

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZEPZELCA 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
 ZEPZELCA 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ZEPZELCA 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 2 mg Lurbinectedin.

ZEPZELCA 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 4 mg Lurbinectedin.

Ein ml der rekonstituierten Lösung enthält 0,5 mg Lurbinectedin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Weißes bis weißliches Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ZEPZELCA wird in Kombination mit Atezolizumab zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium angewendet, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die ZEPZELCA-Therapie sollte von medizinischem Fachpersonal, das in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Bei Verabreichung in Kombination mit Atezolizumab beträgt die empfohlene Lurbinectedin-Dosis 3,2 mg/m² alle 21 Tage bis zur Krankheitsprogression oder bis zu inakzeptabler Toxizität.

Bei der Verabreichung von Lurbinectedin und Atezolizumab am selben Tag sollte Atezolizumab zuerst verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die empfohlene intravenöse oder subkutane Dosis von Atezolizumab sowie Empfehlungen bezüglich einer Dosisanpassung aufgrund von Toxizität entnehmen Sie bitte der entsprechenden Fachinformation.

Die Behandlung mit ZEPZELCA darf nur eingeleitet werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl (ANC) mindestens 1,5 × 10⁹/l und die Thrombozytenzahl mindestens 100 × 10⁹/l beträgt.

Behandlungsfortsetzung und Behandlungsverzögerungen

Weitere Behandlungszyklen (d. h. Zyklus 2 oder nachfolgende) werden alle 21 Tage verabreicht, wenn der Patient alle oben aufgeführten Kriterien für die Fortsetzung der Behandlung erfüllt (siehe auch Tabelle 2 hinsichtlich Kriterien für Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen von ZEPZELCA).

Wenn ein Patient die Anforderungen für die Fortsetzung der Behandlung an Tag 1 eines Zyklus nach Zyklus 1 nicht erfüllt, wird die Behandlung bis zu einer angemessenen Erholung für maximal 21 Tage nach dem geplanten Datum der Behandlung ausgesetzt. Wenn nach einer Verzögerung von 21 Tagen keine Erholung eingetreten ist, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Falls Atezolizumab aufgrund einer schweren immunologischen Nebenwirkung abgesetzt wird, kann die Behandlung mit Lurbinectedin in der aktuellen Dosis als Monotherapie fortgesetzt werden. Wenn die Immuntoxizität trotz Absetzen von Atezolizumab erneut auftritt, sollte die Behandlung mit Lurbinectedin ebenfalls abgebrochen werden.

Arzneimittel vor der Infusion

Folgende Arzneimittel sollten vor der Infusion zur antiemetischen Prophylaxe verabreicht werden:

- Corticosteroide (intravenöses Dexamethason 8 mg oder Äquivalent)
- Serotonin-Antagonisten (intravenöses Ondansetron 8 mg oder Äquivalent)

Arzneimittel nach der Infusion

Eine Primärprophylaxe mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (*Ggranulocyte Colony-Stimulating Factor*, G-CSF) wird empfohlen, um das Risiko einer schweren Neutropenie/febrilen Neutropenie zu reduzieren.

Bei Bedarf kann die Medikation nach der Infusion die Verabreichung einer verlängerten antiemetischen Behandlung über 2 Tage umfassen:

- Corticosteroide (orales Dexamethason 4 mg oder Äquivalent) oder
- Serotonin-Antagonisten (orales Ondansetron 8 mg oder Äquivalent) oder
- Metoclopramid (intravenös oder oral 10 mg oder Äquivalent alle 8 Stunden)

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Die empfohlenen Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Die empfohlenen Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 2

Dosisanpassung für die gleichzeitige Anwendung mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Lurbinectedin mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Lurbinectedin-Dosis auf 50 % der zugelassenen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5). Im Falle von Nebenwirkungen unter der reduzierten Anfangsdosis sind bis zu zwei nachfolgende Dosisreduktionen um jeweils 20 % zulässig (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Tabelle 1: Dosisreduktion für ZEPZELCA bei Nebenwirkungen

Empfohlene Anfangsdosis	1. Dosisreduktion	2. Dosisreduktion	3. Dosisreduktion
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Absetzen
1,6 mg/m ^{2*}	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Absetzen

* Dosisreduktionsschema, das auf die um 50 % reduzierte Dosis (d. h. 1,6 mg/m²) anwendbar ist, die in Fällen von mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder gleichzeitiger Anwendung mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren verwendet wird.

Tabelle 2: Kriterien für Dosisanpassungen für ZEPZELCA bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
Neutropenie ^b (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 4 ODER febrile Neutropenie jeglichen Grades ODER assoziiert mit einer Infektion/Sepsis jeglichen Grades	<ul style="list-style-type: none"> • ZEPZELCA aussetzen, bis Grad ≤ 1 und assoziiertes Fieber/Infektion/Sepsis abgeklungen ist, UND • ZEPZELCA mit einer reduzierten Dosis wieder aufnehmen^b
Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 3 mit Blutung ODER Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • ZEPZELCA aussetzen bis Thrombozytenzahl ≥ 100 × 10⁹/l UND • ZEPZELCA mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 2

