

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZEPZELCA 2 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
ZEPZELCA 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ZEPZELCA 2 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial de polvo contiene 2 mg de lurbinectedina.

ZEPZELCA 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial de polvo contiene 4 mg de lurbinectedina.

Un ml de solución reconstituida contiene 0,5 mg de lurbinectedina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo de color blanco a blanquecino

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ZEPZELCA, en combinación con atezolizumab, está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) cuya enfermedad no ha progresado después del tratamiento de inducción de primera línea con atezolizumab, carboplatino y etopósido.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con ZEPZELCA debe ser iniciado y supervisado por profesionales sanitarios con experiencia en el uso de productos antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada de lurbinectedina es de 3,2 mg/m² cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable cuando se administra en combinación con atezolizumab.

Al administrar lurbinectedina el mismo día, atezolizumab debe administrarse primero (ver sección 5.1).

Consulte la ficha técnica para conocer la dosis intravenosa o subcutánea recomendada de atezolizumab, así como las recomendaciones sobre la modificación de la dosis debido a toxicidad.

El tratamiento con ZEPZELCA se debe iniciar solo si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es de al menos $1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas es de al menos $100 \times 10^9/l$.

Continuación del tratamiento y retrasos en el tratamiento

Se administrarán ciclos de tratamiento adicionales (es decir, ciclo 2 o posteriores) cada 21 días si el paciente cumple todos los criterios de continuación del tratamiento enumerados anteriormente (ver también en la Tabla 2 los criterios de modificación de la dosis de ZEPZELCA por reacciones adversas).

Si un paciente no cumple los requisitos para continuar con el tratamiento el día 1 de cualquier ciclo después del ciclo 1, se interrumpirá el tratamiento hasta la recuperación adecuada, durante un máximo de 21 días después de la fecha prevista del tratamiento. Si no se produce recuperación después de 21 días de retraso, debe interrumpirse el tratamiento.

En caso de que se interrumpa el tratamiento con atezolizumab debido a una reacción adversa grave inmunomediada, el tratamiento con lurbinectedina puede continuar con su dosis actual en monoterapia. Si la toxicidad inmunitaria reaparece a pesar de la interrupción de atezolizumab, también se debe interrumpir el tratamiento con lurbinectedina.

Medicamentos previos a la perfusión

Se deben administrar los siguientes medicamentos previos a la perfusión como profilaxis antiemética:

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

Medicamentos posteriores a la perfusión

Se recomienda la profilaxis primaria con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para reducir el riesgo de neutropenia grave/neutropenia febril.

Si es necesario, la posmedicación puede incluir la administración de un tratamiento antiemético prolongado durante 2 días:

- Corticoesteroides (dexametasona oral 4 mg o equivalente), o
- Antagonistas de la serotonina (ondansetrón oral 8 mg o equivalente) o
- Metoclopramida (intravenosa u oral 10 mg o equivalente cada 8 horas)

Ajuste de la dosis por reacciones adversas

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

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

Dosis inicial recomendada	1. ^a reducción de la dosis	2. ^a reducción de la dosis	3. ^a reducción de la dosis
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Suspender
1,6 mg/m ² *	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Suspender

*Pauta de reducción de la dosis aplicable a la dosis reducida al 50 % (es decir, 1,6 mg/m²) utilizada en casos de insuficiencia hepática moderada o administración conjunta con inhibidores potentes o moderados del CYP3A.

En la Tabla 2 se presentan las modificaciones de la dosis recomendadas para las reacciones adversas.

Tabla 2: Criterios de modificación de la dosis de ZEPZELCA por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad ^a	Modificación de la dosis
Neutropenia ^b (ver sección 4.4)	Grado 4 O neutropenia febril de cualquier grado O asociada a infección/sepsis de cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ZEPZELCA hasta grado ≤ 1 y resolución de cualquier fiebre/infección/sepsis asociada Y Reanudar ZEPZELCA a una dosis reducida^b
Trombocitopenia (ver sección 4.4)	Grado 3 con hemorragia O Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ZEPZELCA hasta alcanzar un nivel de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ Y Reanudar ZEPZELCA a una dosis reducida
Hepatotoxicidad (ver sección 4.4) y otras reacciones adversas	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ZEPZELCA hasta grado ≤ 1 (para AST y ALT hasta ≤ 3 LSN) Y Reanudar ZEPZELCA a la misma dosis
	Grado ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ZEPZELCA hasta grado ≤ 1 (para AST y ALT hasta ≤ 3 LSN) Y Reanudar ZEPZELCA a una dosis reducida
Rabdomiólisis	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ZEPZELCA hasta grado ≤ 1, Y Reanudar ZEPZELCA a la misma dosis
	Grado ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir ZEPZELCA de forma permanente
Toxicidad no hematológica	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ZEPZELCA hasta grado ≤ 1, Y Reanudar ZEPZELCA a la misma dosis
	Grado ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ZEPZELCA hasta grado ≤ 1, Y Reanudar ZEPZELCA a una dosis reducida
Síndrome de lisis tumoral	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ZEPZELCA hasta grado ≤ 1, Y Reanudar ZEPZELCA a la misma dosis
	Grado ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir ZEPZELCA de forma permanente
Cualquier reacción adversa que requiera retrasos frecuentes o prolongados (>2 semanas) de la dosis	-	<ul style="list-style-type: none"> Reducir la dosis de ZEPZELCA o interrumpir

^a Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer estadounidense (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versión 5.0.

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

Ajuste de la dosis para la administración conjunta con inhibidores potentes o moderados del CYP3A

Debe evitarse la administración conjunta de lurbinectedina con inhibidores potentes o moderados del CYP3A. Si no se puede evitar la administración conjunta, la dosis de lurbinectedina debe reducirse en un 50 % de la dosis aprobada (ver sección 4.5). En caso de reacciones adversas con la dosis inicial reducida, se permiten hasta dos reducciones posteriores de la dosis en un 20 % cada una (ver Tabla 1 en la sección 4.2).

Población especial

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (AcCr de 60-89 ml/min) o moderada (AcCr de 30-59 ml/min).

La lurbinectedina no se ha evaluado en un número suficiente de pacientes con insuficiencia renal grave (AcCr < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal para calcular el riesgo; por lo tanto, no debe administrarse a estos pacientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda el tratamiento con lurbinectedina en pacientes con niveles elevados de AST o ALT (AST o ALT $> 3 \times$ LSN) ya que la experiencia clínica es limitada.

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN, o bilirrubina total de 1 a $\leq 1,5 \times$ LSN y cualquier AST).

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $> 1,5$ a $\leq 3 \times$ LSN y cualquier AST), la dosis recomendada de ZEPZELCA es de 1,6 mg/m² mediante perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver sección 5.2). Se debe supervisar a los pacientes con insuficiencia hepática moderada para detectar un aumento de las reacciones adversas. En caso de reacciones adversas con la dosis inicial reducida, se permiten hasta dos reducciones posteriores de la dosis en un 20 % cada una (ver Tabla 1 en la sección 4.2).

Debe evitarse la administración de ZEPZELCA en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total $> 3 \times$ LSN). Si no se puede evitar la administración de ZEPZELCA, la dosis recomendada es de 1,6 mg/m² mediante perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver sección 5.2). Se debe supervisar a los pacientes con insuficiencia hepática grave para detectar un aumento de las reacciones adversas. En caso de reacciones adversas con la dosis inicial reducida, se permiten hasta dos reducciones posteriores de la dosis en un 20 % cada una (ver Tabla 1 en la sección 4.2).

Población pediátrica

No existe un uso relevante de ZEPZELCA en la población pediátrica en el tratamiento del CPM.

Forma de administración

ZEPZELCA es solo para uso por vía intravenosa. Debe administrarse mediante perfusión intravenosa durante un periodo de una hora.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

ZEPZELCA debe reconstituirse y, a continuación, diluirse antes de su administración.

