

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar ZEPZELCA de forma segura y eficaz. Vea la información de prescripción completa de ZEPZELCA.

ZEPZELCA® (lurbinectedina) inyectable, para uso intravenoso.

Aprobación inicial en EE. UU.: 2020

ÚLTIMOS CAMBIOS IMPORTANTES

Indicaciones de uso, Carcinoma microcítico de pulmón en estadio extenso (1.1)	10/2025
Posología y administración, Posología recomendada (2.1)	10/2025
Posología y administración, Modificaciones posológicas para uso con inhibidores fuertes y moderados de la CYP3A (2.3)	04/2025
Posología y administración, Modificaciones posológicas para pacientes con deterioro hepático grave y moderado (2.4)	04/2025
Posología y administración, Premedicación (2.5)	10/2025
Advertencias y precauciones (5)	10/2025

INDICACIONES Y USO

ZEPZELCA es un fármaco alquilante.

- Se receta como politerapia en conjunto con atezolizumab o atezolizumab + hialuronidasa-tqjs como tratamiento de mantenimiento para pacientes adultos con cáncer microcítico de pulmón en estadio extenso cuya enfermedad no haya progresado tras la terapia de inducción de primera línea con atezolizumab o atezolizumab + hialuronidasa-tqjs, carboplatino y etopósido. (1.1)
- Se indica para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma microcítico de pulmón (CaMP) con progresión de la enfermedad que estén recibiendo quimioterapia con un derivado del platino o que ya hayan finalizado dicho tratamiento. (1.2)
Esta indicación recibió aprobación acelerada con base en la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta. La aprobación permanente de esta indicación podría estar sujeta a la verificación y descripción del beneficio clínico mediante uno o más ensayos confirmatorios. (1.2)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Posología recomendada:** 3.2 mg/m² por vía intravenosa cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la tolerabilidad sea inaceptable.
- Se recomienda realizar la administración a través de una vía venosa central para reducir el riesgo de extravasación, que puede provocar una necrosis tisular que requerirá desbridamiento (5.3)
- Administre ZEPZELCA por venoclisis durante 60 minutos.
- Para evitar posibles náuseas, se deben suministrar corticoesteroides y antagonistas de la serotonina antes del Ciclo 1. Para los ciclos ulteriores, se puede considerar volver a utilizar estos fármacos con el mismo propósito. (2.5)
- Para reducir el riesgo de neutropenia febril durante el tratamiento con ZEPZELCA como politerapia en conjunto con atezolizumab o atezolizumab + hialuronidasa-tqjs, se debe aplicar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) [Ver información de prescripción].
- Disfunción hepática moderada:** la dosis recomendada es de 1.6 mg/m² por vía intravenosa cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la tolerabilidad sea inaceptable. (2.4, 8.6)
- Insuficiencia hepática grave:** evite el uso de ZEPZELCA. Si no se puede evitar su uso, la dosis recomendada es de 1.6 mg/m² por vía intravenosa cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la tolerabilidad sea inaceptable. (2.4, 8.6)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyectable: 4 mg de polvo liofilizado en un vial monodosis. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Mielodepresión:** revise los conteos sanguíneos antes de cada administración. Inicie el tratamiento con ZEPZELCA únicamente si el recuento inicial de neutrófilos es $\geq 1,500$ células/mm³ y el recuento de plaquetas es $\geq 100,000$ /mm³. Si el conteo de neutrófilos se ubica por debajo de 500 células/mm³ o por debajo del límite inferior de la normalidad, aplique G-CSF. Interrumpa, reduzca la dosis o suspenda definitivamente ZEPZELCA con base en la gravedad. (5.1)
- Hepatotoxicidad:** realice pruebas de función hepática antes de iniciar ZEPZELCA, periódicamente durante el tratamiento y según indicación clínica. Interrumpa, reduzca la dosis o suspenda definitivamente ZEPZELCA según la gravedad. (5.2)
- Extravasación con resultado de necrosis tisular:** considere el uso de un catéter venoso central para reducir el riesgo de extravasación. Monitoree que los pacientes no presenten signos ni síntomas de extravasación durante la venoclisis de ZEPZELCA. Si se produce extravasación, suspenda inmediatamente la venoclisis, retire el catéter de venoclisis y vigile la aparición de signos y síntomas de necrosis tisular. (5.3)
- Rabdomiólisis:** vigile la creatina fosfocinasa (CPK) antes de iniciar ZEPZELCA y periódicamente durante el tratamiento según la indicación clínica. Interrumpa, reduzca la dosis o suspenda definitivamente ZEPZELCA según la gravedad. (5.4)
- Seguridad embriofetal:** puede causar daño fetal. Asesore a las mujeres y a los hombres en edad reproductiva sobre el riesgo para el feto y recomiende el uso de un método anticonceptivo eficaz. (5.5)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes de ZEPZELCA como fármaco único, incluidas las anomalías de laboratorio, ($\geq 20\%$) son leucopenia, linfopenia, fatiga, anemia, neutropenia, aumento de la creatinina, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la glucosa, trombocitopenia, náuseas, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, disminución de la albúmina, estreñimiento, disnea, disminución del sodio, aumento de la aspartato aminotransferasa, vómitos, tos, disminución del magnesio y diarrea. (6.1)

Las reacciones adversas más frecuentes de ZEPZELCA + atezolizumab, incluidas las anomalías de laboratorio ($\geq 30\%$) son disminución de linfocitos, disminución de plaquetas, disminución de hemoglobina, disminución de neutrófilos, náuseas y fatiga/astenia (6.1)

Para notificar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Jazz Pharmaceuticals, Inc. por teléfono al 1-800-520-5568 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o mediante el sitio web www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Efecto de otros fármacos sobre ZEPZELCA: evite la coadministración con inhibidores fuertes y moderados de la CYP3A y con inductores fuertes de la CYP3A. (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia:** aconseje no amamantar. (8.2)
- Deterioro hepático:** evite el uso de ZEPZELCA en pacientes con insuficiencia hepática grave. Para pacientes con disfunción hepática moderada, reduzca la dosis de ZEPZELCA. (8.6)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE y las indicaciones aprobadas por la FDA para los pacientes.

Revisado: 10/2025

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA:**ÍNDICE*****1 INDICACIONES Y USO**

- 1.1 Cáncer microcítico de pulmón en estadio extenso
- 1.2 Cáncer microcítico de pulmón metastásico

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Posología recomendada
- 2.2 Modificaciones posológicas en caso de reacciones adversas
- 2.3 Modificaciones posológicas para uso con inhibidores de la CYP3A fuertes y moderados
- 2.4 Modificaciones posológicas en pacientes con deterioro hepático grave y moderado
- 2.5 Medicamentos preventivos recomendados
- 2.6 Preparación, administración y conservación

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Mielodepresión
- 5.2 Hepatotoxicidad
- 5.3 Extravasación con resultado de necrosis tisular
- 5.4 Rabdomiolisis
- 5.5 Seguridad embriofetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia postcomercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efecto de otros medicamentos sobre ZEPZELCA

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Deterioro hepático

11 DESCRIPCIÓN**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fecundidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Cáncer microcítico de pulmón en estadio extenso
- 14.2 Cáncer microcítico de pulmón metastásico

15 REFERENCIAS**16 CÓMO SE SUMINISTRA, CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN****17 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Cáncer microcítico de pulmón en estadio extenso

ZEPZELCA se receta como politerapia en conjunto con atezolizumab o atezolizumab + hialuronidasa-tqjs como tratamiento de mantenimiento para pacientes adultos con cáncer microcítico de pulmón (CaMP) en estadio extenso cuya enfermedad no haya progresado tras la terapia de inducción de primera línea con atezolizumab o atezolizumab + hialuronidasa-tqjs, carboplatino y etopósido ido. (1.1)

1.2 Carcinoma microcítico de pulmón metastásico

ZEPZELCA se indica para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma microcítico de pulmón (CaMP) con progresión de la enfermedad que estén recibiendo quimioterapia con un derivado del platino o que ya hayan finalizado dicho tratamiento.

Esta indicación recibió aprobación acelerada con base en la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta [*Ver Estudios clínicos (14)*]. La aprobación de esta indicación podría estar sujeta a la verificación y descripción del beneficio clínico mediante uno o más ensayos confirmatorios.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología recomendada

La dosis recomendada de ZEPZELCA como fármaco único y como politerapia en conjunto atezolizumab o atezolizumab + hialuronidasa-tqjs es 3.2 mg/m² por venoclisis durante 60 minutos cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la tolerabilidad sea inaceptable. [*Ver Posología y administración (2.4)*].

Inicie el tratamiento con ZEPZELCA solo si el recuento absoluto de neutrófilos (CAN) es de al menos 1,500 células/mm³ y el recuento de plaquetas es de al menos 100,000/mm³.

ZEPZELCA en conjunto con atezolizumab por vía intravenosa o atezolizumab + hialuronidasa-tqjs

Cuando aplique ZEPZELCA el mismo día que atezolizumab o atezolizumab + hialuronidasa-tqjs, aplique primero la opción que contenga atezolizumab. Para saber cuál es la dosis recomendada de atezolizumab o atezolizumab + hialuronidasa-tqjs, consulte la información de prescripción correspondiente.