Fortsetzung der Tabelle

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
Hepatotoxizität (siehe Abschnitt 4.4) und andere Nebenwirkungen	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> ZEPZELCA aussetzen bis Grad ≤ 1 (für AST und ALT bis ≤ 3 ULN) UND ZEPZELCA mit derselben Dosis wieder aufnehmen
	Grad ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> ZEPZELCA aussetzen bis Grad ≤ 1 (für AST und ALT bis ≤ 3 ULN) UND ZEPZELCA mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen
Rhabdomyolyse	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> ZEPZELCA aussetzen bis Grad ≤ 1 UND ZEPZELCA mit derselben Dosis wieder aufnehmen
	Grad ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> ZEPZELCA dauerhaft absetzen
Nicht-hämatologische Toxizität	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> ZEPZELCA aussetzen bis Grad ≤ 1 UND ZEPZELCA mit derselben Dosis wieder aufnehmen
	Grad ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> ZEPZELCA aussetzen bis Grad ≤ 1 UND ZEPZELCA mit einer reduzierten Dosis wieder aufnehmen
Tumorlysesyndrom	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> ZEPZELCA aussetzen bis Grad ≤ 1 UND ZEPZELCA mit derselben Dosis wieder aufnehmen
	Grad ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> ZEPZELCA dauerhaft absetzen
Jede Nebenwirkung, die häufige oder längere (> 2 Wochen) Dosisverzögerungen erfordert	-	<ul style="list-style-type: none"> Dosis von ZEPZELCA reduzieren oder absetzen

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

^b Patienten mit isolierter Neutropenie Grad 4 (Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm³) und ohne G-CSF als Primärprophylaxe können eine G-CSF-Prophylaxe erhalten, anstatt sich einer Lurbinectedin-Dosisreduktion zu unterziehen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter ab ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (CrCL 60–89 ml/min) oder mittelschwerer (CrCL 30–59 ml/min) Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Lurbinectedin wurde bei keiner ausreichenden Anzahl von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCL < 30 ml/min) oder terminaler Nierenerkrankung untersucht, um das Risiko abzuschätzen; daher sollte es bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit erhöhten AST- oder ALT-Werten (AST oder ALT > 3 × ULN) wird die Behandlung mit Lurbinectedin nicht empfohlen, da nur begrenzte klinische Erfahrungen vorliegen.

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Gesamtbilirubin 1 bis ≤ 1,5 × ULN und beliebige AST) wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1,5 bis ≤ 3 × ULN und beliebige AST) beträgt die empfohlene Dosis von ZEPZELCA 1,6 mg/m² als intravenöse Infusion über 60 Minuten alle 21 Tage bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung sollten auf verstärkte Nebenwirkungen überwacht werden. Im Falle von Nebenwirkungen unter der reduzierten Anfangsdosis sind bis zu zwei nachfolgende Dosisreduktionen um jeweils 20 % zulässig (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von ZEPZELCA bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 3 × ULN) sollte vermieden werden. Wenn die Anwendung von ZEPZELCA nicht vermieden werden kann, beträgt die empfohlene Dosis 1,6 mg/m² als intravenöse Infusion über 60 Minuten alle 21 Tage bis zur Krankheitsprogression oder bis zu inakzeptabler Toxizität (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollten auf verstärkte Nebenwirkungen überwacht werden. Im Falle von Nebenwirkungen unter der reduzierten Anfangsdosis sind bis zu zwei nachfolgende

Dosisreduktionen um jeweils 20 % zulässig (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt bei der Behandlung des SCLC (*small cell lung cancer*, kleinzelliges Lungenkarzinom) keinen relevanten Nutzen von ZEPZELCA bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

ZEPZELCA ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

ZEPZELCA muss vor der Anwendung rekonstituiert und dann weiter verdünnt werden.

Die Verwendung eines zentralen Venenkatheters sollte in Betracht gezogen werden, um das Risiko eines Extravasats (siehe Abschnitt 4.4) und einer Thrombophlebitis zu reduzieren, insbesondere bei Patienten mit schlechtem Venenzugang.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

ZEPZELCA kann eine schwere und lebensbedrohliche Myelosuppression einschließlich febriler Neutropenie und Sepsis verursachen.

ZEPZELCA sollte nicht bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl von weniger als 1,5 × 10⁹/l und einer Thrombozytenzahl von weniger als 100 × 10⁹/l bei Therapiebeginn angewendet werden.

Ein großes Blutbild, einschließlich Differentialblutbild und Thrombozytenzahl, sollte bei Therapiebeginn und vor jedem Zyklus überwacht werden. Dosisanpassungen können erforderlich sein (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2).

Bei Neutrophilenzahlen von weniger als 500/mm³ oder einem Wert unter der unteren Normgrenze, der mit einer Infektion/Sepsis assoziiert ist, wird die Anwendung von G-CSF empfohlen.

Hepatotoxizität

ALT- und AST-Anstiege wurden unter ZEPZELCA berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Leberwerte, einschließlich ALT, AST und Bilirubin, sollten vor Beginn der Behandlung mit ZEPZELCA und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung, wie klinisch indiziert, überwacht werden. Dosisanpassungen können erforderlich sein (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Extravasat, das zu Gewebsnekrose führt

Es kann ein Extravasat von ZEPZELCA auftreten, das zu Haut- und Weichteilverlet-

zungen führt, einschließlich Nekrosen, die ein Débridement erfordern (siehe Abschnitt 4.8).

Die Verwendung eines zentralen Venenkatheters sollte in Betracht gezogen werden, um das Risiko eines Extravasats zu reduzieren, insbesondere bei Patienten mit schlechtem Venenzugang. Die Patienten müssen während der ZEPZELCA-Infusion auf Anzeichen und Symptome eines Extravasats überwacht werden.

Wenn eine Extravasat auftritt, muss die Infusion sofort abgebrochen, der Infusionskatheter entfernt und der Patient auf Anzeichen und Symptome einer Gewebsnekrose überwacht werden. Die Zeit bis zum Auftreten einer Nekrose nach einem Extravasat kann variieren. Es sollten unterstützende Maßnahmen durchgeführt und bei Bedarf ein geeigneter Facharzt für die Behandlung von Anzeichen und Symptomen eines Extravasats konsultiert werden. Nachfolgende Infusionen sollten an einer Stelle verabreicht werden, die nicht von einem Extravasat betroffen war.