Se debe considerar el uso de un catéter venoso central para reducir el riesgo de extravasación (ver sección 4.4) y tromboflebitis, especialmente en pacientes con acceso venoso limitado.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

ZEPZELCA puede causar mielosupresión grave y potencialmente mortal, incluyendo neutropenia febril y sepsis.

ZEPZELCA no debe administrarse a pacientes con recuentos de neutrófilos iniciales inferiores a $1,5 \times 10^9/l$ y recuentos de plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/l$.

Los hemogramas completos, incluidos los leucocitos con recuento diferencial y el recuento de plaquetas, deben controlarse al inicio y antes de cada ciclo. Puede ser necesario modificar la dosis (ver Tabla 2 en la sección 4.2).

En caso de recuentos de neutrófilos inferiores a $500/mm^3$ o de cualquier valor inferior al límite inferior de la normalidad asociado a infección/sepsis, se recomienda el uso de G-CSF.

Hepatotoxicidad

Se han notificado aumentos de ALT y AST con ZEPZELCA (ver sección 4.8).

Las pruebas hepáticas, incluidas ALT, AST y bilirrubina, deben controlarse antes de iniciar ZEPZELCA y periódicamente durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. Puede ser necesario modificar la dosis (ver Tabla 1 en la sección 4.2).

Extravasación que provoca necrosis tisular

Puede producirse la extravasación de ZEPZELCA que provoca lesiones en la piel y los tejidos blandos, incluida la necrosis que requiere desbridamiento (ver sección 4.8).

Se debe considerar el uso de un catéter venoso central para reducir el riesgo de extravasación, especialmente en pacientes con acceso venoso limitado. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de extravasación durante la perfusión de ZEPZELCA.

Si se produce extravasación, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente, debe retirarse el catéter de perfusión y debe vigilarse al paciente para detectar signos y síntomas de necrosis tisular. El tiempo hasta la aparición de necrosis después de la extravasación puede variar. Se debe administrar tratamiento sintomático y consultar a un especialista médico adecuado según sea necesario para el tratamiento de los signos y síntomas de extravasación. Las perfusiones posteriores deben administrarse en un lugar que no se haya visto afectado por la extravasación.

Rabdomiólisis

Se ha notificado rabdomiólisis en pacientes tratados con ZEPZELCA (ver sección 4.8).

La creatina fosfocinasa (CPK) debe controlarse antes de iniciar ZEPZELCA y periódicamente durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Si se produce rabdomiólisis, deben establecerse rápidamente medidas de apoyo como hidratación parenteral, alcalinización de la orina y diálisis, según esté indicado. En función de la gravedad, debe suspenderse el tratamiento con ZEPZELCA o reducirse la dosis (ver Tabla 2 en la sección 4.2).

Se debe tener precaución si se administran simultáneamente medicamentos con asociación conocida a la rabdomiólisis (p. ej., estatinas) con lurbinectedina, ya que el riesgo de rabdomiólisis puede aumentar.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT), que puede ser mortal, con el tratamiento con ZEPZELCA. Se recomienda a los profesionales sanitarios que supervisen estrechamente a los pacientes para detectar SLT, especialmente a aquellos con una carga tumoral elevada. Las precauciones clave incluyen la prevención de la deshidratación y el tratamiento de los desequilibrios electrolíticos. En caso de SLT, se debe tratar con prontitud y considerar la posible necesidad de interrumpir o suspender el tratamiento (ver sección 4.2).

Administración conjunta con inductores potentes del CYP3A

Debe evitarse la administración conjunta de inductores potentes del CYP3A (ver sección 4.5).

Toxicidad embriofetal

La lurbinectedina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se recomienda realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento. Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante 7 meses después de la última dosis.

Los pacientes varones con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar preservativo durante el tratamiento y durante 4 meses después de la última dosis. Las parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el mismo periodo (ver secciones 4.6 y 5.3).

Precauciones específicas de la enfermedad: CPM

Los pacientes con un estado funcional según el ECOG ≥ 2 ; metástasis en el sistema nervioso central (SNC), antecedentes de enfermedad autoinmunitaria o administración de medicamentos inmunosupresores sistémicos en el plazo de 1 semana antes de la inscripción fueron excluidos del estudio fundamental en el CPM (ver sección 5.1). En ausencia de datos, lurbinectedina en combinación con atezolizumab debe utilizarse con precaución en estas poblaciones después de considerar detenidamente la posible relación beneficio/riesgo de forma individual.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de inhibidores potentes o moderados del CYP3A sobre la lurbinedina

En un estudio de interacción farmacológica específico (n = 8) con itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, la exposición sistémica de la lurbinedina total aumentó aproximadamente 2,7 veces ($AUC_{0-\infty}$) y el aclaramiento total en plasma se redujo en un 63 % cuando lurbinedina se administró de forma conjunta con itraconazol (dosis diaria total de 200 mg durante 12 días, desde 4 días antes hasta 8 días después de la administración de lurbinedina).

Debe evitarse la administración conjunta de ZEPZELCA con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si no puede evitarse la administración conjunta con inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, lopinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, boceprevir, telaprevir) o inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., aprepitant, ciprofloxacino, eritromicina, ciclosporina, fluconazol, diltiazem, verapamilo), la dosis de ZEPZELCA debe reducirse en un 50 % de la dosis aprobada (ver sección 4.2). En caso de reacciones adversas con la dosis inicial reducida, se permiten hasta dos reducciones posteriores de la dosis en un 20 % cada una (ver Tabla 1 en la sección 4.2).

Efecto de los inductores potentes de CYP3A sobre la lurbinedina

En un estudio de interacción farmacológica específico (n = 8) con bosentán, un inductor moderado de CYP3A4, la exposición sistémica de la lurbinedina total disminuyó en aproximadamente un 20 % ($AUC_{0-\infty}$) y el aclaramiento plasmático total aumentó en un 25 % cuando se administró la lurbinedina de forma conjunta con bosentán (125 mg dos veces al día durante 5 días). Por lo tanto, la magnitud de estos cambios impide un efecto clínicamente relevante de la administración conjunta de inductores moderados de CYP3A4 (p. ej., bosentán, cenobamato, dabrafenib, efavirenz, etravirina, lorlatinib, pexidartinib, fenobarbital, primidona, sotorasib) sobre la exposición a la lurbinedina y no es necesario ajustar la dosis.

Debe evitarse la administración conjunta de inductores potentes de CYP3A (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina, rifapentina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con ZEPZELCA. Considere la posibilidad de utilizar fármacos alternativos con menos inducción de CYP3A (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se recomienda realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con lurbinedina.

Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante 7 meses después de la última dosis.

Los pacientes varones con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar preservativo durante el tratamiento y durante 4 meses después de la última dosis. Las parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el mismo periodo (ver secciones 4.4 y 5.3).

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de lurbinedina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad grave para el desarrollo embrionario (ver sección 5.3).

No debe utilizarse la lurbinectedina durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con lurbinectedina.

Se debe informar a las mujeres embarazadas o no embarazadas en edad fértil del riesgo potencial para un feto. Si ZEPZELCA se utiliza durante el embarazo, o si una paciente se queda embarazada mientras recibe ZEPZELCA, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si la lurbinectedina/metabolitos se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en lactantes.

La lurbinectedina está contraindicada durante la lactancia.

Fertilidad

Aunque no se realizaron estudios específicos para evaluar la fertilidad con lurbinectedina, y no se observaron señales claras de toxicidad de los órganos reproductivos en los estudios de toxicidad, debido a la naturaleza del compuesto (citotóxico y mutagénico) es probable que afecte a la capacidad reproductiva.