En caso de que sea necesario suspender atezolizumab o atezolizumab + hialuronidasa-tqjs debido a efectos adversos inmunomediados graves, se puede continuar el tratamiento con ZEPZELCA como fármaco único con la misma dosis. Si la inmunotoxicidad no se resuelve o persiste a pesar de que se interrumpe el uso de atezolizumab, suspenda el tratamiento con ZEPZELCA de forma permanente.

2.2 Modificaciones posológicas en caso de reacciones adversas

Las reducciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas se enumeran en la Tabla 1.

Suspenda ZEPZELCA de forma permanente en pacientes que requieran una interrupción de la dosis mayor a dos semanas o que no toleren 2 mg/m² cada 21 días.

Tabla 1: Reducción de la dosis de ZEPZELCA por reacciones adversas

Reducción de la dosis	Dosis total
Primera	2.6 mg/m ² cada 21 días
Segunda	2 mg/m ² cada 21 días

Las modificaciones posológicas de ZEPZELCA por reacciones adversas se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones posológicas de ZEPZELCA por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad ^a	Modificación posológica
Neutropenia ^b [ver <i>Advertencias y precauciones (5.1)</i>]	Grado 4 o Neutropenia febril de cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpa ZEPZELCA hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea 1,500/mm³ Reanude ZEPZELCA con una dosis reducida
Trombocitopenia [ver <i>Advertencias y precauciones (5.1)</i>]	Grado 3 con sangrado o Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpa ZEPZELCA hasta que el recuento de plaquetas sea ≥ 100,000/mm³ Reanude ZEPZELCA con una dosis reducida
Hepatotoxicidad [ver <i>Advertencias y precauciones (5.2)</i>]	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpa ZEPZELCA hasta que el grado sea ≤ 1 Reanude ZEPZELCA a la misma dosis
	Grado ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpa ZEPZELCA hasta que el grado sea ≤ 1 Reanude ZEPZELCA con una dosis reducida o suspéndalo definitivamente
Rabdomílisis [ver <i>Advertencias y precauciones (5.4)</i>]	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpa ZEPZELCA hasta que el grado sea ≤ 1 Reanude ZEPZELCA a la misma dosis
	Grado ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda ZEPZELCA definitivamente.
Otras reacciones adversas [ver <i>Reacciones adversas (6.1), Experiencia postcomercialización (6.2)</i>]	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpa ZEPZELCA hasta que el grado sea ≤ 1 Reanude ZEPZELCA a la misma dosis
	Grado ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpa ZEPZELCA hasta que el grado sea ≤ 1 Reanude ZEPZELCA con una dosis reducida o suspéndalo definitivamente

^a Criterios comunes de terminología del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos (National Cancer Institute Common

Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]) versión 4.0.

^b Los pacientes con neutropenia aislada de grado 4 (recuento de neutrófilos inferior a 500 células/mm³) que no hayan recibido profilaxis inicial con G-CSF pueden recibir esta profilaxis en lugar de someterse a una reducción de la dosis de lurbinectedina.

2.3 Modificaciones posológicas para uso con inhibidores fuertes y moderados de la CYP3A

Evite la coadministración de ZEPZELCA con inhibidores fuertes o moderados de la CYP3A. Si no puede evitarse la coadministración de ZEPZELCA con un inhibidor fuerte o moderado de la CYP3A, reduzca la dosis de ZEPZELCA en un 50% [ver *Interacciones farmacológicas (7.1)* y *Farmacología clínica (12.3)*]. Tras la suspensión de un inhibidor fuerte o moderado de la CYP3A durante 5 semividas del inhibidor, aumente la dosis de ZEPZELCA a la dosis utilizada antes de iniciar el inhibidor.

2.4 Modificaciones posológicas en pacientes con deterioro hepático grave y moderado

Evite la administración de ZEPZELCA en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 × límite superior a la normalidad [LSN]). Si no puede evitarse la administración de ZEPZELCA, la dosis recomendada es de 1.6 mg/m² mediante venoclisis durante 60 minutos cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la tolerabilidad sea inaceptable [ver *Uso en poblaciones específicas (8.6)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

En pacientes con disfunción hepática moderada (bilirrubina total > 1.5 a ≤ 3 × LSN y cualquier AST), la dosis recomendada de ZEPZELCA es de 1.6 mg/m² mediante venoclisis durante 60 minutos cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la tolerabilidad sea inaceptable.

2.5 Medicamentos preventivos recomendados

ZEPZELCA como fármaco único

Considere la posibilidad de administrar los siguientes medicamentos antes de la venoclisis como profilaxis antiemética [ver *Reacciones adversas (6.1)*]:

- Corticoesteroides (dexametasona 8 mg por vía intravenosa o equivalente)
- Antagonistas de la serotonina (ondansetrón 8 mg por vía intravenosa o equivalente)

ZEPZELCA en conjunto con atezolizumab por vía intravenosa o atezolizumab + hialuronidasa-tqjs

- Para reducir el riesgo de neutropenia febril durante el tratamiento con ZEPZELCA como politerapia en conjunto con atezolizumab o atezolizumab + hialuronidasa-tqjs, se debe aplicar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) [Ver información de prescripción].
- Para evitar posibles náuseas, administre los siguientes medicamentos antes de la venoclisis como profilaxis antiemética antes del ciclo 1. Considere la posibilidad de administrarlos también en los ciclos ulteriores [ver *Reacciones adversas (6.1)*]:
 - Corticoesteroides (dexametasona 8 mg o equivalente por vía intravenosa)
 - Antagonistas de la serotonina (ondansetrón 8 mg o equivalente por vía intravenosa)

2.6 Preparación, administración y conservación

ZEPZELCA es un medicamento peligroso. Siga los procedimientos especiales de manipulación y eliminación aplicables¹.

Preparación

- Inyecte 8 ml de agua estéril para inyección USP en el vial para obtener una solución que contenga 0.5 mg/ml de lurbinectedina. Agite el vial hasta su completa disolución.
- Inspeccione visualmente la solución en busca de partículas y decoloración. La solución reconstituida es una solución transparente, incolora o ligeramente amarillenta, libre de partículas visibles.
- Calcule el volumen necesario de solución reconstituida del siguiente modo:
$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Superficie corporal (m}^2\text{)} \times \text{dosis individual (mg/m}^2\text{)}}{0.5 \text{ mg/ml}}$$
- Para la administración a través de una vía venosa central, extraer del vial la cantidad apropiada de solución reconstituida y añadirla a un recipiente de venoclisis que contenga al menos 100 ml de diluyente (0.9% de cloruro sódico inyectable USP o 5% de dextrosa inyectable USP).
- Para la administración a través de una vía venosa periférica, extraer del vial la cantidad apropiada de solución reconstituida y añadirla a un recipiente de venoclisis que contenga al menos 250 ml de diluyente (0.9% de cloruro sódico inyectable USP o 5% de dextrosa inyectable USP).

Administración

- Se recomienda realizar la administración a través de una vía venosa central para reducir el riesgo de extravasación, que puede provocar una necrosis tisular que requerirá desbridamiento [ver *Advertencias y Precauciones (5.3)*].
- Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de administrarse, siempre que la solución y el envase lo permitan. Si se observan partículas, no administrar.
- ZEPZELCA puede administrarse con o sin filtro en línea. Si se utilizan vías de venoclisis con filtros en línea para la administración de ZEPZELCA, se recomiendan los filtros en línea de polietersulfona (PES) con poros de 0.22 micras.
 - No utilice filtros de membrana de nailon en línea cuando la solución reconstituida de ZEPZELCA se haya diluido en cloruro sódico inyectable al 0.9%, USP. Se han observado casos de adsorción de ZEPZELCA a los filtros de membrana de nailon cuando se utiliza cloruro sódico inyectable al 0.9% USP como diluyente.
- Se ha demostrado que la solución diluida de ZEPZELCA es compatible con los siguientes materiales de administración intravenosa:
 - Envases de poliolefina (polietileno, polipropileno y mezclas).
 - Juegos de venoclisis de cloruro de polivinilo (PVC) (que no contienen DEHP), poliuretano y poliolefina (polietileno, polipropileno y polibutadieno).

- Sistemas de acceso venoso implantables con puertos de titanio y resina plástica y con catéteres intravenosos de poliuretano o silicona.
- No administre simultáneamente ZEPZELCA y otros medicamentos intravenosos en la misma vía intravenosa.

ZEPZELCA en conjunto con atezolizumab por vía intravenosa o atezolizumab + hialuronidasa-tqjs

- Administre primero atezolizumab o atezolizumab + hialuronidasa-tqjs y luego administre ZEPZELCA. Para saber cuál es la dosis recomendada de atezolizumab o atezolizumab + hialuronidasa-tqjs, consulte la información de prescripción correspondiente.

Conservación de la solución para venoclisis

- Si no se utiliza inmediatamente después de la reconstitución o dilución, la solución de ZEPZELCA puede conservarse por hasta 24 horas después de la reconstitución antes de ser administrada. El período de 24 horas debe contemplar también el tiempo duración de la venoclisis. La solución de ZEPZELCA puede conservarse a temperatura ambiente/luz ambiente o en refrigeración en condiciones de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F).