Rhabdomyolyse

Bei Patienten, die mit ZEPZELCA behandelt wurden, wurde über Rhabdomyolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Kreatinphosphokinase (*Creatine phosphokinase*, CPK) sollte vor Beginn der Behandlung mit ZEPZELCA und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung, wie klinisch indiziert, überwacht werden.

Wenn eine Rhabdomyolyse auftritt, sollten umgehend unterstützende Maßnahmen wie parenterale Hydratation, Harnalkalisierung und Dialyse wie indiziert eingeleitet werden. Die Behandlung mit ZEPZELCA sollte je nach Schweregrad ausgesetzt oder die Dosis reduziert werden [siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2].

Wenn Arzneimittel, die bekanntermaßen mit Rhabdomyolyse assoziiert sind (z. B. Statine), gleichzeitig mit Lurbinectedin angewendet werden, ist Vorsicht geboten, da das Risiko einer Rhabdomyolyse erhöht sein kann.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Tumorlysesyndrom (TLS), das einen tödlichen Verlauf nehmen kann, wurde für die Behandlung mit ZEPZELCA berichtet. Medizinisches Fachpersonal ist angewiesen, Patienten engmaschig auf TLS zu überwachen, insbesondere solche mit einer hohen Tumorlast. Zu den wichtigsten Vorsichtsmaßnahmen gehören die Vermeidung von Dehydratation und die Behandlung eines Elektrolytungleichgewichts. Ein auftretendes TLS ist umgehend zu behandeln und die potenzielle Notwendigkeit einer Unterbrechung oder eines Abbruchs der Behandlung ist zu erwägen (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Embryofetale Toxizität

Lurbinectedin kann den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird

vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest empfohlen.

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 7 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 4 Monate nach der letzten Dosis ein Kondom verwenden. Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen für denselben Zeitraum eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 und 5.3).

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen – SCLC

Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von ≥ 2 , Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS), einer Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder einer Verabreichung systemischer Immunsuppressiva innerhalb von 1 Woche vor der Aufnahme in die Studie wurden von der pivotalen SCLC-Studie ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Da keine Daten vorliegen, sollte Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab bei diesen Populationen nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzens/Risikos auf Einzelfallbasis angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung starker oder moderater CYP3A-Inhibitoren auf Lurbinectedin

In einer speziellen Studie zu Arzneimittelwechselwirkung ($n = 8$) mit Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, war die systemische Exposition von Lurbinectedin insgesamt um etwa das 2,7-Fache ($AUC_{0-\infty}$) erhöht und die Gesamt-Plasma-Clearance um 63 % reduziert, wenn Lurbinectedin gleichzeitig mit Itraconazol (tägliche Gesamtdosis von 200 mg für 12 Tage, 4 Tage vor und bis zu 8 Tage nach der Verabreichung von Lurbinectedin) verabreicht wurde.

Die gleichzeitige Anwendung von ZEPZELCA und starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir, Atazanavir, Indinavir, Boceprevir, Telaprevir) oder moderaten CYP3A-Inhibitoren (z. B. Aprepitant, Ciprofloxacin, Erythromycin, Cyclosporin, Fluconazol, Diltiazem, Verapamil) nicht vermieden werden kann, sollte die ZEPZELCA-Dosis auf 50 % der zugelassenen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Im Falle von Nebenwirkungen unter der reduzierten Anfangsdosis sind bis zu zwei nachfolgende Dosisreduktionen um jeweils 20 % zulässig (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Wirkung starker CYP3A-Induktoren auf Lurbinectedin

In einer speziellen Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen ($n = 8$) mit Bosentan,

einem moderaten CYP3A4-Induktor, war die systemische Exposition von Lurbinectedin insgesamt um etwa 20 % ($AUC_{0-\infty}$) verringert und die Gesamt-Plasma-Clearance um 25 % erhöht, wenn Lurbinectedin gleichzeitig mit Bosentan (125 mg zweimal täglich über 5 Tage) verabreicht wurde. Die Größenordnung dieser Veränderungen schließt daher eine klinisch relevante Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von moderaten CYP3A4-Induktoren (z. B. Bosentan, Cenobamat, Dabrafenib, Efavirenz, Etravirin, Lorlatinib, Pexidartinib, Phenobarbital, Primidon, Sotorasib) auf die Lurbinectedin-Exposition aus und es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) und ZEPZELCA sollte vermieden werden. Alternative Wirkstoffe mit geringerer CYP3A-Induktion sollten in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Behandlung mit Lurbinectedin ein Schwangerschaftstest empfohlen.

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 7 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 4 Monate nach der letzten Dosis ein Kondom verwenden. Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen für denselben Zeitraum eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.3).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lurbinectedin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine schwere embryofetale Entwicklungstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Lurbinectedin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Lurbinectedin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Schwangere oder Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht schwanger sind, müssen über das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind informiert werden. Wenn ZEPZELCA während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin während der Behandlung mit ZEPZELCA schwanger wird, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind unterrichtet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lurbinectedin/Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Lurbinectedin ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

Obwohl keine spezifischen Studien zur Beurteilung der Fertilität mit Lurbinectedin durchgeführt wurden und in Toxizitätsstudien keine eindeutigen Anzeichen einer Toxizität für die Fortpflanzungsorgane beobachtet wurden, ist es aufgrund der Art der Verbindung (zytotoxisch und mutagen) wahrscheinlich, dass die Fortpflanzungsfähigkeit beeinflusst wird.