Se debe buscar asesoramiento sobre la conservación de óvulos o semen antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible debida al tratamiento con lurbinectedina. También se recomienda el asesoramiento genético para los pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ZEPZELCA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. A los pacientes que experimenten fatiga, mareos, vértigo y náuseas se les debe aconsejar que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas (37,6 %), fatiga* (34,3 %), anemia (33,9 %), trombocitopenia (27,7 %) y neutropenia (25,2 %).

Las reacciones adversas de grado 3/4 más frecuentes fueron neutropenia (12,4 %), trombocitopenia (11,2 %), anemia (9,5 %) y fatiga* (5,0 %).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 34,3 % de los pacientes que recibieron ZEPZELCA con atezolizumab. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron trombocitopenia (2,9 %), neumonía (3,7 %), infección de las vías respiratorias (2,5 %) y disnea (2,1 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 5 % de los pacientes que recibieron ZEPZELCA con atezolizumab, en la mayoría de los casos debido a neumonía y otras infecciones pulmonares.

El tratamiento con ZEPZELCA se interrumpió de forma permanente debido a reacciones adversas en el 5,8 % de los pacientes que estaban recibiendo ZEPZELCA en combinación con atezolizumab. La reacción adversa más frecuente que requirió la interrupción permanente de ZEPZELCA fue neutropenia (1,7 %).

Se produjeron reacciones adversas que provocaron la interrupción de ZEPZELCA en pacientes que recibieron ZEPZELCA con atezolizumab en el 28,9 % de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción fueron neutropenia (5,4 %), anemia (5,0 %), fatiga* (4,6 %) y trombocitopenia (3,3 %).

Las reducciones de la dosis de ZEPZELCA debido a una reacción adversa en pacientes que recibieron ZEPZELCA con atezolizumab se produjeron en el 16,1 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron reducciones de la dosis en los pacientes que recibieron ZEPZELCA con atezolizumab fueron trombocitopenia (4,1 %), fatiga* (3,3 %), náuseas (2,1 %) y vómitos (2,1 %).
* Ver términos preferidos combinados en la nota al pie de la Tabla 3.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en el estudio clínico IMforte se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA y por frecuencia en la Tabla 3.

Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en las frecuencias de acontecimientos adversos por cualquier causa identificadas en 242 pacientes expuestos a lurbinectedina en combinación con atezolizumab durante una mediana de duración del tratamiento de 4,4 meses en el estudio clínico IMforte (ver la sección 5.1 para obtener información sobre las principales características de los participantes en este estudio clínico). Se notificaron otras reacciones adversas después de la comercialización.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); “frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)”. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 3. Reacciones adversas experimentadas por pacientes tratados con ZEPZELCA en combinación con atezolizumab

Categoría de frecuencia (cualquier grado)	Reacción adversa según la clasificación por órganos y sistemas	Cualquier grado (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones e infestaciones			
Frecuentes	Neumonía	5,4	3,3
	Infección urinaria ^a	5,4	0,4
	Infección	3,3	1,2
	Infección cutánea ^b	2,1	0,4
Poco frecuentes	Sepsis	0,4	0,4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes	Anemia	33,9	9,5
	Trombocitopenia	27,7	11,2
	Neutropenia	25,2	12,4
	Leucopenia	12,4	2,9
Frecuentes	Linfopenia	5,4	2,1
	Neutropenia febril	1,7	1,7
Poco frecuentes	Pancitopenia	0,4	0,4
Trastornos endocrinos			
Frecuentes	Hipotiroidismo	7,9	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	Disminución del apetito	18,2	0,8
Frecuentes	Hipomagnesemia	5,4	0,4
	Hipocalcemia	4,5	0,8
Muy raras	Síndrome de lisis tumoral ^c	frecuencia no conocida	-
Trastornos del sistema nervioso			
Frecuentes	Neuropatía periférica ^d	8,3	0,8

Categoría de frecuencia (cualquier grado)	Reacción adversa según la clasificación por órganos y sistemas	Cualquier grado (%)	Grado ≥ 3 (%)
	Cefalea	6,6	0
	Disgeusia	2,9	0
Trastornos vasculares			
Frecuentes	Flebitis	7,0	0
	Tromboflebitis	4,5	0,4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Muy frecuentes	Disnea	10,7	2,5
Frecuentes	Tos	9,9	0
	Neumonitis	4,5	0,8
	Tos productiva	4,1	0
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes	Náuseas	37,6	2,9
	Diarrea	15,7	0,4
	Vómitos	14,9	0,8
	Estreñimiento	12,8	0
Frecuentes	Dolor abdominal ^e	9,9	0,4
	Dispepsia	4,5	0
	Estomatitis	2,5	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Frecuentes	Prurito	7,9	0,4
	Erupción cutánea	5,8	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético ^f	15,7	0,8
Frecuentes	Artralgia	8,3	1,2
Raras	Rabdomiólisis ^c	frecuencia no conocida	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes	Fatiga ^g	34,3	5,0
Frecuentes	Edema ^h	6,2	0,4
	Pirexia	5,4	0
	Hinchazón periférica	4,5	0,4
	Extravasación ⁱ	3,3	0
	Inflamación de las mucosas	2,5	0
Exploraciones complementarias			
Frecuentes	Transaminasas elevadas ^j	9,1	2,9
	Creatinina en sangre elevada	5,4	0
	Gamma-glutamilttransferasa elevada	3,3	0,8
	Creatina fosfocinasa en sangre elevada	2,1	0,4
	Pérdida de peso	3,3	0

^a incluye infección urinaria, cistitis.

^b incluye infección cutánea, celulitis.

^c frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles), notificados en el contexto posterior a la comercialización (información relacionada con el grado no disponible).

^d incluye hipoestesia, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía sensitiva periférica.

^e incluye molestias abdominales, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior.

^f incluye dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades.

^g incluye astenia, fatiga.

^h incluye edema, edema periférico.

ⁱ en unos pocos casos se notificó necrosis tisular.

^j incluye alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia

En IMforte, el 25,2 % de los pacientes experimentaron neutropenia (todos los grados), el 12,4 % neutropenia de grado 3/4 y el 1,7 % neutropenia febril y el 0,4 % sepsis. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de neutropenia* (todos los grados) fue de 10 días (intervalo: 7-29). La mediana de la duración fue de 11 días (intervalo: 1-196). La neutropenia* provocó la reducción o interrupción de la dosis en el 1,7 % o el 5,4 % de los pacientes, respectivamente. El tratamiento se interrumpió de forma permanente en el 1,7 % de los pacientes.

Hepatotoxicidad

En IMforte, se notificó ALT elevada en el 6,6 % de los pacientes (2,5 % grado ≥ 3), mientras que la AST elevada se notificó en el 7,0 % de los pacientes (1,2 % grado ≥ 3). La mediana del tiempo hasta la primera aparición de ALT elevada (todos los grados) fue de 7 días (intervalo: 3-22). La mediana de la duración fue de 17 días (intervalo: 7-21). La ALT elevada provocó la reducción o interrupción de la dosis en el 0,4 % de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de AST elevada (todos los grados) fue de 4 días (intervalo: 3-8). La mediana de la duración fue de 9 días (intervalo: 6-21). La AST elevada provocó la reducción de la dosis en el 0,8 % de los pacientes.

Rabdomiólisis

Se han notificado casos de rabdomiólisis con el uso posterior a la comercialización de ZEPZELCA. No se han notificado casos mortales.

Extravasación

Se han notificado con poca frecuencia casos de extravasación con irritación local con el uso posterior a la comercialización de ZEPZELCA. En algunos casos, se notificó necrosis tisular que requirió desbridamiento.

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral con el uso posterior a la comercialización de ZEPZELCA.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Si se sospecha una sobredosis, vigile estrechamente al paciente para detectar mielosupresión y elevación de las enzimas hepáticas e instaure medidas de tratamiento sintomático según corresponda.

