

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZANOSAR
LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 1 g
(ESTREPTOZOCINA)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PRESENTACIÓN Y COMPOSICIÓN

Zanosar Liofilizado para solución concentrada para perfusión 1 g

COMPOSICIÓN

Cada frasco vial contiene:

Estreptozocina 1 g

Excipientes:

De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

La concentración de la solución reconstituida antes de la dilución es 100 mg/mL.

Cada vial contiene 30,1 mg de sodio, lo que equivale al 1,5% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio por adulto.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Perfusión Intravenosa

INDICACIONES

Zanosar está indicado para el tratamiento sistémico de pacientes adultos con tumores neuroendocrinos de origen pancreático G1 o G2 inoperables, avanzados o metastásicos, progresivos y/o sintomáticos, bien diferenciados, en combinación con 5-fluorouracilo (ver sección "Propiedades Farmacodinámicas").

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Zanosar solo debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.

El paciente debe tener acceso a una instalación con un laboratorio y recursos de apoyo suficientes para monitorear la tolerancia a los medicamentos y para proteger y mantener a un paciente comprometido por la toxicidad del medicamento.

Posología

La dosis se basa en el área de superficie corporal (m²). Se pueden utilizar dos programas de dosificación diferentes:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZANOSAR
LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 1 g
(ESTREPTOZOCINA)

Régimen de seis semanas: 500 mg/m²/día, por vía intravenosa durante 5 días consecutivos cada 6 semanas hasta que se obtenga el máximo beneficio o hasta que se observe toxicidad limitante del tratamiento. No se recomienda el aumento de la dosis en este programa.

Régimen de tres semanas: 500 mg/m²/día, por vía intravenosa durante 5 días consecutivos durante el ciclo 1, seguido de 1000 mg / m² cada 3ª semana durante los ciclos posteriores.

Otros regímenes de dosificación, con una intensidad de dosis similar, se han utilizado en estudios clínicos con resultados comparables de eficacia y seguridad. Sin embargo, no se debe exceder una dosis única de 1500 mg/m² de superficie corporal (toxicidad renal).

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento de mantenimiento con Zanosar.

Para los pacientes con tumores funcionales, la monitorización seriada de los marcadores biológicos permite determinar la respuesta bioquímica a la terapia. Para los pacientes con tumores funcionales o no funcionales, la respuesta a la terapia puede determinarse mediante reducciones medibles del tamaño del tumor en las imágenes.

La función renal, hepática y hematológica debe controlarse estrechamente antes, durante y después del tratamiento, así como los niveles de glucosa en sangre (ver sección Advertencias y Precauciones). El ajuste de la dosis o la interrupción del fármaco pueden estar indicados, dependiendo del grado de toxicidad observado.

Se recomienda la premedicación antiemética para prevenir las náuseas y los vómitos.

Forma de administración

Zanosar debe administrarse por vía intravenosa mediante perfusión (ver sección "Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento"). La duración de la perfusión debe ser entre 30 minutos y 4 horas.

La administración de Zanosar requiere hiperhidratación (ver sección "Advertencias y Precauciones").

Este medicamento es de naturaleza vesicante y, como tal, debe administrarse con precaución a través de una línea de flujo libre.

En caso de extravasación, la administración debe suspenderse inmediatamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZANOSAR

LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 1 g
(ESTREPTOZOCINA)

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal:

Según la práctica clínica, la dosis de Zanosar debe adaptarse de acuerdo con la función renal: la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento son obligatorias en presencia de toxicidad renal significativa.

Tasa de filtración glomerular estimada (TFG)	> 60 mL/min	≤ 60 mL/min y > 45 mL/min	≤ 45 mL/min y > 30 mL/min	≤ 30 mL/min
Dosis de Zanosar	Dosis completa	Dosis reducida en un 50%	Evaluación de la relación beneficio/riesgo	Contraindicado (ver secciones "Contraindicaciones" y "Advertencias y Precauciones")

Si la TFG comprende entre 30 y 45 mL/min, la relación beneficio/riesgo debe evaluarse minuciosamente en un enfoque multidisciplinario, que incluye solicitar la opinión de un nefrólogo y equilibrar el beneficio potencial con el riesgo conocido de daño renal grave.