Vor der Behandlung sollte aufgrund der Möglichkeit irreversibler Unfruchtbarkeit aufgrund der Therapie mit Lurbinectedin eine Beratung zur Konservierung von Eizellen oder Spermien eingeholt werden. Bei Patienten, die nach der Behandlung Kinder haben möchten, wird auch eine genetische Beratung empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ZEPZELCA hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen Ermüdung/Fatigue, Schwindelgefühl, Vertigo und Übelkeit auftreten, sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (37,6 %), Ermüdung/Fatigue* (34,3 %), Anämie (33,9 %), Thrombozytopenie (27,7 %) und Neutropenie (25,2 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3/4 waren Neutropenie (12,4 %), Thrombozytopenie (11,2 %), Anämie (9,5 %) und Ermüdung/Fatigue* (5,0 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 34,3 % der Patienten auf, die ZEPZELCA mit Atezolizumab erhielten. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie (2,9 %), Pneumonie (3,7 %), Atemwegsinfektion (2,5 %) und Dyspnoe (2,1 %). Bei 5 % der Patienten, die ZEPZELCA und Atezolizumab erhielten, traten tödliche Nebenwirkungen auf, in den meisten Fällen aufgrund von Pneumonie und anderen Lungeninfektionen.

Die Behandlung mit ZEPZELCA wurde bei 5,8 % der Patienten, die ZEPZELCA in Kombination mit Atezolizumab erhielten, aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abgebrochen. Die häufigste Nebenwirkung, die ein dauerhaftes Absetzen von ZEPZELCA erforderte, war Neutropenie (1,7 %).

Bei 28,9 % der Patienten, die ZEPZELCA und Atezolizumab erhielten, traten Nebenwirkungen auf, die zu einer Unterbrechung der ZEPZELCA-Behandlung führten. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Unterbrechung führten, waren Neutropenie (5,4 %), Anämie (5,0 %), Ermüdung/Fatigue* (4,6 %) und Thrombozytopenie (3,3 %).

Bei 16,1 % der Patienten, die ZEPZELCA und Atezolizumab erhielten, erfolgten Dosis-

reduktionen von ZEPZELCA aufgrund einer Nebenwirkung. Die häufigsten Nebenwirkungen, die eine Dosisreduktion bei Patienten, die ZEPZELCA und Atezolizumab erhielten, erforderlich machten, umfassten Thrombozytopenie (4,1 %), Ermüdung/Fatigue* (3,3 %), Übelkeit (2,1 %) und Erbrechen (2,1 %).

* Für zusammengefasste bevorzugte Bezeichnungen siehe Fußnote in Tabelle 3.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der klinischen Studie IMforte berichteten Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit in Tabelle 3 aufgeführt.

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen basieren auf der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse jeglicher Ursache, die bei 242 Patienten identifiziert wurden, die in der klinischen Studie IMforte Lurbinectedin in Kom-

bination mit Atezolizumab während einer medianen Behandlungsdauer von 4,4 Monaten erhielten (siehe Abschnitt 5.1 für Informationen zu den Hauptmerkmalen der Teilnehmer an dieser klinischen Studie). Nach der Markteinführung wurden weitere Nebenwirkungen berichtet.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$); „nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)“. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeführt.

Siehe Tabelle 3

Tabelle 3. Nebenwirkungen bei Patienten, die mit ZEPZELCA in Kombination mit Atezolizumab behandelt wurden

Häufigkeitskategorie (beliebiger Grad)	Nebenwirkungen nach Systemorganklasse	Beliebiger Grad (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Häufig	Pneumonie	5,4	3,3
	Harnwegsinfektion ^a	5,4	0,4
	Infektion	3,3	1,2
	Hautinfektion ^b	2,1	0,4
Gelegentlich	Sepsis	0,4	0,4
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Sehr häufig	Anämie	33,9	9,5
	Thrombozytopenie	27,7	11,2
	Neutropenie	25,2	12,4
	Leukopenie	12,4	2,9
Häufig	Lymphopenie	5,4	2,1
	Febrile Neutropenie	1,7	1,7
Gelegentlich	Panzytopenie	0,4	0,4
Endokrine Erkrankungen			
Häufig	Hypothyreose	7,9	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Sehr häufig	Appetit vermindert	18,2	0,8
Häufig	Hypomagnesiämie	5,4	0,4
	Hypokalzämie	4,5	0,8
Sehr selten	Tumorlysesyndrom ^c	Häufigkeit nicht bekannt	-
Erkrankungen des Nervensystems			
Häufig	Periphere Neuropathie ^d	8,3	0,8
	Kopfschmerzen	6,6	0
	Dysgeusie	2,9	0
Gefäßerkrankungen			
Häufig	Phlebitis	7,0	0
	Thrombophlebitis	4,5	0,4
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Sehr häufig	Dyspnoe	10,7	2,5
Häufig	Husten	9,9	0
	Pneumonitis	4,5	0,8
	Husten mit Auswurf	4,1	0

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Häufigkeits-kategorie (beliebiger Grad)	Nebenwirkungen nach System-organklasse	Beliebiger Grad (%)	Grad ≥ 3 (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Sehr häufig	Übelkeit	37,6	2,9
	Diarrhö	15,7	0,4
	Erbrechen	14,9	0,8
	Obstipation	12,8	0
Häufig	Abdominalschmerz ^e	9,9	0,4
	Dyspepsie	4,5	0
	Stomatitis	2,5	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Häufig	Pruritus	7,9	0,4
	Ausschlag	5,8	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ^f	15,7	0,8
Häufig	Arthralgie	8,3	1,2
Selten	Rhabdomyolose ^c	Häufigkeit nicht bekannt	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Sehr häufig	Ermüdung/Fatigue ^g	34,3	5,0
Häufig	Ödem ^h	6,2	0,4
	Fieber	5,4	0
	Periphere Schwellung	4,5	0,4
	Extravasat ⁱ	3,3	0
	Schleimhautentzündung	2,5	0
Untersuchungen			
Häufig	Transaminasen erhöht ^j	9,1	2,9
	Kreatinin im Blut erhöht	5,4	0
	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	3,3	0,8
	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	2,1	0,4
	Gewicht erniedrigt	3,3	0