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Injectable: 4 mg de lurbinectedina como polvo liofilizado estéril, sin conservantes, de color blanco a blanquecino, en un vial monodosis para hacer la reconstitución antes de la venoclisis.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Mielodepresión

ZEPZELCA puede provocar mielodepresión grave y mortal, que incluye neutropenia y sepsis febril, trombocitopenia y anemia.

Suministre ZEPZELCA únicamente a pacientes con un conteo inicial de neutrófilos de al menos 1,500 células/mm³ y con un conteo de plaquetas de al menos 100,000/mm³. Para reducir el riesgo de neutropenia febril durante el tratamiento con ZEPZELCA como politerapia en conjunto con atezolizumab o atezolizumab + hialuronidasa-tqjs, se debe aplicar G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos [Ver información de prescripción].

Antes de cada administración de ZEPZELCA controle los conteos sanguíneos, que incluyen neutrófilos, eritrocitos y plaquetas. Si el conteo de neutrófilos se ubica por debajo de 500 células/mm³ o por debajo del límite inferior de la normalidad, aplique G-CSF. Interrumpa, reduzca la dosis o suspenda ZEPZELCA definitivamente con base en la gravedad [ver *Posología y administración (2.2)*].

ZEPZELCA + Atezolizumab por vía intravenosa

En el estudio IMforte [ver [Reacciones adversas \(6.1\)](#)], 84% de los pacientes recibieron profilaxis inicial con G-CSF. Según las pruebas de laboratorio, de los pacientes que recibieron ZEPZELCA + atezolizumab, el 36% presentó disminución de neutrófilos, valor dentro del cual el 18% comprende casos de Grado 3 y Grado 4. La mediana de tiempo de aparición de la disminución de neutrófilos de grado 3 y 4 fue de 31 días y la mediana de duración de 10 días. Se produjo neutropenia febril en el 1.7% de los pacientes. Se produjo sepsis en un 1%. Hubo 7 infecciones mortales: neumonía (n=3), sepsis (n=3) y neutropenia febril (n=1).

Según las pruebas de laboratorio, de los pacientes que recibieron ZEPZELCA + atezolizumab, el 54% presentó disminución de plaquetas, valor dentro del cual el 15% comprende casos de Grado 3 y Grado 4. La mediana de tiempo de aparición de la disminución de plaquetas de grado 3 y 4 fue de 31 días y la mediana de duración de 12 días.

Según las pruebas de laboratorio, de los pacientes que recibieron ZEPZELCA + atezolizumab, el 51% presentó disminución de hemoglobina, valor dentro del cual el 13% comprende casos de Grado 3 y Grado 4. La mediana de tiempo de aparición de la disminución de hemoglobina de grado 3 y 4 fue de 64 días y la mediana de duración fue de 8 días.

ZEPZELCA como fármaco único

En estudios clínicos de 554 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron ZEPZELCA como fármaco único [ver [Reacciones adversas \(6.1\)](#)], se observó neutropenia de grado 3 o 4 en el 41% de los pacientes, con una mediana de tiempo de aparición de 15 días y una mediana de duración de 7 días. Se produjo neutropenia febril en el 7% de los pacientes. La sepsis se produjo en el 2% de los pacientes y fue mortal en el 1% (todos los casos se produjeron en pacientes con tumores sólidos distintos del CaMP). Se produjo trombocitopenia de grado 3 o 4 en el 10% de los casos, con una mediana de tiempo de aparición de 10 días y una mediana de duración de 7 días. Se produjo anemia de grado 3 o 4 en el 17% de los pacientes.

5.2 Hepatotoxicidad

ZEPZELCA puede causar hepatotoxicidad, lo cual puede ser grave.

Realice pruebas de función hepática antes de iniciar ZEPZELCA y periódicamente durante el tratamiento según indicación clínica. Interrumpa, reduzca la dosis o suspenda ZEPZELCA definitivamente con base en la gravedad [ver [Posología y administración \(2.2\)](#)].

ZEPZELCA + Atezolizumab por vía intravenosa

En el estudio IMforte [ver [Reacciones adversas \(6.1\)](#)], según las pruebas de laboratorio, de los pacientes que recibieron ZEPZELCA + atezolizumab, el 25% presentó un aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), valor dentro del cual el 3% comprende casos de grado 3 y 4. Un 24% presentó un aumento de aspartato aminotransferasa (AST), valor dentro del cual el 3% comprende casos de grado 3 y 4. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la elevación de grado ≥ 3 de las transaminasas fue de 52 días (intervalo: 6 a 337).

ZEPZELCA como fármaco único

En estudios clínicos de 554 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron ZEPZELCA como fármaco único [ver [Reacciones adversas \(6.1\)](#)], se observaron elevaciones de grado 3 de ALT y AST en el 6% y el 3% de los pacientes respectivamente, y elevaciones de grado 4 de ALT y AST en el 0.4% y el 0.5% de los pacientes respectivamente. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la elevación de grado ≥ 3 de las transaminasas fue de 8

días (intervalo: 3 a 49) con una mediana de duración de 7 días.

5.3 Extravasación con resultado de necrosis tisular

La extravasación de ZEPZELCA puede provocar lesiones en la piel y los tejidos blandos, incluyendo una necrosis que requerirá desbridamiento. Considere el uso de un catéter venoso central para reducir el riesgo de extravasación, especialmente en pacientes con acceso venoso limitado. Monitoree que los pacientes no presenten signos ni síntomas de extravasación durante la venoclisis de ZEPZELCA. Si se produce extravasación, suspenda inmediatamente la venoclisis, retire el catéter de venoclisis y vigile la aparición de signos y síntomas de necrosis tisular. Luego de la extravasación, el tiempo transcurrido hasta la aparición de la necrosis puede variar.

ZEPZELCA + Atezolizumab por vía intravenosa

En el estudio IMforte [ver [Reacciones adversas \(6.1\)](#)], se observó extravasación con resultado de necrosis cutánea en un paciente que recibió ZEPZELCA + atezolizumab.

Brinde cuidados de apoyo y consulte con un médico especialista según sea necesario para detectar signos y síntomas de extravasación. Administre las infusiones posteriores en un lugar que no haya sido afectado por la extravasación.

5.4 Rabdomiólisis

Se ha informado rabdomiólisis en pacientes que recibieron tratamiento con ZEPZELCA.

Vigile la creatina fosfocinasa (CPK) antes de iniciar ZEPZELCA y periódicamente durante el tratamiento según la indicación clínica. Interrumpa o reduzca la dosis con base en la gravedad [ver [Posología y administración \(2.2\)](#)].

ZEPZELCA + Atezolizumab por vía intravenosa

En el estudio IMforte [ver [Reacciones adversas \(6.1\)](#)], de 235 pacientes que recibieron ZEPZELCA + atezolizumab y realizaron el examen de creatina-fosfocinasa, se observó un aumento de creatina-fosfocinasa en el 9% de los pacientes.

5.5 Seguridad embriofetal

Con base en datos de animales y en su mecanismo de acción, ZEPZELCA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración intravenosa de una dosis única de lurbinectedina (aproximadamente 0.2 veces la dosis clínica de 3.2 mg/m²) a animales preñados durante el período de organogénesis causó una embriomortalidad del 100% en ratas. Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las pacientes con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ZEPZELCA y durante los 6 meses posteriores a la última dosis. Aconseje a los pacientes varones con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ZEPZELCA y durante los 4 meses posteriores a la última dosis [ver [Uso en poblaciones específicas \(8.1, 8.3\)](#)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones de la ficha técnica:

- Mielodepresión [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Hepatotoxicidad [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Extravasación que provoca necrosis tisular [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Rabdomiólisis [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían considerablemente, las tasas de reacciones adversas de los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y existe la posibilidad de que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad agrupada descrita en las ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a ZEPZELCA + atezolizumab por vía intravenosa en el estudio IMforte [ver *Estudios clínicos (14.1)*], con 242 pacientes con cáncer microcítico de pulmón (CaMP) en estadio extenso, cuya enfermedad no había progresado tras un tratamiento inicial con atezolizumab, carboplatino y etopósido. Los pacientes recibieron ZEPZELCA 3.2 mg/m² por vía intravenosa (IV) + atezolizumab 1,200 mg IV cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la tolerabilidad fuera inaceptable. De 242 pacientes que recibieron ZEPZELCA + atezolizumab por vía intravenosa, el 34% estuvo expuesto por 6 meses o más y el 8% por más de un año. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 30\%$) en pacientes que recibieron ZEPZELCA + atezolizumab, incluidas las anomalías de laboratorio, fueron disminución de linfocitos, disminución de plaquetas, disminución de hemoglobina, disminución de neutrófilos, náuseas y fatiga/astenia

La población de seguridad agrupada descrita en las ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a ZEPZELCA como fármaco único a una dosis de 3.2 mg/m² por vía intravenosa cada 21 días en 554 pacientes con tumores sólidos avanzados. Entre los 554 pacientes que recibieron ZEPZELCA, incluidos 105 pacientes con carcinoma microcítico de pulmón (CaMP) en el estudio PM1183-B-005-14 (Estudio B-005), el 24% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 5% estuvo expuesto durante más de un año. Las reacciones adversas más frecuentes de ZEPZELCA como fármaco único (Estudio B-005), incluidas las anomalías de laboratorio, ($\geq 20\%$) son leucopenia, linfopenia, fatiga, anemia, neutropenia, aumento de la creatinina, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la glucosa, trombocitopenia, náuseas, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, disminución de la albúmina, estreñimiento, disnea, disminución del sodio, aumento de la aspartato aminotransferasa, vómitos, tos, disminución del magnesio y diarrea.