Insuficiencia hepática:

Se debe considerar la reducción de la dosis en casos de insuficiencia hepática (ver sección Advertencias y Precauciones).

Población de edad avanzada:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zanosar en pacientes de ≥ 65 años. La selección del régimen para pacientes de edad avanzada debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otras terapias farmacológicas.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zanosar en pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZANOSAR
LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 1 g
(ESTREPTOZOCINA)

menores de 18 años.

Para las precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento, ver sección "Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento".

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación
- Insuficiencia renal (TFG < 30 mL/min) (ver sección "Advertencias y Precauciones")
- Vacunas vivas y vivas atenuadas
- Lactancia

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Precauciones generales de manipulación:

La estreptozocina es un agente citotóxico. Por lo tanto, se debe tener precaución durante la manipulación y preparación de Zanosar.

Se recomienda el uso de guantes y otra ropa protectora para evitar el contacto con la piel.

La técnica aséptica debe observarse estrictamente durante toda la manipulación de Zanosar, ya que no contiene conservantes.

Instrucciones para la reconstitución:

Zanosar debe ser reconstituido por un profesional sanitario.

La preparación de la dosis tiene en cuenta el área de superficie corporal del paciente (ver sección "Posología y Administración").

Cada vial de 20 mL de Zanosar debe reconstituirse con 9,5 mL de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ mL (0,9%).

La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos. La solución resultante es de color oro pálido.

El valor de pH del producto reconstituido es de alrededor de 4.

Después de la reconstitución, cada mL de solución contiene 100 mg de estreptozocina.

La cantidad correcta de la solución reconstituida (ver sección "Posología y Administración" para el cálculo de la dosis basada en el área de superficie corporal) debe diluirse en 500 mL de la misma solución que se utilizó para la reconstitución.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZANOSAR
LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 1 g
(ESTREPTOZOCINA)

En caso de coadministración de Zanosar y 5-FU, se recomienda utilizar un sistema Y-set.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento:

Se debe tener precaución en el manejo y preparación del polvo y la solución, y se recomienda el uso de guantes. Si el polvo estéril de Zanosar o una solución preparada a partir de Zanosar entra en contacto con la piel o las mucosas, lave inmediatamente la zona afectada con agua y jabón.

Se deben considerar los procedimientos para el manejo y la eliminación adecuados de los medicamentos contra el cáncer.

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe ser realizada por personal especializado y capacitado con conocimiento de los medicamentos utilizados y en condiciones que garanticen la protección del medio ambiente y, especialmente, del personal que maneja los agentes. Requiere locales destinados exclusivamente a la preparación. Está prohibido fumar, comer y beber en estos locales. El personal que manipule a los agentes deberá tener a su disposición un conjunto de equipos de manipulación adecuados, en particular batas de manga larga, máscaras de seguridad, gorro de seguridad, gafas de seguridad, guantes de PVC de un solo uso estériles, hojas de seguridad para la superficie de trabajo, contenedores y bolsas para la eliminación de residuos. Los excrementos y el vómito deben manejarse con precaución. Las mujeres embarazadas deben ser advertidas y evitar la manipulación de agentes citotóxicos. Cualquier contenedor roto debe manipularse con las mismas precauciones y considerarse un residuo contaminado. La eliminación de los residuos contaminados debe realizarse mediante incineración en contenedores rígidos (etiquetados en consecuencia, es decir, para indicar que contienen dichos residuos contaminados).

Toxicidad renal:

Muchos pacientes tratados con Zanosar han experimentado algún grado de toxicidad renal, como lo demuestra un aumento de la creatinina plasmática y la proteinuria. Los mecanismos de toxicidad renal aún no están claros, pero los datos experimentales y clínicos sugieren toxicidad tubular, como acidosis tubular, proteinuria de bajo peso molecular, hipopotasemia e hipocalcemia.

