Beräkna den volym som krävs enligt följande:

$$\text{volym (ml)} = \frac{\text{kroppsyta (m}^2\text{)} \times \text{individuell dos (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Dra upp lämplig mängd beredd lösning från injektionsflaskan.

Om intravenös administrering ska göras via en central veninfart, tillsätt den beredda lösningen till en infusionspåse som innehåller minst 100 ml spädningsmedel (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning).

Om central venåtkomst inte är möjlig och en perifer veninfart måste användas, tillsätt den beredda lösningen till en infusionspåse som innehåller minst 250 ml spädningsmedel (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning).

Inspektera den parenterala lösningen visuellt med avseende på partiklar före intravenös administrering. Efter beredning ska infusionen administreras omedelbart.

Lösningarnas stabilitet under användning

Kemisk och fysisk stabilitet under användning har påvisats i 24 timmar vid antingen 2 °C till 8 °C eller 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart efter beredning. Om det inte används omedelbart är förvaringstider under användning och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte beredning/spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Om beredning/spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden, kan det beredda läkemedlet som är klart för administrering förvaras i upp till 24 timmar vid antingen 2 °C-8 °C eller 25 °C.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska läkemedel.