No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis por lurbinectedina.

No se espera que la hemodiálisis aumente la eliminación de la lurbinectedina porque la lurbinectedina está muy unida a las proteínas plasmáticas (99 %) y la excreción renal es insignificante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX69

Mecanismo de acción

La lurbinectedina inhibe el proceso de transcripción oncogénica a través de (i) su unión a secuencias de ADN ricas en CG, situadas dentro de los promotores de los genes codificadores de proteínas; (ii) la elusión de factores de transcripción oncogénica de sus lugares de unión; y (iii) la interrupción de ARN polimerasa II elongante y su degradación específica por parte de la maquinaria de ubiquitina/proteosoma, dando todos estos procesos lugar a la detención del ciclo celular posterior y la apoptosis de las células tumorales.

La lurbinectedina suprime la expresión de genes inflamatorios y relacionados con la motilidad a concentraciones nanomolares no tóxicas *in vitro*, al tiempo que inhibe la migración y adhesión celulares. A concentraciones más altas, induce la apoptosis en monocitos y macrófagos a través de la activación de la caspasa-8. *In vivo* (modelos murinos), la dosis antitumoral (0,18-0,20 mg/kg) restringe el crecimiento tumoral, reduce las poblaciones específicas de células inmunitarias y disminuye la vascularización tumoral.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó la posibilidad de prolongación del intervalo QTc con lurbinectedina en 39 pacientes con cáncer avanzado. No se detectaron grandes efectos (> 10 ms) en el intervalo QTc con lurbinectedina administrada a una dosis de 3,2 mg/m² cada 21 días.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido

Se investigó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con ZEPZELCA en combinación con atezolizumab en 483 pacientes con CPM-EE en primera línea en IMforte, un estudio aleatorizado, multicéntrico y abierto. Los participantes fueron aptos para la aleatorización si habían logrado RC, RP o EE según los criterios RECIST v1.1 conforme a la evaluación radiográfica en los 28 días anteriores a la aleatorización después de completar 4 ciclos de tratamiento de inducción con atezolizumab, carboplatino y etopósido y si tenían un estado funcional según el ECOG de 0 o 1. Los pacientes aptos se aleatorizaron en una proporción 1:1 para recibir tratamiento de mantenimiento con lurbinectedina junto con atezolizumab o atezolizumab en monoterapia. A menos que estuviera contraindicada, se administró profilaxis primaria con G-CSGF a los pacientes asignados al grupo de lurbinectedina con atezolizumab. El estudio excluyó a pacientes con metástasis en el SNC, antecedentes de enfermedad autoinmunitaria o administración de inmunodepresores sistémicos en la semana anterior a la inscripción. La aleatorización se estratificó por el estado funcional según el ECOG (0 frente a 1), la lactato deshidrogenasa (LDH) (\leq LSN frente a $>$ LSN), la presencia de metástasis hepáticas en el momento de la inscripción (sí frente a no) y la recepción previa de radioterapia craneal profiláctica (sí frente a no).

Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento siguientes:

- ZEPZELCA 3,2 mg/m² intravenoso con atezolizumab 1 200 mg intravenoso una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o
- Atezolizumab 1 200 mg intravenoso una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las variables principales de la eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia sin progresión (SSP) evaluada por el Centro de Revisión Independiente (CRI) según los Criterios de

Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v1.1 en la población aleatorizada (ver Tabla 5).

Se aleatorizó a un total de 483 pacientes: 242 al grupo de ZEPZELCA con atezolizumab y 241 al grupo de atezolizumab. La mediana de edad fue de 66 años (intervalo de 35 a 85 años, siendo el 13 % \geq 75 años). La mayoría de los pacientes eran blancos (81,6 %); el 12,8 % eran asiáticos, el 6,6 % eran hispanos y $<$ 1 % eran negros o afroamericanos. La mayoría de los pacientes eran hombres (62,5 %) y el 97,5 % eran fumadores o exfumadores. El estado funcional inicial según el ECOG era de 0 (42,9 %) o 1 (57,1 %).

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 5 y en las Figuras 1 y 2.

Tabla 4: Resultados de eficacia de IMforte

	Lurbinectedina con atezolizumab N = 242	Atezolizumab N = 241
Supervivencia global¹		
Muertes (%)	113 (46,7 %)	136 (56,4 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	13,2 (11,9, 16,4)	10,6 (9,5, 12,2)
Cociente de riesgos instantáneos ² (IC del 95 %)	0,73 (0,57, 0,95)	
Valor de p ^{3,6}	0,0174	
Supervivencia sin progresión^{1,4,5}		
Número de acontecimientos (%)	174 (71,9 %)	202 (83,8 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	5,4 (4,2, 5,8)	2,1 (1,6, 2,7)
Cociente de riesgos instantáneos ² (IC del 95 %)	0,54 (0,43, 0,67)	
Valor de p ^{3,7}	$<$ 0,0001	
Fecha de corte: 29 de julio de 2024		
¹ Medido desde el momento de la aleatorización		
² Estratificado en base al estado funcional según el ECOG, el nivel de LDH, la presencia de metástasis hepáticas y la recepción previa de radioterapia craneal profiláctica		
³ Basado en la prueba del orden logarítmico estratificada		
⁴ Según lo determinado por el CRI		
⁵ Según RECIST v1.1		
⁶ En comparación con el alfa asignado de 0,0313 (bilateral) para este análisis provisional de la SG.		
⁷ En comparación con el alfa asignado de 0,001 (bilateral) para este análisis final de la SSP.		
IC = intervalo de confianza		