Cáncer microcítico de pulmón en estadio extenso (IMforte)

En IMforte se evaluó la seguridad de ZEPZELCA + atezolizumab por vía intravenosa (IV) [ver *Estudios clínicos (14)*]. Los pacientes recibieron ZEPZELCA 3.2 mg/m² por vía intravenosa + atezolizumab 1,200 mg por vía intravenosa en ciclos de 21 días hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la tolerabilidad fuera inaceptable. El 84% de los pacientes recibió profilaxis inicial con G-CSF. De 242 pacientes que recibieron ZEPZELCA + atezolizumab, la mediana de duración de la exposición a lurbinectedina fue de 4.1 meses, el 33% estuvo expuesto por 6 meses o más y el 8% por más de un año.

La mediana de edad de los pacientes que recibieron ZEPZELCA + atezolizumab por vía intravenosa fue de 66 años (intervalos: 35 a 85). El 62% eran hombres, el 82% blancos, el 13% asiáticos y el 0.8% negros o afroamericanos.

El 31% de los pacientes que recibió ZEPZELCA + atezolizumab experimentó reacciones adversas graves. > 2% presentó reacciones adversas graves, como neumonía (2.5%), infección respiratoria (2.1%), disnea (2.1%) y trombocitopenia (2.1%). El 5% de los pacientes que recibió ZEPZELCA + atezolizumab experimentó reacciones adversas mortales, como neumonía (3 pacientes), sepsis (3 pacientes), paro cardiorrespiratorio (2 pacientes), infarto de miocardio (2 pacientes) y neutropenia febril (1 paciente).

Se tuvo que suspender ZEPZELCA de forma permanente debido a reacciones adversas en un 5% de los pacientes. En ≥ 1% de los pacientes, la neutropenia fue la reacción adversa que dio lugar a la suspensión permanente de ZEPZELCA.

El 25% de los pacientes tuvo que interrumpir el tratamiento con ZEPZELCA por reacciones adversas. Las siguientes reacciones adversas exigieron la interrupción del tratamiento en ≥ 2% de los pacientes: anemia, fatiga, conteo bajo de neutrófilos y conteo bajo de plaquetas.

Las reducciones de dosis de ZEPZELCA por reacciones adversas se produjeron en el 15% de los pacientes. ≥ 2% de los pacientes tuvo que reducir la dosis por las siguientes reacciones adversas: conteo bajo de plaquetas, fatiga, náuseas y vómitos.

La Tabla 3 resume las reacciones adversas observadas en IMforte.

Tabla 3: Reacciones adversas (≥ 10%) en pacientes con CaMP en estadio extenso que recibieron ZEPZELCA + Atezolizumab por vía intravenosa en IMforte.

Reacción adversa	ZEPZELCA + Atezolizumab N = 242		Atezolizumab N = 240	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Gastrointestinal				
Náuseas	36	3	4	1
Diarrea ¹	15	0	8	0
Vómitos	14	1	3	0
Estreñimiento	12	0	6	1
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Fatiga ²	32	5	13	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ³	19	2	16	1
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	17	0	7	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ⁴	12	0	8	0
Disnea ⁵	11	2	10	2

Clasificado según los NCI CTCAE v5.0

¹ Incluye diarrea y colitis.

² Incluye fatiga y astenia.

³ Incluye artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, molestias musculoesqueléticas, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico extracardíaco y dolor en las extremidades.

⁴ Incluye tos, tos productiva y síndrome de goteo postnasal.

⁵ Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

< 10% de los pacientes que recibieron ZEPZELCA + atezolizumab por vía intravenosa experimentó reacciones adversas de relevancia clínica, como neumonía, flebitis, extravasación con resultado de necrosis cutánea, hipersensibilidad y aumento de la creatina-fosfocinasa.

La Tabla 4 resume las anomalías de laboratorio observadas en IMforte.

Tabla 4: selección de anomalías de laboratorio ($\geq 20\%$) que empeoraron respecto de sus valores iniciales en pacientes con CaMP en estadio extenso que recibieron ZEPZELCA + Atezolizumab por vía intravenosa en IMforte

Anomalía de laboratorio	ZEPZELCA + Atezolizumab N = 242		Atezolizumab N = 240	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Hematología				
Disminución de linfocitos	55	17	31	11
Disminución de plaquetas	54	15	15	3
Disminución de hemoglobina	51	13	12	3
Disminución de neutrófilos	36	18	7	4
Bioquímica				
Aumento de la fosfatasa alcalina	29	1	14	0
Disminución de sodio	27	4	30	5
Aumento de la ALT	25	3	18	2
Aumento de AST	24	3	22	1
Disminución de calcio	24	3	8	1
Aumento de la creatinina	21	3	14	0

Clasificado según los NCI CTCAE v5.0

Cáncer de pulmón metastásico microcítico (CaMP) (Estudio B-005)

La seguridad de ZEPZELCA se evaluó en una cohorte de 105 pacientes con CaMP previamente tratado en el estudio B-005 [ver *Estudios clínicos (14)*]. Los pacientes recibieron 3.2 mg/m² de ZEPZELCA por vía intravenosa cada 21 días. Todos los pacientes de este estudio recibieron un tratamiento antiemético preespecificado consistente en un corticoesteroide y un antagonista de la serotonina. Los pacientes podían recibir G-CSF como profilaxis secundaria (es decir, después de que los pacientes tuvieran una disminución inicial de los glóbulos blancos), pero no como profilaxis primaria. Entre los pacientes que recibieron ZEPZELCA, el 29% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 6% durante más de un año.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 34% de los pacientes que recibieron ZEPZELCA. ≥ 3% de los pacientes experimentaron reacciones adversas graves, como neumonía, neutropenia febril, neutropenia, infección de las vías respiratorias, anemia, disnea y trombocitopenia.

Se produjo la suspensión permanente debido a una reacción adversa en dos pacientes (1.9%) que recibieron ZEPZELCA. Las siguientes reacciones adversas dieron lugar a la suspensión permanente en ≥ 1% de los pacientes que recibieron ZEPZELCA: neuropatía periférica y mielodepresión.

El 30.5% de los pacientes que recibieron ZEPZELCA tuvo que interrumpir el tratamiento por reacciones adversas. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción del tratamiento en ≥ 3% de los pacientes que recibieron ZEPZELCA fueron neutropenia e hipoalbuminemia.

El 25% de los pacientes que recibieron ZEPZELCA tuvo que reducir la dosis por reacciones adversas. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de dosis en ≥ 3% de los pacientes que recibieron ZEPZELCA fueron neutropenia, neutropenia febril y fatiga.

Las reacciones adversas más frecuentes, incluidas las anomalías de laboratorio, (≥ 20%) fueron leucopenia, linfopenia, fatiga, anemia, neutropenia, aumento de la creatinina, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la glucosa, trombocitopenia, náuseas, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, disminución de la albúmina, estreñimiento, disnea, disminución del sodio, aumento de la aspartato aminotransferasa, vómitos, tos, disminución del magnesio y diarrea.

La Tabla 5 resume las reacciones adversas en la cohorte de CaMP del Estudio B-005.

Tabla 5: Reacciones adversas (≥ 10%) en pacientes con CaMP que recibieron ZEPZELCA en el Estudio B-005

Reacción adversa	ZEPZELCA (n = 105)	
	Todos los grados ^{a,b} (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos generales		
Fatiga	77	12
Pirexia	13	0
Dolor torácico	10	0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	37	0
Estreñimiento	31	0
Vómitos	22	0
Diarrea	20	4
Dolor abdominal ^c	11	1

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético ^d	33	4
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	33	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	31	6
Tos ^e	20	0
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias ^f	18	5
Neumonía ^g	10	7
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica ^h	11	1
Dolor de cabeza	10	1

^a Clasificado según los NCI CTCAE 4.0.

^b No se informaron reacciones adversas de grado 5.

^c Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior y malestar abdominal.

^d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético torácico, dolor de cuello, osteodinaria y mialgia.

^e Incluye tos y tos productiva.

^f Incluye infección de las vías respiratorias superiores, infección vírica de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias y bronquitis.

^g Incluye neumonía e infección pulmonar.

^h Incluye neuropatía periférica, neuralgia, parestesia, neuropatía sensorial periférica, hipoestesia e hiperestesia.

Las reacciones adversas de relevancia clínica en < 10% de los pacientes que recibieron ZEPZELCA incluyen disgeusia, neutropenia febril y neumonitis.

La Tabla 6 resume las anomalías de laboratorio en el Estudio B-005.

Tabla 6: selección de anomalías de laboratorio ($\geq 20\%$) que empeoraron respecto de sus valores iniciales en pacientes con CaMP que recibieron ZEPZELCA en el Estudio B-005

Anomalía de laboratorio	ZEPZELCA ^a (n = 105)	
	Todos los grados ^b (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología		
Disminución de leucocitos	79	29
Disminución de linfocitos	79	43
Disminución de hemoglobina	74	10
Disminución de neutrófilos	71	46
Disminución de plaquetas	37	7
Bioquímica		
Aumento de la creatinina	69	0

Aumento de la alanina aminotransferasa	66	4
Aumento de la glucosa	52	5
Disminución de la albúmina	32	1
Disminución de sodio	31	7
Aumento de la aspartato aminotransferasa	26	2
Disminución de magnesio	22	0

^a El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 95 a 105 en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor postratamiento.