^a Einschließlich Harnwegsinfektion, Zystitis
^b Einschließlich Hautinfektion, Zellulitis
^c Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar), nach der Markteinführung berichtet (zum Grad liegen keine Angaben vor)
^d Einschließlich Hypästhesie, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie
^e Einschließlich abdominale Beschwerden, Bauch aufgetrieben, Abdominalschmerz, Oberbauchschmerz
^f Einschließlich Rückenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerz in einer Extremität
^g Einschließlich Asthenie, Ermüdung/Fatigue
^h Einschließlich Ödem, Ödem peripher
ⁱ In wenigen Fällen wurde eine Gewebsnekrose berichtet
^j Einschließlich Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Transaminasen erhöht

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkung

Neutropenie

In der IMforte-Studie traten bei 25,2 % der Patienten Neutropenie (alle Grade), bei 12,4 % Neutropenie Grad 3/4, bei 1,7 % febrile Neutropenie und bei 0,4 % Sepsis auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Neutropenie* (alle Grade) betrug 10 Tage (Bereich: 7–29). Die mediane Dauer war 11 Tage (Bereich: 1–196). Neutropenie* führte bei 1,7 % bzw. 5,4 % der Patienten zu einer Dosisreduktion oder -unterbrechung. Bei 1,7 % der Patienten wurde die Behandlung dauerhaft abgebrochen.

Hepatotoxizität

In der IMforte-Studie wurde bei 6,6 % der Patienten eine ALT-Erhöhung (2,5 % \geq Grad 3) berichtet, während bei 7,0 % der Patienten eine AST-Erhöhung (1,2 % \geq Grad 3) berichtet wurde. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer ALT-Erhöhung (alle Grade) betrug 7 Tage (Bereich: 3–22). Die mediane Dauer war 17 Tage (Bereich: 7–21). Eine ALT-Erhöhung führte bei jeweils 0,4 % der Patienten zu einer Dosisreduktion bzw. -unterbrechung. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer AST-Erhöhung (alle Grade) betrug 4 Tage (Bereich: 3–8).

Die mediane Dauer war 9 Tage (Bereich: 6–21). Eine AST-Erhöhung führte bei 0,8 % der Patienten zu einer Dosisreduktion.

Rhabdomyolyse

Nach der Markteinführung von ZEPZELCA wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet. Es wurden keine tödlichen Fälle berichtet.

Extravasat

Bei der Anwendung von ZEPZELCA nach der Markteinführung wurden gelegentlich Fälle eines Extravasats mit lokaler Reizung berichtet. In wenigen Fällen wurde über Gewebsnekrosen berichtet, die ein Débridement erforderten.

Tumorlysesyndrom

Nach der Markteinführung von ZEPZELCA wurden Fälle von Tumorlysesyndrom berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
 www.afmmps.be
 Abteilung Vigilanz:
 Website: www.notifierunefettindesirable.be
 e-mail: adr@fagg-afmmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
 Website : www.guichet.lu/pharmakovigilanz
 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Verdacht auf eine Überdosierung den Patienten engmaschig auf Myelosuppression und Leberenzyme überwachen und gegebenenfalls unterstützende Maßnahmen ergreifen.

Es ist kein Antidot für eine Überdosis Lurbinectedin bekannt.

Es wird nicht erwartet, dass eine Hämodialyse die Elimination von Lurbinectedin verstärkt, da Lurbinectedin stark an Plasma-

proteine gebunden ist (99 %) und die renale Ausscheidung vernachlässigbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX69

Wirkmechanismus

Lurbinectedin hemmt den onkogenen Transkriptionsprozess durch (i) Bindung an CG-reiche DNA-Sequenzen innerhalb von Promotoren proteinkodierender Gene; (ii) die Entfernung von onkogenen Transkriptionsfaktoren von ihren Bindungsstellen und (iii) das Anhalten der Elongation durch die RNA-Polymerase II sowie den spezifischen Abbau durch das Ubiquitin-/Proteasom-System. Alle diese Prozesse bringen den Zellzyklus zum Stillstand und führen zur Apoptose von Tumorzellen.

Lurbinectedin unterdrückt die Expression von inflammatorischen und motilitätsbezogenen Genen bei nicht toxischen nanomolaren Konzentrationen *in vitro* und hemmt gleichzeitig die Zellmigration und -adhäsion. Bei höheren Konzentrationen induziert es die Apoptose in Monozyten und Makrophagen durch die Aktivierung von Caspase-8. *In vivo* (Mausmodelle) schränkt die Antitumor-Dosierung (0,18–0,20 mg/kg) das Tumorstadium ein, reduziert spezifische Immunzellpopulationen und verringert die Tumovaskularität.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

Das Potenzial von Lurbinectedin für eine QTc-Verlängerung wurde bei 39 Patienten mit fortgeschrittenem Krebs untersucht. Bei einer Lurbinectedin-Dosis von 3,2 mg/m² alle 21 Tage wurden keine großen Auswirkungen auf das QTc-Intervall (> 10 ms) festgestellt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kleinzelliges Lungenkarzinom im extensiven Stadium

Die Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie mit ZEPZELCA in Kombination mit Atezolizumab wurde in IMforte, einer randomisierten, multizentrischen, offenen Studie bei 483 Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium im Rahmen der Erstlinienbehandlung untersucht. Die Teilnehmer waren für die Randomisierung geeignet, wenn sie basierend auf der radiologischen Beurteilung innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung nach Abschluss von 4 Zyklen der Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid CR, PR oder SD gemäß RECIST v1.1 erreichten und einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 aufwiesen. Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Erhaltungstherapie mit Lurbinectedin und Atezolizumab oder nur Atezolizumab. Patienten im Arm mit Lurbinectedin und Atezolizumab erhielten eine Primärprophylaxe mit G-CSF, es sei denn, diese war kontraindiziert. Patienten mit ZNS-Metastasen, einer Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder einer Verabreichung

systemischer Immunsuppressiva innerhalb von 1 Woche vor der Aufnahme wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Randomisierung wurde nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), Laktatdehydrogenase (LDH) (\leq ULN vs. $>$ ULN), Vorhandensein von Lebermetastasen bei der Aufnahme (ja vs. nein) und vorherigem Erhalt einer prophylaktischen Schädelbestrahlung (ja vs. nein) stratifiziert.