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia global en IMforte

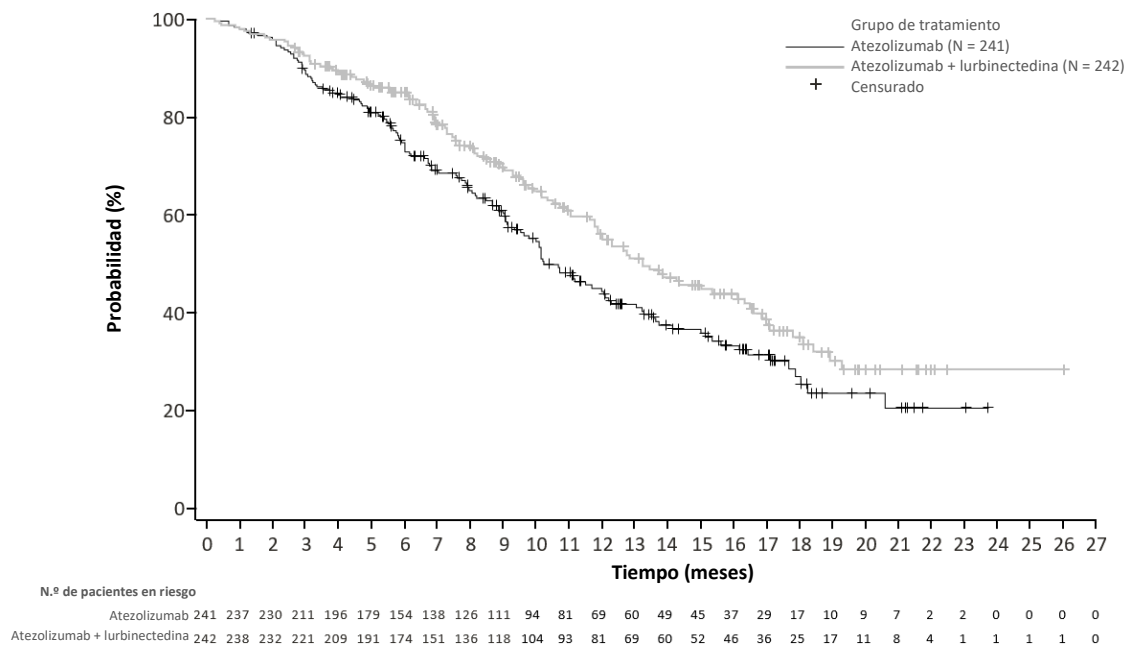
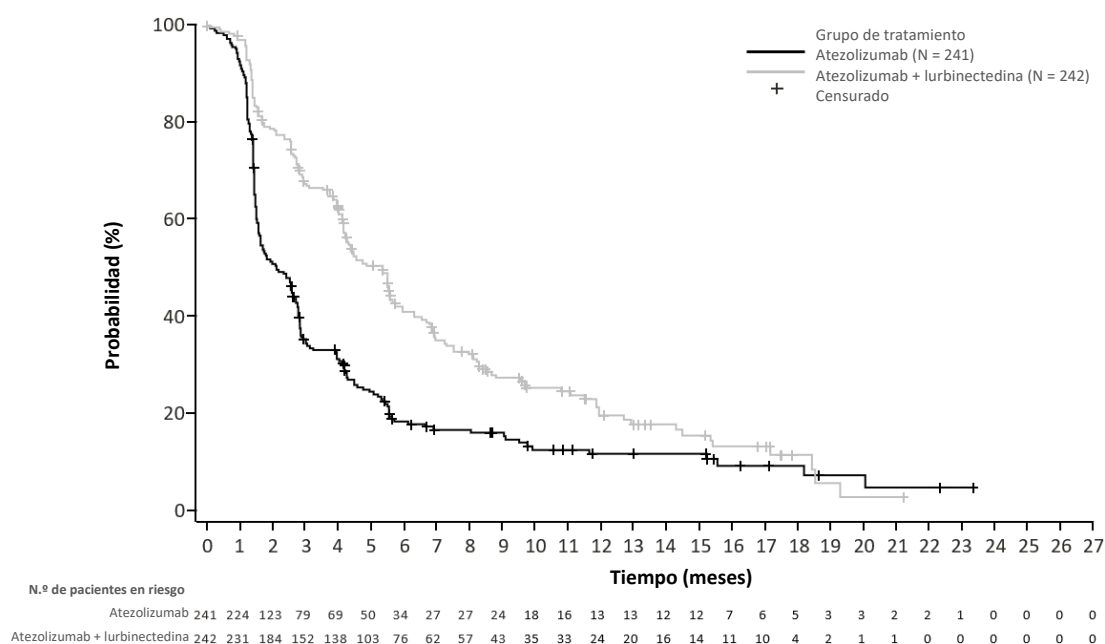


Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión evaluada por el CRI en IMforte



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con ZEPZELCA en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del CPM (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de una dosis de 3,2 mg/m² de lurbinectedina administrada como perfusión intravenosa de 1 hora, las medias geométricas de la C_{máx} y el AUC_∞ totales en plasma fueron de 107 µg/l y 551 µg*h/l, respectivamente. No se observa acumulación de lurbinectedina en plasma tras administraciones repetidas cada 21 días.

Distribución

El volumen típico de distribución de la lurbinectedina en estado estacionario es de 504 l. La unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 99 %, tanto para la albúmina como para la glicoproteína ácida α-1, con una proporción de partición de sangre-plasma calculada de 0,68.

Biotransformación

Estudios in vitro

Los estudios *in vitro* con microsomas y supersomas hepáticos humanos indican que CYP3A4 es la principal enzima CYP responsable del metabolismo hepático de la lurbinectedina.

Enzimas del citocromo P450 (CYP): la lurbinectedina no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. La lurbinectedina no es un inductor de CYP1A2 o CYP3A4. Se desconoce el potencial de la lurbinectedina para inducir CYP2B6.

Sistemas transportadores: la lurbinectedina es un sustrato de MDR1 (gp-P), pero no es un sustrato de OATB1P1, OATP1B3, OCT1 ni MATE1. *In vitro*, la lurbinectedina mostró potencial inhibidor frente a MDR1, OATP1B1, OATP1B3 y OCT1, sin embargo, estos hallazgos no se consideran clínicamente relevantes. La lurbinectedina no es un inhibidor de BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3 ni OCT2.

Eliminación

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

La principal vía de excreción de radioactividad relacionada con la lurbinectedina fue a través de las heces (89 % de la dosis), con solo trazas de lurbinectedina inalterada detectadas en las heces (< 0,2 % de la dosis). La excreción en orina fue la vía menor (6 % de la dosis), principalmente como compuesto inalterado (1 % de la dosis) y un metabolito (hasta un 1 % de la dosis).

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de la lurbinectedina es lineal en el intervalo de dosis de 0,02-6,9 mg/m².

Poblaciones especiales

Los análisis farmacocinéticos poblacionales mostraron que el peso (intervalo: 39-154 kg), la edad (intervalo: 18-85 años) y el sexo no tienen una influencia clínicamente significativa en la exposición sistémica a la lurbinectedina.

Insuficiencia hepática

Se realizó un estudio específico para evaluar la influencia de diversos grados de insuficiencia hepática (IH) sobre la lurbinectedina en pacientes con tumores sólidos avanzados. Los pacientes se clasificaron según la clasificación del Grupo de Trabajo de Disfunción Orgánica del Instituto Nacional del Cáncer (*National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG) como con función hepática normal o IH leve (bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN, o bilirrubina total > 1 a $\leq 1,5 \times$ LSN y AST = cualquiera), moderada (bilirrubina total $> 1,5$ a $\leq 3 \times$ LSN y AST = cualquiera) o grave (bilirrubina total $> 3 \times$ LSN). Los pacientes con función hepática normal e IH leve recibieron lurbinectedina a una dosis de $3,2 \text{ mg/m}^2$, y los pacientes con IH moderada y grave recibieron lurbinectedina a una dosis de $1,6 \text{ mg/m}^2$. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética de la lurbinectedina total entre las cohortes. Se observó un cociente metabolito/compuesto original (CMO) del AUC en M1 normalizado por la dosis más alto y estadísticamente significativo en pacientes con IH grave (cociente: 5,95, IC del 90 %: 2,54–13,98) e IH moderada (cociente: 8,65, IC del 90 %: 3,94–19,01) en comparación con los pacientes con IH leve. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el CMO en M4 según los grupos de IH.

Según el análisis farmacocinético poblacional, no se observó ninguna diferencia farmacocinética aparente en 125 pacientes con insuficiencia hepática leve que recibieron lurbinectedina $3,2 \text{ mg/m}^2$ cada 21 días en comparación con 625 pacientes con función hepática normal.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos de lurbinectedina en pacientes con insuficiencia renal. En función de los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se observó ninguna diferencia farmacocinética aparente en 165 pacientes con insuficiencia renal leve (AcCr de 60-89 ml/min), 73 pacientes con insuficiencia renal moderada (AcCr de 30-59 ml/min) y un paciente con insuficiencia renal grave (AcCr de 26 ml/min) que recibieron $3,2 \text{ mg/m}^2$ de lurbinectedina cada 21 días en comparación con 166 pacientes con función renal normal. Se desconocen las características farmacocinéticas de la lurbinectedina en pacientes con AcCr $< 30 \text{ ml/min}$ o en pacientes en diálisis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología

La diana principal de la toxicidad identificada en especies preclínicas (rata, perro y PNH) se caracterizó por atrofia grave, reversible y no acumulada de la médula ósea, que se asoció a leucopenia relacionada con la dosis, así como trombocitopenia y anemia. Además, los animales tratados con lurbinectedina experimentaron anomalías hepáticas (múltiples áreas oscuras o hígado inflamado, aumento de los marcadores de la función hepática, daño de las vías biliares con necrosis y/o edema, y degeneración/apoptosis hepatocelular e hipertrofia hepatocítica periportal). Hubo hallazgos adicionales localizados en el tracto gastrointestinal (atrofia de la mucosa), los riñones (degeneración tubular cortical y vacuolación), el corazón (degeneración miocárdica focal de leve a moderada y/o necrosis) y el lugar de la inyección (reacciones inflamatorias perivasculares/vasculares). Se observó una recuperación completa después del cese de la administración en la mayoría de estas alteraciones.