^b Clasificado según los NCI CTCAE 4.0.

6.2 Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de ZEPZELCA. Dado que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos generales y afecciones del lugar de administración: extravasación, incluyendo necrosis tisular que requiere desbridamiento.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: rabdomiólisis.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: síndrome de lisis tumoral.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de otros medicamentos sobre ZEPZELCA

Inhibidores fuertes y moderados de la CYP3A

La coadministración de ZEPZELCA con un inhibidor fuerte o moderado de la CYP3A aumenta la exposición sistémica a lorbinectedina [ver *Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede aumentar la incidencia y gravedad de las reacciones adversas a ZEPZELCA.

Evite el pomelo (toronja) y las naranjas de Sevilla durante el tratamiento con ZEPZELCA, ya que contienen inhibidores fuertes o moderados de la CYP3A.

Evite la coadministración de ZEPZELCA con inhibidores fuertes o moderados de la CYP3A. Si no puede evitarse la coadministración, reduzca la dosis de ZEPZELCA [ver *Posología y administración (2.3)*].

Inductores fuertes de la CYP3A

Evite la coadministración de ZEPZELCA con inductores fuertes de la CYP3A. La coadministración de ZEPZELCA con un inductor fuerte de la CYP3A puede disminuir la exposición sistémica de lorbinectedina, lo que puede reducir la eficacia de ZEPZELCA [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Con base en datos obtenidos de animales y en su mecanismo de acción [ver *Farmacología clínica (12.1)*], ZEPZELCA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se dispone de datos que informen sobre el riesgo del uso de ZEPZELCA en mujeres embarazadas. La administración intravenosa de una dosis única de lorbinectedina (aproximadamente 0.2 veces la dosis clínica de 3.2 mg/m²) a ratas preñadas durante el período de organogénesis causó embriomortalidad (ver *Datos*).

Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas graves y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros

resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20% respectivamente.

Datos

Datos de animales

En un estudio de tolerabilidad para la reproducción, la administración de una dosis única de lurbinectedina de 0.6 mg/m^2 (aproximadamente 0.2 veces la dosis humana de 3.2 mg/m^2) a ratas preñadas el día 10 de gestación produjo una pérdida postimplantación del 100%.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de lurbinectedina en la leche humana ni sobre sus efectos en el niño lactante o en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves de ZEPZELCA en niños lactantes, aconseje a las mujeres no amamantar durante el tratamiento con ZEPZELCA ni durante las 2 semanas posteriores a la última dosis.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

ZEPZELCA puede causar embriomortalidad en dosis inferiores a la dosis humana de 3.2 mg/m^2 [ver [Uso en poblaciones específicas \(8.1\)](#)].

Pruebas de embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con ZEPZELCA.

Anticoncepción

Mujeres

Aconseje a las pacientes con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ZEPZELCA y durante los 6 meses posteriores a la última dosis.

Hombres

Aconseje a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ZEPZELCA y durante los 4 meses siguientes a la última dosis.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZEPZELCA en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

ZEPZELCA + Atezolizumab por vía intravenosa

De los 242 pacientes con CaMP en estadio extenso que recibieron tratamiento con ZEPZELCA + atezolizumab en IMforte, 124 (51%) pacientes tenían 65 años o más y 29 (12%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a la eficacia del tratamiento entre los

pacientes mayores y los más jóvenes. No hubo diferencias globales en cuanto a la incidencia de reacciones adversas graves entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes < 65 años (33% frente a 29% respectivamente). Hubo una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes ≥ 65 años en comparación a los pacientes más jóvenes (45% frente a 31% respectivamente).

ZEPZELCA como fármaco único

De los 105 pacientes con CaMP a los que se les administró ZEPZELCA en estudios clínicos, 37 (el 35%) pacientes tenían 65 años o más, mientras que 9 (el 9%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales de eficacia entre los pacientes de 65 años o más y los más jóvenes.

Hubo una mayor incidencia de reacciones adversas graves en pacientes ≥ 65 años que en pacientes < 65 años (49% frente a 26% respectivamente). Las reacciones adversas graves que más se registraron en pacientes ≥ 65 años se relacionan con la mielodepresión e incluyen neutropenia febril (11%), neutropenia (11%), trombocitopenia (8%) y anemia (8%) [ver [Reacciones adversas \(6.1\)](#)]. Hubo una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes ≥ 65 años en comparación a los pacientes más jóvenes (76% frente a 50% respectivamente).

8.6 Deterioro hepático

Evite la administración de ZEPZELCA en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total $> > 3 \times \text{LSN}$). Si no puede evitarse la administración de ZEPZELCA, reduzca la dosis [ver [Posología y administración \(2.4\)](#)]. Vigile el aumento de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática grave.

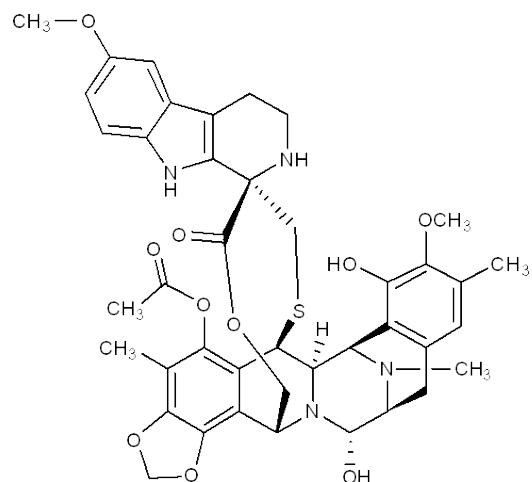
Reduzca la dosis de ZEPZELCA para pacientes con disfunción hepática moderada (bilirrubina total $> > 1.5$ a $\leq 3 \times \text{LSN}$ y cualquier AST) [ver [Posología y Administración \(2.4\)](#)]. Vigile el aumento de reacciones adversas en pacientes con disfunción hepática moderada.

No se recomienda modificar la dosis de ZEPZELCA en pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total $\leq \text{LSN}$ y AST $> \text{LSN}$, o bilirrubina total 1 a $\leq 1.5 \times \text{LSN}$ y cualquier AST) [ver [Farmacología clínica \(12.3\)](#)].

11 DESCRIPCIÓN

ZEPZELCA es un fármaco alquilante. El nombre químico de ZEPZELCA (lurbinectedina) es (1'R,6R,6aR,7R,13S,14S,16R)-8,14-dihidroxi-6',9-dimetoxi-4,10,23-trimetil-19-oxo-2',3',4',6,7,9',12,13,14,16-decahidro-6aH-spiro[7,13-azano-6,16-(epithiopropanooximetano)[1,3]dioxolo[7,8]isoquinolino[3,2-b][3]benzazocina-20,1'-pirido[3,4-b]indol]-5-yl acetato.

La fórmula molecular es C₄₁H₄₄N₄O₁₀S. El peso molecular es de 784.87 g/mol y la estructura química es:



ZEPZELCA inyectable 4 mg se presenta en forma de polvo liofilizado en un vial monodosis para reconstitución para uso intravenoso. La formulación liofilizada de ZEPZELCA se compone de 4 mg de lurbinectedina, sacarosa (800 mg), ácido láctico (22.1 mg) e hidróxido de sodio (5.1 mg). Antes de su uso, el liofilizado se reconstituye añadiendo 8 ml de agua estéril para inyección USP, y se obtiene una solución que contiene 0.5 mg/ml de lurbinectedina (la concentración calculada es de 0.47 mg/ml basada en el volumen final de 8.5 ml).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La lurbinectedina es un fármaco alquilante que se une a los residuos de guanina en el surco menor del ADN formando aductos y provocando una flexión de la hélice del ADN hacia el surco mayor. La formación de aductos provoca una secuencia en cadena de acontecimientos que pueden afectar la actividad subsiguiente de las proteínas de unión al ADN, incluidos algunos factores de transcripción, y las vías de reparación del ADN, lo que causa la perturbación del ciclo celular y, finalmente, la muerte celular.

La lurbinectedina inhibió la actividad de los monocitos humanos in vitro y redujo la infiltración de macrófagos en tumores implantados en ratones.

12.2 Farmacodinámica

Las relaciones exposición-respuesta a la lurbinectedina y el curso temporal farmacodinámico de la eficacia no se han determinado por completo.

Se observó una mayor incidencia de neutropenia de grado 4 y trombocitopenia de grado ≥ 3 con una mayor exposición a lurbinectedina.

Electrofisiología cardíaca

No se detectó un gran aumento medio del QTc (es decir, > 20 ms) a la dosis recomendada de 3.2 mg/m^2 .

12.3 Farmacocinética

Siguiendo la dosis recomendada aprobada, la media geométrica (% CV) de la C_{\max} plasmática y el $AUC_{0-\infty}$ fueron de $107 \mu\text{g/l}$ (79%) y de $551 \mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ (94%), respectivamente. No se observa acumulación de lurbinectedina en plasma tras las administraciones cada 3 semanas.