Die Patienten wurden in einen der beiden folgenden Behandlungsarme randomisiert:

- ZEPZELCA 3,2 mg/m² intravenös mit Atezolizumab 1 200 mg intravenös einmal alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität oder
- Atezolizumab 1 200 mg intravenös einmal alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität.

Die primären Wirksamkeitseindpunkte waren das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und das durch die unabhängige Prüfeinrichtung (*Independent Review Facility*, IRF) beurteilte progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) gemäß den Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens bei soliden Tumoren (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) v1.1 in der randomisierten Population (siehe Tabelle 5).

Insgesamt wurden 483 Patienten randomisiert: 242 in den Arm mit ZEPZELCA und Atezolizumab und 241 in den Arm mit Atezolizumab. Das mediane Alter betrug 66 Jahre (Bereich 35 bis 85 Jahre, 13 % \geq 75 Jahre). Die Mehrzahl der Patienten waren Weiße (81,6 %), 12,8 % Asiaten, 6,6 % Hispanoamerikaner und < 1 % Schwarze oder Afroamerikaner. Die meisten Patienten waren männlich (62,5 %) und 97,5 % waren aktuelle oder frühere Raucher. Der ECOG-Leistungsstatus bei Baseline betrug 0 (42,9 %) oder 1 (57,1 %).

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 5 und in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 4 und Abbildungen 1 und 2 auf Seite 7

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ZEPZELCA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von SCLC gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach einer Lurbinectedin-Dosis von 3,2 mg/m², verabreicht als einstündige intravenöse Infusion, betragen die geometrischen Mittelwerte von C_{max} und der AUC_∞ im Plasma insgesamt 107 µg/l bzw. 551 µg*h/l. Bei wiederholter Gabe alle 21 Tage wird keine Akkumulation von Lurbinectedin im Plasma beobachtet.

Verteilung

Das typische Verteilungsvolumen von Lurbinectedin im *Steady State* beträgt 504 l. Die Bindung an Plasmaproteine beträgt ungefähr 99 %, sowohl an Albumin als auch an das saure Alpha-1-Glykoprotein, mit einem berechneten Blut-Plasma-Quotienten von 0,68.

Biotransformation

In-vitro-Studien

In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen und Supersomen deuten darauf hin, dass hauptsächlich CYP3A4 das für den hepatischen Metabolismus von Lurbinectedin verantwortliche CYP-Enzym ist.

Cytochrom P450(CYP)-Enzyme: Lurbinectedin ist kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6,

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse aus IMforte

	Lurbinectedin mit Atezolizumab N = 242	Atezolizumab N = 241
Gesamtüberleben¹		
Todesfälle (%)	113 (46,7 %)	136 (56,4 %)
Median, Monate (95 %-KI)	13,2 (11,9; 16,4)	10,6 (9,5; 12,2)
Hazard Ratio ² (95 %-KI)	0,73 (0,57; 0,95)	
p-Wert ^{3, 6}	0,0174	
Progressionsfreies Überleben^{1, 4, 5}		
Anzahl der Ereignisse (%)	174 (71,9 %)	202 (83,8 %)
Median, Monate (95 %-KI)	5,4 (4,2; 5,8)	2,1 (1,6; 2,7)
Hazard Ratio ² (95 %-KI)	0,54 (0,43; 0,67)	
p-Wert ^{3, 7}	< 0,0001	

Stichtag: 29. Juli 2024
¹ Gemessen ab dem Zeitpunkt der Randomisierung
² Stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, LDH-Spiegel, Vorhandensein von Lebermetastasen und vorheriger prophylaktischer Schädelbestrahlung
³ Basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test
⁴ Gemäß IRF-Bestimmung
⁵ Gemäß RECIST v1.1
⁶ Verglichen mit dem zugewiesenen Alpha von 0,0313 (zweiseitig) für diese OS-Zwischenanalyse.
⁷ Verglichen mit dem zugewiesenen Alpha von 0,001 (zweiseitig) für diese abschließende PFS-Analyse.
 KI = Konfidenzintervall