Genotoxicidad

Se obtuvieron resultados positivos de genotoxicidad *in vitro* en líneas celulares de mamíferos que mostraron toxicidad relacionada con la dosis a todas las concentraciones analizadas (intervalo de 48 a $0,188 \text{ ng/ml}$). Se esperan resultados positivos de genotoxicidad para la lurbinectedina como agente antineoplásico de interacción con el ADN (ver sección 4.6).

Potencial carcinogénico

No se han realizado pruebas de carcinogenicidad con la lurbinectedina.

Reproducción y desarrollo

La lurbinectedina indujo toxicidad materna con un nivel de DMT en dosis única de 0,6 mg/m² administrada el día 10 después del coito y toxicidad embrionaria grave, lo que provocó una letalidad embrionaria del 100 % (ver secciones 4.4 y 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Ácido láctico
Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

ZEPZELCA 2 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

18 meses

ZEPZELCA 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

5 años

Solución reconstituida y diluida

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a entre 2 °C y 8 °C o 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no superarían las 24 horas a 2 °C-8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si la reconstitución/dilución se ha llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas, el producto preparado para administrarlo se puede almacenar hasta 24 horas a entre +2 °C y +8 °C o +25 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Para ver las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

ZEPZELCA 2 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Vial de 20 ml (vidrio transparente tipo 1) con tapón (goma de butilo) y precinto de color blanco (aluminio), con 2 mg de lurbinectedina.

Tamaño del envase de 1 vial.

ZEPZELCA 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Vial de 30 ml (vidrio transparente tipo 1) con tapón (goma de butilo) y precinto de color azul (aluminio), con 4 mg de lurbinectedina.

Tamaño del envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Deben seguirse los procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación adecuadas de los medicamentos citotóxicos. Debe haber recibido formación sobre las técnicas correctas para reconstituir y diluir ZEPZELCA y debe llevar ropa protectora que incluya mascarilla, gafas y guantes durante la reconstitución y la dilución. El contacto accidental con la piel, los ojos o las membranas mucosas debe tratarse inmediatamente con grandes cantidades de agua. No debe utilizar este medicamento si está embarazada.

Prepare la solución para perfusión utilizando una técnica aséptica de la siguiente manera:

- Inyecte 8 ml (para una concentración de 4 mg) o 4 ml (para una concentración de 2 mg) de agua para preparaciones inyectables en el vial, con lo que obtendrá una solución que contiene 0,5 mg/ml de lurbinectedina. Agite el vial hasta su disolución completa. La solución reconstituida es una solución transparente, incolora o ligeramente amarillenta, esencialmente libre de partículas visibles. Inspeccione visualmente la solución para ver si presenta partículas o decoloración.
- Calcule el volumen requerido de solución reconstituida de la siguiente manera:
$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{área de superficie corporal (m}^2\text{)} \times \text{dosis individual (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$
- Para la administración a través de una vía venosa central, extraiga la cantidad adecuada de solución reconstituida del vial y añádala a un envase de perfusión que contenga al menos 100 ml de solución para perfusión de cloruro sódico diluyente 9 mg/ml (0,9 %) o de solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5 %).
- Para la administración a través de una vía venosa periférica, extraiga la cantidad adecuada de solución reconstituida del vial y añádala a un envase de perfusión que contenga al menos 250 ml de solución para perfusión de cloruro sódico diluyente 9 mg/ml (0,9 %) o de solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5 %).

Los siguientes materiales son compatibles con la solución diluida de ZEPZELCA:

- envases de poliolefina (polietileno, polipropileno y mezclas);
- equipos de perfusión de PVC (sin DEHP), poliuretano y poliolefina (polietileno, polipropileno y polibutadieno);
- filtros en línea de poliéter sulfona con tamaños de poros de 0,22 micras;
- sistemas de acceso venoso implantables con puertos de titanio y resina plástica y con catéteres intravenosos de poliuretano o silicona.

ZEPZELCA se puede administrar con o sin un filtro en línea.

Las vías de perfusión que contienen filtros de membrana de nailon no deben utilizarse cuando la solución reconstituida de ZEPZELCA se diluye con solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).

La lurbinectedina es un medicamento citotóxico. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- a petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN DE ZEPZELCA 2 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZEPZELCA 2 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
lurbinectedina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de polvo contiene 2 mg de lurbinectedina.
Un ml de solución reconstituida contiene 0,5 mg de lurbinectedina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: sacarosa, ácido láctico e hidróxido de sodio

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso por vía intravenosa después de la reconstitución y dilución posterior.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: manipular con precaución.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Consulte en el prospecto las condiciones de conservación de las soluciones reconstituidas y diluidas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Deseche cualquier producto no utilizado o material de desecho de acuerdo con las normativas locales.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2032/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL ZEPZELCA 2 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ZEPZELCA 2 mg polvo para concentrado
lurbinectedina
Uso i.v. después de la reconstitución y dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

Citotóxico
PharmaMar, S.A. (logotipo)

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN DE ZEPZELCA 4 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ZEPZELCA 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
lurbinectedina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de polvo contiene 4 mg de lurbinectedina.
Un ml de solución reconstituida contiene 0,5 mg de lurbinectedina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: sacarosa, ácido láctico e hidróxido de sodio

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso por vía intravenosa después de la reconstitución y dilución posterior.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: manipular con precaución.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Consulte en el prospecto las condiciones de conservación de las soluciones reconstituidas y diluidas.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Deseche cualquier producto no utilizado o material de desecho de acuerdo con las normativas locales.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2032/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL ZEPZELCA 4 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ZEPZELCA 4 mg polvo para concentrado
lurbinectedina
Uso i.v. después de la reconstitución y dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

Citotóxico
PharmaMar, S.A. (logotipo)

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

ZEPZELCA 2 mg polvo para concentrado para solución para perfusión ZEPZELCA 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión lurbinectedina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ZEPZELCA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ZEPZELCA
3. Cómo usar ZEPZELCA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ZEPZELCA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ZEPZELCA y para qué se utiliza

ZEPZELCA es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo lurbinectedina.

ZEPZELCA se utiliza en adultos para el tratamiento de un tipo de cáncer de pulmón microcítico (CPM) que se hay extendido dentro del pulmón o a otras partes del cuerpo (CPM en etapa extensiva). Se utiliza junto con atezolizumab como tratamiento de mantenimiento en adultos cuyo cáncer no ha progresado tras el tratamiento con atezolizumab, carboplatino y etopósido (otros medicamentos contra el cáncer).

El principio activo de ZEPZELCA, lurbinectedina, funciona uniéndose al material genético (ADN) en el interior de las células cancerosas. Esto daña el ADN e interfiere en el crecimiento y la multiplicación celulares, lo que provoca la muerte de las células cancerosas. También reduce la actividad de determinadas células inmunitarias que contribuyen al crecimiento de los tumores.

Zepzelca se puede administrar en combinación con otro medicamento contra el cáncer. Es importante que también lea los prospectos del otro medicamento contra el cáncer que pueda estar recibiendo. Si tiene alguna pregunta sobre estos medicamentos, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ZEPZELCA

No use ZEPZELCA

- si es alérgico a la lurbinectedina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar ZEPZELCA si tiene problemas hepáticos.

Si no está seguro, consulte a su médico antes de recibir ZEPZELCA.