Distribución

El volumen de distribución de lurbinectedina en estado estacionario es de 504 l (39%). La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 99%, tanto a la albúmina como a la glicoproteína α -1-ácido.

Eliminación

La semivida terminal de la lurbinectedina es de 51 horas. El aclaramiento plasmático total de lurbinectedina es de 11 l/h (50%).

Metabolismo

La lurbinectedina es metabolizada por la CYP3A in vitro.

Excreción

Tras una dosis única de lurbinectedina radiomarcada, el 89% de la radiactividad se recuperó en las heces (< 0.2% sin cambios) y el 6% en la orina (1% sin cambios).

Poblaciones específicas

No se identificaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de lurbinectedina en función de la edad (18-85 años), el sexo, el peso corporal (39-154 kg) o la insuficiencia renal leve a moderada ($CLcr$ 30 a 89 ml/min). No se han estudiado los efectos de la insuficiencia renal grave ($CLcr < 30 \text{ ml/min}$) sobre la farmacocinética de lurbinectedina.

Deterioro hepático

No se identificaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de lurbinectedina en pacientes con disfunción hepática leve (bilirrubina total $\leq LSN$ y AST $> LSN$ o bilirrubina total 1 a $1.5 \times LSN$ y cualquier AST) en comparación con la de pacientes con función hepática normal.

No se identificaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de lurbinectedina para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1.5 a $3 \times LSN$ y cualquier AST) que recibieron una dosis de lurbinectedina de 1.6 mg/m^2 en comparación con la de los pacientes con insuficiencia hepática leve que recibieron una dosis de 3.2 mg/m^2 .

No se identificaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de lurbinectedina para los pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total $> 3 \times LSN$) que recibieron una dosis de

lurbinectedina de 1.6 mg/m² en comparación con la de los pacientes con insuficiencia hepática leve que recibieron una dosis de 3.2 mg/m².

Estudios sobre interacciones farmacológicas

Estudios clínicos y enfoques basados en modelos de inhibidores de la CYP3A sobre la lurbinectedina

Inhibidores fuertes de la CYP3A: la coadministración de itraconazol (200 mg una vez al día) aumentó la exposición sistémica (ABC) de lurbinectedina total en 2.7 veces y de lurbinectedina no unida en 2.4 veces.

Inhibidores moderados de la CYP3A: se prevé que la coadministración de verapamilo (80 mg cada 8 horas) y eritromicina (500 mg cada 6 horas) aumente el ABC de la lurbinectedina en 2.3 veces y 2.1 veces respectivamente.

Inhibidores débiles de la CYP3A: se prevé que la coadministración de fluvoxamina (150 mg cada 12 horas) aumente el ABC de la lurbinectedina en 1.3 veces.

Efectos de los inductores de la CYP3A sobre la lurbinectedina

La coadministración de bosentán (un inductor moderado de la CYP3A) disminuyó la exposición sistémica (ABC) de la lurbinectedina total en un 20% y de la lurbinectedina no unida en un 19%. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes.

Estudios in vitro

Enzimas del citocromo P450 (CYP): la lurbinectedina no es un inhibidor de la CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ni CYP3A4.

La lurbinectedina no es un inductor de la CYP1A2 ni CYP3A4.

Sistemas transportadores: la lurbinectedina es un sustrato de MDR1, pero no es un sustrato de OATB1P1, OATP1B3, OCT1 ni MATE1.

La lurbinectedina inhibe MDR1, OATP1B1, OATP1B3 y OCT1, pero no BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 ni OCT2.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fecundidad

No se han realizado pruebas de carcinogénesis de la lurbinectedina. La lurbinectedina es genotóxica para las células de mamíferos en presencia y ausencia de activación metabólica. La lurbinectedina no fue mutágena in vitro en un ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames).

No se realizaron estudios de fecundidad con lurbinectedina. No hubo observaciones en órganos reproductores en estudios toxicológicos generales en ratas, perros o monos; sin embargo, las dosis y exposiciones más altas en estos estudios fueron todas a niveles inferiores a los de la dosis humana de 3.2 mg/m².

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Cáncer microcítico de pulmón en estadio extenso

IMforte (NCT05091567) es un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico para evaluar la eficacia de ZEPZELCA + atezolizumab por vía intravenosa (IV) en pacientes con carcinoma microcítico de pulmón (CaMP) en estadio extenso de primera línea. Los pacientes elegibles fueron aquellos cuya enfermedad no había progresado luego de cuatro ciclos completos de atezolizumab, carboplatino y etopósido (tratamiento de inducción) y cuyo estado funcional se ubicaba entre los valores de 0 y 1 de la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Se excluyó del ensayo a aquellos pacientes con metástasis del SNC, antecedentes de enfermedad autoinmunitaria o que hayan recibido medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de la semana previa a la inscripción. A menos de que estuviera contraindicado, se ordenó profilaxis inicial con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a los pacientes del grupo de ZEPZELCA + atezolizumab.

El ensayo aleatorizó de forma equitativa a 483 pacientes cuya enfermedad no avanzó luego de completar 4 ciclos de atezolizumab por vía intravenosa + carboplatino + etopósido. A cada paciente se le asignó uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- ZEPZELCA 3.2 mg/m² IV + atezolizumab 1,200 mg IV una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la tolerabilidad fuera inaceptable; o
- Atezolizumab 1,200 mg IV una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la tolerabilidad fuera inaceptable

La aleatorización fue estratificada según las siguientes variables: estado funcional del ECOG antes de la aleatorización (0 frente a 1), lactato deshidrogenasa (LDH) (\leq LSN frente a $>$ LSN) antes de la aleatorización, presencia de metástasis hepática antes de la inscripción inicial al estudio (sí frente a no) y previa irradiación craneal profiláctica (sí frente a no).

Las principales medidas de eficacia fueron la supervivencia general (SG) y la supervivencia sin progresión (SSP) proporcionadas por el grupo Independent Review Facility (IRF) según la versión 1.1 de RECIST.

Se aleatorizó a un total de 483 pacientes, de los cuales a 242 se les asignó ZEPZELCA + atezolizumab y a 241 atezolizumab. La mediana de edad fue de 66 años (margen de 35 a 85); el 63% eran hombres, el 82% blancos, el 13% asiáticos, 0.8% negros o afroamericanos, el 7% hispanos o latinos y el 98% eran fumadores o exfumadores. El estado funcional del ECOG inicial era de 0 (43%) o 1 (57%).

Los resultados de eficacia se encuentran en la Tabla 7 y en las Figuras 1 y 2.

Tabla 7: Resultados de eficacia de IMforte

	ZEPZELCA + Atezolizumab N = 242	Atezolizumab N = 241
Supervivencia general¹		
Muertes (%)	113 (47%)	136 (56%)
Mediana, meses	13.2	10.6
(95% IC)	(11.9, 16.4)	(9.5, 12.2)
Razón de riesgos instantáneos ² (95% IC)	0.73 (0.57, 0.95)	
Valor de p ^{3,6}	0.0174	
Supervivencia sin progresión^{1,4,5}		
Número de eventos (%)	174 (72%)	202 (84%)
Mediana, meses	5.4	2.1
(95% IC)	(4.2, 5.8)	(1.6, 2.7)
Razón de riesgos instantáneos ² (95% IC)	0.54 (0.43, 0.67)	
Valor de p ^{3,7}	< 0.0001	

¹Valores recolectados desde la aleatorización.²Estratificado según estado funcional del ECOG, nivel de LDH, presencia de metástasis hepática y previa irradiación craneal profiláctica.³Con base en la prueba de log-rank bilateral con estratificación.⁴Conforme lo establecido por IRF.⁵Según RECIST v1.1 (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v1.1).⁶Comparado con el α asignado a 0.0313 (bilateral) para este análisis provisional de la SG.⁷Comparado con el α asignado a 0.001 (bilateral) para este análisis final de la SSP. IC = intervalo de confianza.