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in IMforte

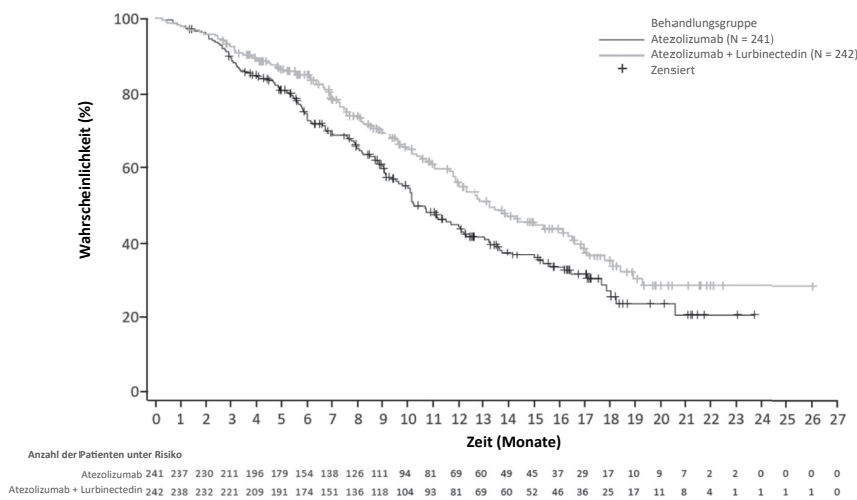
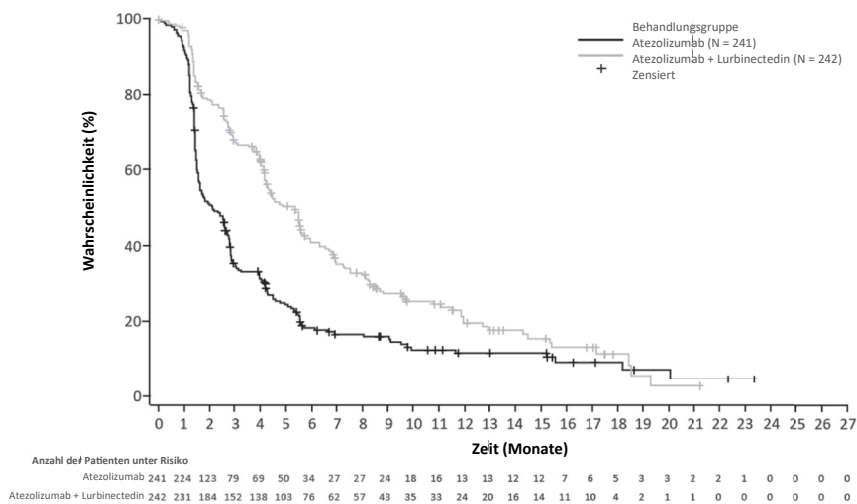


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des IRF-beurteilten progressionsfreien Überlebens in IMforte



CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4. Lurbinectedin ist kein Induktor von CYP1A2 oder CYP3A4. Das Potenzial von Lurbinectedin zur Induktion von CYP2B6 ist nicht bekannt.

Transportsysteme: Lurbinectedin ist ein Substrat von MDR1 (P-gp), aber kein Substrat von OATB1P1, OATP1B3, OCT1 oder MATE1. *In vitro* zeigte Lurbinectedin ein Potenzial zur Hemmung von MDR1, OATP1B1, OATP1B3 und OCT1, diese Erkenntnisse sind jedoch nicht als klinisch relevant anzusehen. Lurbinectedin ist kein Hemmer von BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 oder OCT2.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit von Lurbinectedin beträgt 51 Stunden. Die Plasma-Clearance von Lurbinectedin beträgt insgesamt 11 l/h.

Der Hauptausscheidungsweg der Lurbinectedin-bezogenen Radioaktivität war über die Fäzes (89 % der Dosis), wobei nur Spuren von unverändertem Lurbinectedin in den Fäzes nachgewiesen wurden (< 0,2 % der Dosis). Die Ausscheidung über den Urin, hauptsächlich in unveränderter Form (1 % der Dosis) und in Form eines Metaboliten

(bis zu 1 % der Dosis), spielte eine untergeordnete Rolle (6 % der Dosis).

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Lurbinectedin ist im Dosisbereich von 0,02 – 6,9 mg/m² linear.

Besondere Patientengruppen

Pharmakokinetische Populationsanalysen zeigten, dass Gewicht (Bereich: 39 – 154 kg), Alter (Bereich: 18 – 85 Jahre) und Geschlecht keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die systemische Lurbinectedin-Exposition haben.

Leberfunktionsstörung

Es wurde eine spezielle Studie durchgeführt, um den Einfluss unterschiedlich schwerer Leberfunktionsstörungen (H) auf Lurbinectedin bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zu beurteilen. Die Patienten wurden gemäß der Klassifizierung der *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* (NCI-ODWG) als Patienten mit normaler Leberfunktion oder leichter (Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Gesamtbilirubin > 1 bis ≤ 1,5 × ULN und AST = beliebig), mittelschwerer (Gesamtbilirubin > 1,5 bis ≤ 3 × ULN und AST = beliebig) oder schwerer (Gesamtbilirubin > 3 × ULN) Leber-

funktionsstörung klassifiziert. Patienten mit normaler Leberfunktion und leichter Leberfunktionsstörung erhielten 3,2 mg/m² Lurbinectedin und Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung erhielten 1,6 mg/m² Lurbinectedin. Hinsichtlich der Gesamt-Pharmakokinetik von Lurbinectedin wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten beobachtet. Eine statistisch signifikant höhere dosisnormalisierte M1-AUC-Metabolit/Parent-Ratio (MPR) wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Ratio: 5,95; 90 %-KI: 2,54 – 13,98) und mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Ratio: 8,65; 90 %-KI: 3,94 – 19,01) im Vergleich zu Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung beobachtet. Für die M4-MPR wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede entsprechend den Leberfunktionsstörungsgruppen beobachtet.

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurde bei 125 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung, die 3,2 mg/m² Lurbinectedin alle 21 Tage erhielten, im Vergleich zu 625 Patienten mit normaler Leberfunktion kein augenscheinlicher pharmakokinetischer Unterschied beobachtet.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien zu Lurbinectedin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Auf Grundlage von pharmakokinetischen Populationsanalysen wurden bei 165 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (CrCL von 60 – 89 ml/min), 73 Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CrCL von 30 – 59 ml/min) und einem Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCL von 26 ml/min), die Lurbinectedin 3,2 mg/m² alle 21 Tage erhielten, im Vergleich zu 166 Patienten mit normaler Nierenfunktion keine erkennbaren pharmakokinetischen Unterschiede beobachtet. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lurbinectedin bei Patienten mit CrCL < 30 ml/min oder bei Dialysepatienten sind nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologie

Das primäre Toxizitätsziel, das bei präklinischen Spezies (Ratten, Hunde und NHP) identifiziert wurde, war durch eine schwere, reversible und nicht-kumulative Atrophie des Knochenmarks gekennzeichnet, die mit dosisabhängiger Leukopenie sowie Thrombozytopenie und Anämie assoziiert war. Darüber hinaus traten bei Tieren, die mit Lurbinectedin behandelt wurden, Leberanomalien auf (mehrere dunkle Bereiche oder geschwollene Leber, erhöhte Leberfunktionsmarker, Gallengangsschäden mit Nekrose und/oder Ödem sowie hepatozelluläre Degeneration/Apoptose und periportale hepatozytäre Hypertrophie). Weitere Befunde fanden sich im Magen-Darm-Trakt (Schleimhautatrophie), in den Nieren (kortikale tubuläre Degeneration und Vakuolisierung), im Herz (fokal, leichte bis mittelschwere Myokarddegeneration und/oder -nekrose) und an der Injektionsstelle (perivaskuläre/vaskuläre Entzündungsreaktionen). Bei der Mehrzahl dieser Veränderungen wurde nach Beendigung der Dosisverabreichung eine vollständige Erholung festgestellt.

Genotoxizität

Positive Genotoxizitätsergebnisse wurden *in vitro* in Säugetierzelllinien erhalten, die bei allen getesteten Konzentrationen eine dosisabhängige Toxizität zeigten (Bereich von 48 bis 0,188 ng/ml). Positive Genotoxizitätsbefunde sind für Lurbinectedin als einem DNA-interagierenden antineoplastischen Wirkstoff zu erwarten (siehe Abschnitt 4.6).

Kanzerogenes Potential

Eine Karzinogenitätsprüfung von Lurbinectedin wurde nicht durchgeführt.

Reproduktion und Entwicklung

Lurbinectedin induzierte maternale Toxizität bei einer am postkoitalen Tag 10 erfolgten einzelnen Gabe der MTD von 0,6 mg/m² und schwere Embryotoxizität, was zu 100%iger Embryo-Letalität führte (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Saccharose
Milchsäure
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

ZEPZELCA 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

18 Monate

ZEPZELCA 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

5 Jahre

Rekonstituierte und verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2 bis 8 °C oder 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden. Wenn die Rekonstitution/Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat, kann das zubereitete gebrauchsfertige Produkt bis zu 24 Stunden bei + 2 °C bis + 8 °C oder + 25 °C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ZEPZELCA 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

20-ml-Durchstechflasche (Klarglas Typ I) mit einem Stopfen (Butylkautschuk) und weißer Versiegelung (Aluminium), die 2 mg Lurbinectedin enthält.

Packungsgröße mit 1 Durchstechflasche.

ZEPZELCA 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

30-ml-Durchstechflasche (Klarglas Typ I) mit einem Stopfen (Butylkautschuk) und blauer Versiegelung (Aluminium), die 4 mg Lurbinectedin enthält.

Packungsgröße mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Geeignete Verfahren für die ordnungsgemäße Handhabung und Entsorgung von zytotoxischen Arzneimitteln müssen befolgt werden. Sie sollten in den korrekten Techniken zur Rekonstitution und Verdünnung von ZEPZELCA geschult worden sein und sollten während der Rekonstitution und Verdünnung Schutzkleidung einschließlich Maske, Schutzbrille und Handschuhe tragen. Bei unbeabsichtigtem Kontakt mit Haut, Augen oder Schleimhäuten muss sofort mit reichlich Wasser gespült werden. Wenn Sie schwanger sind, sollten Sie nicht mit diesem Arzneimittel arbeiten.

Bereiten Sie die Infusionslösung unter Verwendung aseptischer Technik wie folgt vor:

- Injizieren Sie 8 ml (für 4-mg-Stärke) oder 4 ml (für 2-mg-Stärke) Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche, was eine Lösung mit 0,5 mg/ml Lurbinectedin ergibt. Schütteln Sie die Durchstechflasche, bis sich das Lurbinectedin vollständig aufgelöst hat. Die rekonstituierte Lösung ist eine klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung, die im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln ist. Überprüfen Sie die Lösung visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen.

- Berechnen Sie das benötigte Volumen der rekonstituierten Lösung wie folgt:

Volumen (ml) =

$$\frac{\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)} \times \text{Einzeldosis (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

- Bei Verabreichung über einen zentralen Venenkatheter entnehmen Sie die entsprechende Menge der rekonstituierten Lösung aus der Durchstechflasche und geben Sie sie in ein Infusionsbehältnis, das als Verdünnungsmittel mindestens 100 ml Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9%) oder Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml (5%) enthält.
- Bei Verabreichung über einen peripheren Venenkatheter entnehmen Sie die entsprechende Menge der rekonstituierten Lösung aus der Durchstechflasche und geben Sie sie in ein Infusionsbehältnis, das als Verdünnungsmittel mindestens

250 ml Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9%) oder Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml (5%) enthält.

Die folgenden Materialien sind mit der verdünnten ZEPZELCA-Lösung kompatibel:

- Polyolefin-Behältnisse (Polyethylen, Polypropylen und Gemische).
- Infusionssets aus PVC (nicht DEHP-haltig), Polyurethan und Polyolefin (Polyethylen, Polypropylen und Polybutadien).
- Inlinefilter aus Polyethersulfon mit Porengrößen von 0,22 µm.
- Implantierbare venöse Zugangssysteme mit Titan- und Kunststoffports und Venenkathetern aus Polyurethan oder Silikon.

ZEPZELCA kann mit oder ohne Inlinefilter verabreicht werden.

Infusionsschläuche mit Nylonmembranfiltern sollten nicht verwendet werden, wenn die rekonstituierte ZEPZELCA-Lösung mit Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9%) verdünnt wurde.

Lurbinectedin ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharma Mar, S.A.
Av. 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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29.05.2026

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