Disminución de los recuentos de células sanguíneas

ZEPZELCA puede causar mielosupresión grave y potencialmente mortal (una afección en la que la médula ósea no puede producir suficientes células sanguíneas). Esto puede provocar neutropenia febril (una disminución de neutrófilos, los glóbulos blancos que combaten las infecciones, con fiebre) y una disminución de las plaquetas sanguíneas, componentes que ayudan a coagular la sangre. Su médico le hará análisis de sangre para comprobar sus recuentos sanguíneos antes de que empiece el tratamiento con ZEPZELCA y antes de cada ciclo de tratamiento.

Informe a su médico si presenta signos de infección como:

- fiebre,
- escalofríos,
- fatiga,
- dolor corporal,
- tos;

o signos de un nivel bajo de plaquetas, como:

- hematomas,
- sangrado por las encías o la nariz,
- sangre en orina o heces,
- cortes que sangran durante mucho tiempo.

Problemas hepáticos

ZEPZELCA puede causar un aumento de las enzimas hepáticas, que puede ser un signo de problemas hepáticos. Su médico le hará análisis de sangre para comprobar su función hepática antes y durante el tratamiento con ZEPZELCA.

Problemas musculares graves (rabdomiólisis)

ZEPZELCA puede causar daño muscular, lo que aumenta el nivel de una enzima en la sangre llamada creatina fosfoquinasa (CPK). Debe buscar atención médica inmediata si experimenta dolor o debilidad musculares intensos.

Su médico le hará análisis de sangre para los niveles de esta enzima antes y periódicamente durante el tratamiento con ZEPZELCA.

Fuga de la perfusión fuera de la vena (extravasación)

Debe acudir inmediatamente al médico si observa que la perfusión de ZEPZELCA se sale de la vena mientras se le administra, o si nota enrojecimiento, hinchazón, picor o molestias en el lugar de la inyección en cualquier momento. Podría provocar daños y la muerte de sus células tisulares alrededor del lugar de la inyección (necrosis tisular, ver también la sección 4), lo que puede requerir cirugía.

Síndrome de lisis tumoral

ZEPZELCA puede hacer que las células cancerosas se descompongan demasiado rápido. Cuando muchas células se descomponen a la vez, liberan sustancias en la sangre que pueden alterar el equilibrio normal del organismo. Esto puede dañar los riñones y causar un problema potencialmente mortal, como ritmos cardíacos anómalos y convulsiones.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 0 y los 18 años porque no existe un uso relevante de ZEPZELCA en el tratamiento del CPM en esta población.

Otros medicamentos y ZEPZELCA

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos adquiridos sin receta y los medicamentos a base de hierbas.

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de ZEPZELCA reduciendo el nivel de ZEPZELCA en su organismo:

- fenitoína, fenobarbital o carbamazepina (para convulsiones);
- rifampicina, rifapentina y rifabutina (para tuberculosis);
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, un remedio de herbolario para la depresión y el estado de ánimo bajo).

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios con ZEPZELCA, ya que aumentan el nivel de ZEPZELCA en su organismo:

- ketoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol o voriconazol (para infecciones fúngicas);
- claritromicina, eritromicina, telitromicina, ciprofloxacino (para infecciones bacterianas);
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir, boceprevir, telaprevir (para la infección por VIH);
- aprepitant (medicamento utilizado para prevenir las náuseas y los vómitos);
- ciclosporina (medicamento utilizado para inhibir el sistema de defensa del cuerpo);
- verapamilo, diltiazem (para la hipertensión);
- fluvoxamina (medicamento utilizado para tratar la depresión).

Debe evitarse, si es posible, el uso de cualquiera de estos medicamentos junto con ZEPZELCA.

Embarazo, lactancia y fertilidad

ZEPZELCA no debe utilizarse durante el embarazo.

Esto se debe a que los estudios en animales han demostrado que ZEPZELCA puede causar daños al feto. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Debe dejar de dar el pecho antes de comenzar su tratamiento con ZEPZELCA y no debe volver a dar el pecho hasta que su médico haya confirmado que es seguro hacerlo. Esto se debe a que se desconoce si ZEPZELCA pasa a la leche materna. Por tanto, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Si usted es una mujer que podría quedarse embarazada, deberá realizarse una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con ZEPZELCA.

Si usted es una mujer que podría quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo (control de la natalidad) eficaz durante el tratamiento con ZEPZELCA y durante 7 meses después de su última dosis.

Si usted es un hombre con una pareja de sexo femenino que podría quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con ZEPZELCA y durante los 4 meses posteriores a su última dosis.

Hable con su médico o enfermero sobre los métodos anticonceptivos adecuados para usted y su pareja.

ZEPZELCA puede afectar a su capacidad para tener hijos, ya que puede dañar las células (citotóxico) y puede provocar cambios en el material genético (mutagénico). Consulte a su médico para que le asesore sobre opciones para preservar óvulos o espermatozoides antes de usar ZEPZELCA.

Conducción y uso de máquinas

Durante su tratamiento con ZEPZELCA puede sentir cansancio, mareos, vértigo y náuseas. No conduzca ni use herramientas o máquinas si experimenta alguno de estos efectos secundarios.

ZEPZELCA contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar ZEPZELCA

El tratamiento con ZEPZELCA debe iniciarse y supervisarse en el hospital o la clínica por un profesional sanitario con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

La dosis de ZEPZELCA se basa en la superficie corporal, que se calcula utilizando su estatura y peso. La dosis recomendada es de 3,2 mg/m² de superficie corporal.

ZEPZELCA se administra en forma de perfusión (goteo) en una vena durante un periodo de una hora. Para reducir el riesgo de fuga de la perfusión fuera de la vena (extravasación) y la inflamación de las venas que provoca un coágulo sanguíneo (tromboflebitis), este medicamento debe administrarse a través de una vía venosa central (un tubo delgado y flexible que se coloca en una vena grande, normalmente en el pecho o el cuello, y que permite administrar los medicamentos directamente en el torrente sanguíneo).

Se administra una vez cada 21 días. Antes de cada dosis, su médico le realizará un análisis minucioso de su recuento sanguíneo, función hepática y renal, y niveles de hierro. En función de los resultados de estas pruebas, su médico puede recomendar retrasos en la administración para asegurarse de que recibe la dosis más adecuada de este medicamento. El tratamiento puede continuar hasta que el cáncer del paciente progrese o hasta que experimente efectos secundarios graves.

ZEPZELCA debe administrarse después de atezolizumab cuando ambos medicamentos se administran el mismo día.

Si desarrolla efectos secundarios graves, el tratamiento puede suspenderse o interrumpirse de forma permanente.

Se le administrará otro medicamento, como corticosteroides o un antagonista de la serotonina antes del tratamiento con ZEPZELCA para prevenir la sensación de malestar (náuseas) y el vómito. Si fuera necesario, el tratamiento con estos medicamentos puede continuar después del tratamiento con ZEPZELCA.

Se le administrará otro medicamento, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), después del tratamiento con ZEPZELCA para prevenir fiebre asociada a un número de glóbulos blancos inferior al normal (neutropenia).

Si interrumpe el tratamiento con ZEPZELCA

No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que lo haya comentado con su médico. Interrumpir el tratamiento puede detener el efecto del medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran.

Si no está seguro de cuáles son los siguientes efectos secundarios, debe pedir a su médico que se los explique con más detalle.

Informe de inmediato a su médico si desarrolla alguno de los siguientes efectos secundarios graves:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- dificultad para respirar (disnea).

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- niveles bajos de glóbulos blancos con fiebre debido a una infección (neutropenia febril);
- la perfusión se fuga de la vena (extravasación) mientras se le administra el medicamento, lo que causa enrojecimiento, hinchazón, picor y molestias en el lugar de la perfusión;

Podría provocar daños y la muerte del tejido alrededor del lugar de la inyección (necrosis tisular), lo que puede requerir cirugía. Algunos de los síntomas o signos de extravasación pueden no ser visibles hasta varias horas después de que se haya producido. Puede haber ampollas, descamación y oscurecimiento de la piel de la zona. Es posible que tarde unos días en verse el alcance completo del daño tisular.