Figura 1: Curva de supervivencia sin progresión en IMforte

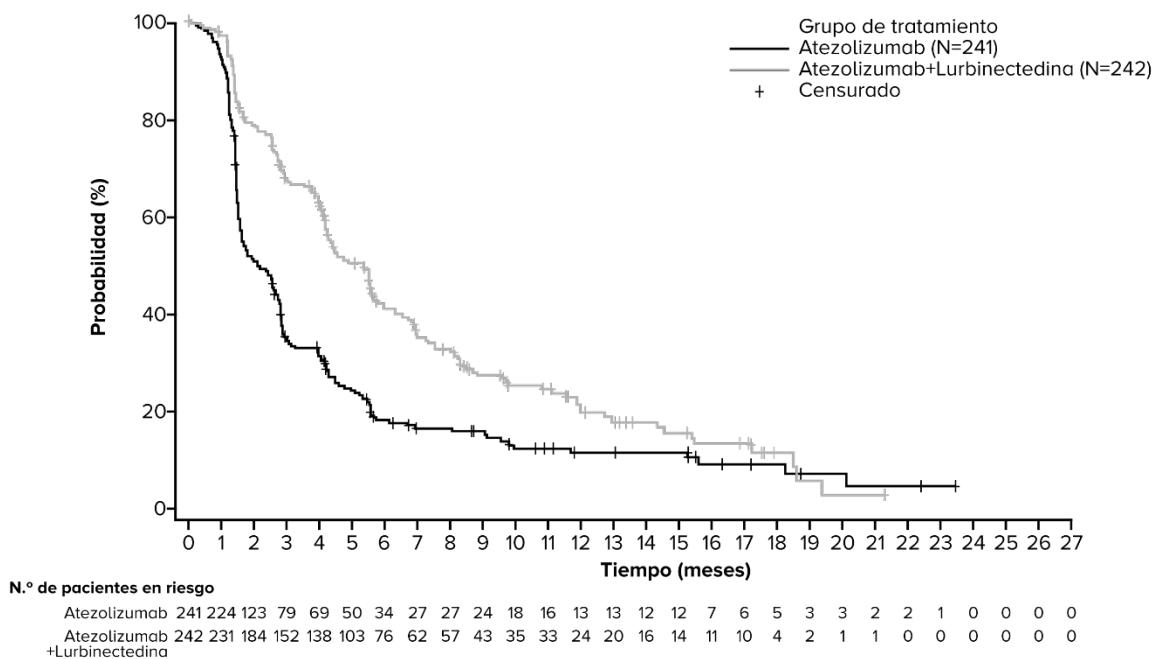
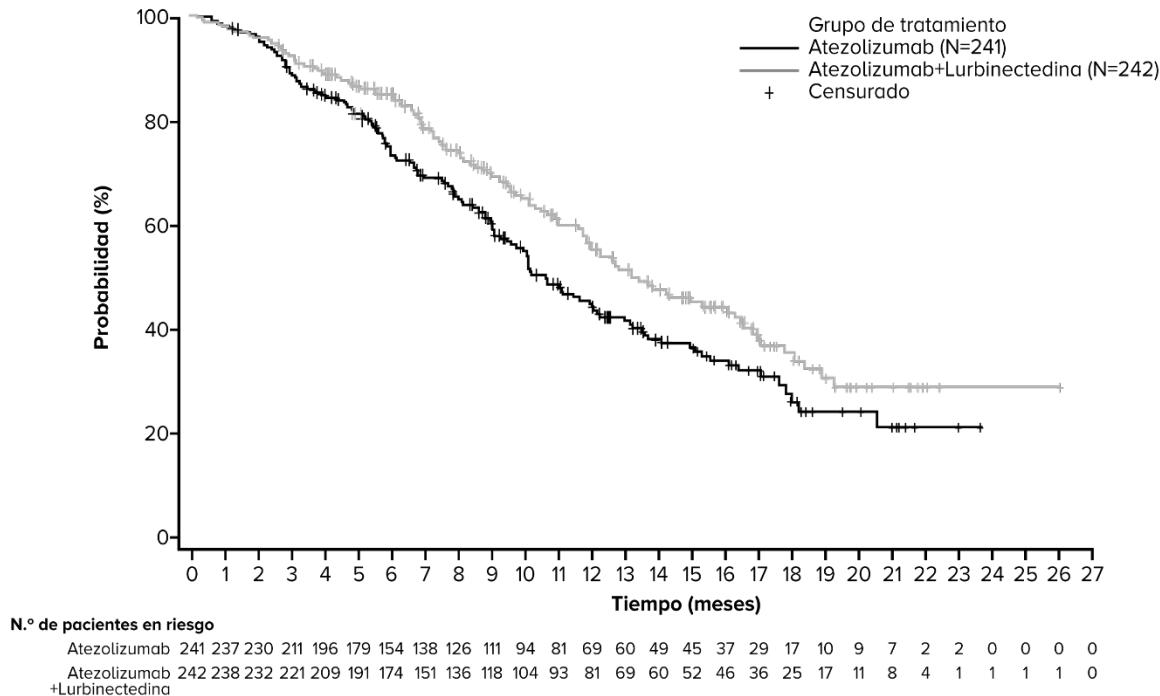


Figura 2: Análisis de supervivencia general de Kaplan-Meier en IMforte



14.2 Carcinoma microcítico de pulmón metastásico

PM1183-B-005-14 (Estudio B-005; NCT02454972) es un ensayo multicéntrico, abierto y de cohortes múltiples que evalúa ZEPZELCA como fármaco único en pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos. Una cohorte de pacientes con cáncer microcítico de pulmón (CaMP) con progresión de la enfermedad que reciben o recibieron quimioterapia con un derivado del platino recibió ZEPZELCA 3.2 mg/m² mediante venoclisis cada 21 días (un ciclo). Los pacientes recibieron una mediana de 4 ciclos de ZEPZELCA (intervalo de 1 a 24 ciclos). Se excluyó del ensayo a aquellos pacientes con afectación del sistema nervioso central (SNC), disnea de grado ≥ 3, demanda intermitente diaria de oxígeno, hepatitis o cirrosis y también a pacientes immunodeprimidos. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 18 semanas y cada 9 semanas a partir de entonces. La principal medida de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) confirmada evaluada por el investigador. Entre las medidas de eficacia adicionales se incluyó la duración de la respuesta (DR), y un Comité de Revisión Independiente (CRI) evaluó la TRG utilizando los "Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos" (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST v1.1).

Se incluyó un total de 105 pacientes con CaMP que mostraban progreso durante la quimioterapia con platino o mostraron progreso después del tratamiento. La mediana de edad fue de 60 años (margen de 40 a 83), con un 65% de pacientes < 65 años y un 35% de pacientes ≥ 65 años y el 60% eran hombres. La mayoría (el 75%) de los pacientes eran blancos, el 1% asiáticos, el 1% negros y el 23% no se informó. El estado funcional del ECOG inicial fue 0 o 1 en el 92% de los pacientes, y el 92% eran exfumadores o fumadores. Todos los pacientes recibieron al menos un ciclo de quimioterapia con un derivado del platino (intervalo 1-2 ciclos), y al 71% de los pacientes se les había administrado radioterapia previamente. Ocho pacientes (8%) habían recibido inmunoterapia previamente además de quimioterapia con un derivado del platino. Sesenta pacientes (el 57%) tenían CaMP sensible al platino, definido como recidiva o progresión ≥ 90 días después de la última dosis de tratamiento con platino (intervalo sin quimioterapia [ISQ] ≥ 90 días). Los 45 pacientes restantes tenían CaMP resistente al platino, definido como recidiva o progresión < 90 días después de la última dosis de tratamiento con platino (ISQ < 90 días).

En la Tabla 8 se resumen las medidas clave de eficacia evaluadas por los investigadores y por el comité de revisión independiente en todos los pacientes y en los subgrupos resistentes y sensibles al platino.

Tabla 8: Resultados de eficacia en la cohorte de CaMP del Estudio B-005

Respuesta evaluada por el investigador ^a	ZEPZELCA Todos los pacientes (n = 105)	ZEPZELCA ISQ < 90 días (n = 45)	ZEPZELCA ISQ ≥ 90 días (n = 60)
Tasa de respuesta global (IC 95%)	35% (26%, 45%)	22% (11%, 37%)	45% (32%, 58%)
Respuesta completa	0%	0%	0%
Respuesta parcial	35%	22%	45%
Duración de la respuesta			
Mediana en meses (IC 95%)	5.3 (4.1, 6.4)	4.7 (2.6, 5.6)	6.2 (3.5, 7.3)
% con ≥ 6 meses ^b	35%	10%	44%
Respuesta evaluada por el comité de revisión independiente ^a	Todos los pacientes (n = 105)	ISQ < 90 días (n = 45)	ISQ ≥ 90 días (n = 60)
Tasa de respuesta global (IC 95%)	30% (22%, 40%)	13% (5%, 27%)	43% (31%, 57%)
Respuesta completa	0%	0%	0%
Respuesta parcial	30%	13%	43%
Duración de la respuesta			
Mediana en meses (IC 95%)	5.1 (4.9, 6.4)	4.8 (2.4, 5.3)	5.3 (4.9, 7.0)
% con ≥ 6 meses ^b	25%	0%	31%

IC: intervalo de confianza, ISQ: intervalo sin quimioterapia.

^a Tasa de respuesta global confirmada.

^b Basado en la duración observada de la respuesta.

15 REFERENCIAS

"OSHA Hazardous Drugs" ["Medicamentos peligrosos OSHA"]. OSHA.
<http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

16 CÓMO SE SUMINISTRA, CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Cómo se suministra

ZEPZELCA (lurbinectedina) inyectable se presenta en forma de polvo liofilizado estéril, sin conservantes, de color blanco a blanquecino, en un vial monodosis de vidrio transparente. Cada caja (NDC 68727-712-01) contiene 4 mg en un vial monodosis.

Conservación y manipulación

Conservar refrigerado entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F).

ZEPZELCA es un medicamento peligroso. Siga los procedimientos especiales de manipulación y eliminación aplicables¹.

17 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea las instrucciones de uso aprobadas por la FDA (información para el paciente).

Mielodepresión

Advierta al paciente sobre el riesgo de mielodepresión asociado a ZEPZELCA. Informe al paciente sobre los signos y síntomas de la mielodepresión y recomiéndele ponerse en contacto con su proveedor médico de inmediato en caso de experimentarlos [ver [Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)].