- infección pulmonar (neumonía) y tos.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- envenenamiento de la sangre (sepsis).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- destrucción de los músculos que a menudo provoca daño renal (rabdomiólisis).
- destrucción rápida y masiva de células cancerosas que liberan sustancias en la sangre que pueden alterar el equilibrio normal del organismo. Esto puede dañar los riñones y causar un problema potencialmente mortal, como ritmos cardíacos anómalos y convulsiones (síndrome de lisis tumoral).

Consulte a su médico si presenta alguno de estos otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- cansancio (fatiga);
- niveles bajos de unos glóbulos rojos, que pueden causar cansancio y palidez (anemia);
- niveles bajos de plaquetas sanguíneas, que pueden causar sangrado y hematomas (trombocitopenia);
- niveles bajos de neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos que combaten la infección (neutropenia);
- niveles bajos de glóbulos blancos (leucocitos);
- sensación de malestar (náuseas);
- vómitos;
- diarrea;
- estreñimiento;
- disminución del apetito;
- dolor en músculos y huesos (dolor musculoesquelético).

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- niveles sanguíneos altos de creatinina, un signo de problemas renales;
- aumento de los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas (transaminasas y gamma-glutamil transferasa), lo que indica problemas en la función hepática;
- aumento del nivel de creatina fosfocinasa en sangre;
- infección de las partes del cuerpo que recogen y excretan orina (infección urinaria);
- niveles bajos de hormona tiroidea (hipotiroidismo), que pueden provocar cansancio, aumento de peso y cambios en la piel y el pelo;
- dolor articular (artralgia);

- daño en los nervios de los brazos y las piernas que causa dolor o entumecimiento, quemazón y hormigueo (neuropatía periférica);
- niveles bajos de un tipo de glóbulos blancos denominados linfocitos (linfopenia);
- niveles sanguíneos bajos de magnesio (hipomagnesemia);
- niveles bajos de calcio en la sangre (hipocalcemia);
- dolor de estómago (abdominal);
- dolor de cabeza;
- inflamación de una vena (flebitis);
- inflamación de las venas que provoca la formación de un coágulo de sangre y el bloqueo de una de sus venas, lo que causa enrojecimiento, hinchazón y dolor en el área afectada (tromboflebitis);
- fiebre (pirexia);
- hinchazón debida a la retención de líquidos (edema);
- hinchazón periférica;
- erupción cutánea;
- picor (prurito);
- infección;
- infección cutánea;
- alteraciones del gusto (disgeusia);
- dolor o quemazón en el estómago, hinchazón, eructos excesivos o náuseas (dispepsia);
- inflamación del revestimiento de la boca (estomatitis);
- tos o tos productiva;
- inflamación en los pulmones que causa dificultad para respirar y tos (neumonitis);
- inflamación de la mucosa; y
- peso disminuido.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- niveles bajos de todos los tipos de células sanguíneas (pancitopenia).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ZEPZELCA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

En la sección para profesionales sanitarios se incluye información sobre la conservación de las soluciones reconstituidas y diluidas.

No utilice este medicamento si observa partículas visibles después de la reconstitución o dilución del medicamento.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para los medicamentos citotóxicos.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ZEPZELCA

ZEPZELCA 2 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

- El principio activo es lurbinectedina. Cada vial contiene 2 mg de lurbinectedina.
- Los demás excipientes son sacarosa, ácido láctico e hidróxido de sodio (ver sección 2).

ZEPZELCA 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

- El principio activo es lurbinectedina. Cada vial contiene 4 mg de lurbinectedina.
- Los demás excipientes son sacarosa, ácido láctico e hidróxido de sodio (ver sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

ZEPZELCA 2 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

El polvo tiene un color de blanco a blanquecino y se presenta en un vial de vidrio de 20 ml con precinto de aluminio de color blanco.

Cada caja contiene un vial.

ZEPZELCA 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

El polvo tiene un color de blanco a blanquecino y se presenta en un vial de vidrio de 30 ml con precinto de aluminio de color azul.

Cada caja contiene un vial.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Pharma Mar, S.A.

Avda. de los Reyes 1

Polígono Industrial La Mina

28770 Colmenar Viejo (Madrid)

España

Tel.: +34 91 846 60 00

Fax: +34 91 846 60 01

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}>.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones de uso, preparación, manipulación y eliminación

Se deben seguir los procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación adecuadas de los medicamentos citotóxicos.

Debe haber recibido formación sobre las técnicas correctas para reconstituir y diluir ZEPZELCA y debe llevar ropa protectora que incluya mascarilla, gafas y guantes durante la reconstitución y la dilución. El contacto accidental con la piel, los ojos o las membranas mucosas debe tratarse inmediatamente con grandes cantidades de agua. No debe utilizar este medicamento si está embarazada.

Preparación para la perfusión intravenosa

ZEPZELCA debe reconstituirse y diluirse posteriormente antes de la perfusión (ver también sección 3). Se deben utilizar técnicas asépticas adecuadas.

ZEPZELCA no debe administrarse en forma de mezcla con otros medicamentos en la misma perfusión, aparte del diluyente. No se han observado incompatibilidades entre ZEPZELCA y los envases de poliolefina (polietileno, polipropileno y mezclas), PVC (sin DEHP), equipos de perfusión de poliuretano y poliolefina (polietileno, polipropileno y polibutadieno), filtros en línea de polietersulfona con tamaños de poros de 0,22 micras y sistemas de acceso venoso implantables con puertos de titanio y resina plástica y con catéteres intravenosos de poliuretano o silicona.

Las vías de perfusión que contienen filtros de membrana de nailon no deben utilizarse cuando la solución reconstituida de ZEPZELCA se diluye con solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).

Instrucciones de reconstitución

Inyecte 8 ml (para una concentración de 4 mg) o 4 ml (para una concentración de 2 mg) de agua para preparaciones inyectables en el vial.

Se utiliza una jeringa para inyectar la cantidad correcta de agua para preparaciones inyectables en el vial. Agite el vial hasta su disolución completa. La solución reconstituida es una solución transparente, incolora o ligeramente amarillenta, esencialmente libre de partículas visibles.

Esta solución reconstituida contiene 0,5 mg/ml de lurbinedina que requiere una dilución posterior. Es para un solo uso.

Instrucciones de dilución

Calcule el volumen requerido de la siguiente manera:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{área de superficie corporal (m}^2\text{)} \times \text{dosis individual (mg/m}^2\text{)}}{0,5 \text{ mg/ml}}$$

Extraiga la cantidad adecuada de solución reconstituida del vial.

Si la administración intravenosa debe realizarse a través de una vía venosa central, añada la solución reconstituida a una bolsa de perfusión que contenga al menos 100 ml de diluyente (solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml [0,9 %] o solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml [5 %]).

Si no es posible el acceso venoso central y debe usarse una vía venosa periférica, añada la solución reconstituida a una bolsa de perfusión que contenga al menos 250 ml de diluyente (solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml [0,9 %] o solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml [5 %]).

Inspeccione visualmente la solución parenteral para ver si hay partículas antes de la administración intravenosa. Una vez preparada la perfusión, debe administrarse inmediatamente.

Estabilidad en uso de las soluciones

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a entre 2 °C y 8 °C o 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no superarían las 24 horas a 2 °C-8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si la reconstitución/dilución se ha llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas, el producto preparado para administrarlo se puede almacenar hasta 24 horas a entre +2 °C y +8 °C o +25 °C.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para los medicamentos citotóxicos.