Hepatotoxicidad

Informe al paciente que ZEPZELCA puede provocar hepatotoxicidad y recomiéndele ponerse en contacto con su proveedor médico de inmediato en caso de experimentar signos o síntomas [ver [Advertencias y precauciones \(5.2\)](#)].

Extravasación con resultado de necrosis tisular

Informe al paciente que se recomienda administrar ZEPZELCA mediante un catéter venoso central para evitar la extravasación de ZEPZELCA, que puede provocar lesiones en la piel y los tejidos blandos, incluyendo una necrosis que requerirá desbridamiento. Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto inmediatamente con su proveedor de atención médica en caso de presentar signos y síntomas de extravasación. El tiempo transcurrido hasta la aparición de necrosis tras la extravasación puede variar [ver [Advertencias y precauciones \(5.3\)](#)].

Rabdomiólisis

Informe al paciente que se reportaron casos de rabdomiólisis asociada al uso de ZEPZELCA y que en caso de experimentar síntomas propios de rabdomiólisis, debe ponerse en contacto con su proveedor médico de inmediato [ver [Advertencias y precauciones \(5.4\)](#)].

Seguridad embriofetal

- Advierta a las mujeres embarazadas y a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo para el feto. Aconseje a las mujeres que informen a su médico si saben que están embarazadas o si sospechan estarlo [ver [Advertencias y precauciones \(5.5\)](#) y [Uso en poblaciones específicas \(8.1\)](#)].
- Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ZEPZELCA y durante los 6 meses

posteriores a la última dosis [ver *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

- Aconseje a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ZEPZELCA y durante los 4 meses siguientes a la última dosis [ver *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Lactancia

Aconseje a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con ZEPZELCA ni durante al menos 2 semanas después de la última dosis [ver *Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Interacciones farmacológicas

Aconseje a los pacientes que informen a sus profesionales médicos todos los medicamentos concomitantes, suplementos herbales y dietéticos. Aconseje a los pacientes que eviten los productos derivados del pomelo (toronja) y las naranjas de Sevilla durante el tratamiento con ZEPZELCA [ver *Interacción con otros medicamentos (7.1)*].

Distribuido por:

Jazz Pharmaceuticals, Inc.

Palo Alto, CA 94306

Bajo licencia de Pharma Mar, S.A.

Protegido por la patente estadounidense n.º 7,763,615

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
ZEPZELCA® (zep zel' kah)
(lurbinectedina)
inyectable

¿Qué es ZEPZELCA?

ZEPZELCA se utiliza para tratar adultos con un tipo de cáncer de pulmón denominado cáncer microcítico de pulmón (CaMP):

- ZEPZELCA puede usarse como politerapia en conjunto con atezolizumab o atezolizumab + hialuronidasa-tqjs como tratamiento de mantenimiento cuando el cáncer de pulmón:
 - Es del tipo conocido como "estadio extenso", lo que significa que se ha extendido o ha crecido, **y**
 - no ha progresado después del primer tratamiento con atezolizumab o con atezolizumab + hialuronidasa-tqjs y las quimioterapias con carboplatino y etopósido.
- ZEPZELCA puede utilizarse cuando el cáncer de pulmón:
 - se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásico) **y**
 - si ya ha recibido tratamiento con quimioterapia con un derivado del platino y no tuvo efecto o ya no tiene efecto.

Se desconoce si ZEPZELCA es seguro y eficaz en los niños.

Antes de recibir ZEPZELCA, informe a su proveedor de atención médica sobre sus afecciones médicas, incluso si:

- tiene problemas de hígado o riñón,
- está embarazada o planea quedar embarazada. ZEPZELCA puede dañar el feto.

Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Su médico debe hacerle una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con ZEPZELCA.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con ZEPZELCA y durante los 6 meses posteriores a la última dosis.
- Informe inmediatamente a su médico si queda embarazada o si cree que está embarazada durante el tratamiento con ZEPZELCA.

Los hombres con parejas femeninas que puedan quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ZEPZELCA y durante los 4 meses posteriores a la última dosis.

- está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si ZEPZELCA pasa a la leche materna. No dé el pecho durante el tratamiento con ZEPZELCA ni durante las 2 semanas siguientes a la última dosis de ZEPZELCA. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con ZEPZELCA.

Informe a su médico todos los medicamentos que toma, tanto los de venta con receta como los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Algunos medicamentos pueden afectar cómo actúa ZEPZELCA. Sepa qué medicamentos que toma. Tenga una lista de ellos para mostrársela a su profesional médico y a su farmacéutico cuando adquiera un nuevo medicamento.

¿Cómo recibiré ZEPZELCA?

- ZEPZELCA se administra mediante venoclisis (infusión intravenosa, IV) en una vena durante 60 minutos.
- ZEPZELCA suele administrarse cada 21 días.
- Antes de cada tratamiento con ZEPZELCA puede recibir medicamentos que le ayuden a prevenir las náuseas y los vómitos o a hacerlos menos intensos.
- Su médico decidirá la duración del tratamiento con ZEPZELCA.
- Su médico puede hacerle determinadas pruebas durante el tratamiento con ZEPZELCA para ver si sufre efectos secundarios y evaluar su respuesta al tratamiento.

¿Qué debo evitar mientras tomo ZEPZELCA?

- Evite comer o beber pomelo (toronja), naranjas de Sevilla o productos que contengan jugo de pomelo y naranjas de Sevilla durante el tratamiento con ZEPZELCA.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ZEPZELCA?**ZEPZELCA puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:**

- **Bajo conteo de glóbulos sanguíneos.** Los conteos sanguíneos bajos, incluyendo conteos bajos de neutrófilos (neutropenia) y conteos bajos de plaquetas (trombocitopenia) son frecuentes con ZEPZELCA y también pueden ser graves. Algunas personas con conteos bajos de glóbulos blancos pueden presentar fiebre o una infección en todo el organismo (sepsis) que puede causar la muerte. Su médico debe hacerle análisis de sangre antes de cada tratamiento con ZEPZELCA para comprobar su conteo de células sanguíneas.

Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si presenta:

- fiebre o cualquier otro signo de infección
 - cansancio
 - hematomas o sangrado inusual
 - piel pálida
- **Problemas hepáticos.** Es común que el paciente presente elevación de enzimas hepáticas en las pruebas de función hepática cuando recibe ZEPZELCA, lo cual puede ser grave. Su médico debe hacerle análisis de sangre para verificar la función hepática antes de iniciar el tratamiento con ZEPZELCA y durante este.

Informe de inmediato a su médico si presenta síntomas de problemas hepáticos como, por ejemplo:

- pérdida del apetito
 - náuseas o vómitos
 - dolor en el lado derecho de la zona del estómago (abdomen)
- **Lesiones cutáneas en el lugar de infusión o cerca de este.** Si ZEPZELCA se filtra hacia los tejidos que rodean el lugar de la infusión, puede causar daños y muerte de las células del tejido. Es posible que tenga que someterse a una intervención quirúrgica para extirpar el tejido muerto. Informe a su médico de inmediato si observa una fuga de líquido en el catéter o alrededor de este durante la infusión, o si en cualquier momento nota enrojecimiento, hinchazón, comezón o molestias en el lugar de la infusión.
 - **Problemas musculares graves (rabdomiólisis).** El tratamiento con ZEPZELCA puede aumentar el nivel de una enzima en sangre llamada creatina fosfocinasa (CPK). Su médico debe hacerle análisis de sangre para verificar sus niveles de CPK antes de iniciar el tratamiento con ZEPZELCA y durante este. Informe a su médico si tiene dolor o debilidad muscular intensos.

Su profesional médico puede interrumpir temporalmente el tratamiento, reducir la dosis o suspender definitivamente ZEPZELCA si presenta efectos secundarios graves durante el tratamiento con ZEPZELCA.

Los efectos secundarios más comunes de ZEPZELCA como fármaco único son:

- cansancio
- conteo bajo de glóbulos blancos y rojos
- valores elevados en las pruebas de función renal (creatinina)
- valores elevados en las pruebas de función hepática
- aumento de azúcar en sangre (glucosa)
- náuseas
- disminución del apetito
- dolor muscular y articular (musculoesquelético)
- bajo nivel de albúmina en la sangre
- estreñimiento
- problemas para respirar
- niveles bajos de sodio y magnesio en la sangre
- vómitos
- tos
- diarrea

Los efectos secundarios más comunes de ZEPZELCA + atezolizumab incluyen:

- conteo bajo de glóbulos blancos y rojos
- náuseas
- cansancio o debilidad

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ZEPZELCA. Hable con su médico para que le asesore sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de ZEPZELCA.

A veces se recetan medicamentos para fines distintos de los que figuran en el prospecto. Si desea más información, hable con su profesional médico. Puede pedir a su farmacéutico o profesional médico la información sobre ZEPZELCA dirigida a profesionales sanitarios.

¿Cuáles son los ingredientes de ZEPZELCA?

Principio activo: Irbinectedina

Ingredientes inactivos: sacarosa, ácido láctico e hidróxido de sodio.

Distribuido por: Jazz Pharmaceuticals, Inc.

Palo Alto, CA 94306

Bajo licencia de Pharma Mar, S.A.

ZEPZELCA es una marca registrada de Pharma Mar, S.A.

Para obtener más información, visite www.ZEPZELCA.com o llame al 1-800-520-5568.

Esta "Información para el paciente" ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Revisado: 10/2025