Dicha toxicidad está relacionada con la dosis y es acumulativa en la mayoría de los casos y puede ser grave o mortal. Sin embargo, también puede aparecer después de la primera administración.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZANOSAR
LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 1 g
(ESTREPTOZOCINA)

La función renal debe ser monitoreada inmediatamente antes y dos semanas después de cada ciclo de terapia. La vigilancia rutinaria consiste en la medición de la creatinina plasmática con la evaluación de la tasa de filtración glomerular (TFG) mediante la fórmula de Modificación de la Dieta en Enfermedades Renales (MDRD). Antes del inicio del tratamiento (es decir, antes del primer ciclo de terapia) y de dos a cuatro semanas después del final del último ciclo de terapia, también se deben medir la proteinuria y los electrolitos séricos, además de la creatinina plasmática.

La reducción de la dosis de Zanosar o la interrupción del tratamiento es obligatoria en presencia de toxicidad renal significativa (ver sección "Posología y Administración").

Una hidratación adecuada con al menos un litro de cloruro sódico al 0,9% antes de la administración de Zanosar puede ayudar a reducir el riesgo de toxicidad para el epitelio tubular renal al disminuir la concentración renal y urinaria del fármaco y sus metabolitos.

El uso de Zanosar en pacientes con enfermedad renal preexistente requiere un juicio por parte del médico del beneficio potencial del tratamiento en comparación con el riesgo conocido de daño renal grave.

Este medicamento no debe usarse concomitantemente con otros medicamentos nefrotóxicos potenciales.

Hepatotoxicidad:

Las pruebas de función hepática deben realizarse de forma regular, para detectar toxicidad hepática. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción en caso de toxicidad hepática.

Toxicidad hematológica:

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos de forma regular para detectar toxicidad hematológica. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción en caso de toxicidad hematológica (generalmente debido a la asociación de Zanosar con otra quimioterapia).

La toxicidad hematológica ha sido rara, con mayor frecuencia con disminuciones leves en los valores de hematocrito. Sin embargo, se ha observado toxicidad hematológica fatal con reducciones sustanciales en el recuento de leucocitos y plaquetas.

Se han notificado casos raros de síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide aguda en pacientes tratados previamente con quimioterapia basada en estreptozocina, que recibieron terapia posterior con radionúclidos receptores peptídicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZANOSAR

LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 1 g
(ESTREPTOZOCINA)

Efectos inmunosupresores, aumento de la sensibilidad a las infecciones:

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes con inmunodeficiencia relacionada con la quimioterapia, incluida la estreptozocina, puede provocar infecciones graves o potencialmente mortales. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, pueden inducir una respuesta más baja en esta población (ver secciones "Contraindicaciones" e "Interacciones").

Náuseas y vómitos:

La estreptozocina se asocia con un alto potencial emético que puede limitar el tratamiento. Se recomienda la premedicación antiemética para prevenir las náuseas y los vómitos.

Reacciones en el lugar de inyección:

El polvo estéril de Zanosar es irritante para los tejidos. La extravasación puede causar lesiones tisulares graves y necrosis.

En caso de extravasación, la administración debe interrumpirse inmediatamente. Los profesionales de la salud deben tomar las medidas de protección adecuadas. El objetivo inicial es minimizar el volumen de producto extravasado en los tejidos circundantes y aspirar tanto como sea posible el producto de la cánula con una jeringa. Se deben aplicar compresas frías y se debe realizar un control médico adecuado.

Sodio:

Este medicamento contiene 30,1 mg de sodio por vial equivalente al 1,5% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

INTERACCIONES

Vacunas vivas y vivas atenuadas: El uso concomitante puede inducir enfermedad vacunal generalizada mortal y está contraindicado (ver sección "Contraindicaciones").

Fármacos inmunosupresores: aumento de la inmunosupresión con riesgo de trastornos linfoproliferativos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZANOSAR
LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 1 g
(ESTREPTOZOCINA)

Antagonistas de la vitamina K: La importante intravariabilidad del estado de coagulación y del aumento de los riesgos trombóticos y hemorrágicos durante las enfermedades tumorales, y la posible interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia contra el cáncer, requieren una mayor frecuencia de monitorización del INR (International Normalised Ratio), si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

Fármacos nefrotóxicos: Zanosar no debe utilizarse en asociación con fármacos nefrotóxicos.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción:

Zanosar no está recomendado en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. Se debe aplicar un período de anticoncepción después del tratamiento de 90 días para los hombres y 30 días para las mujeres.

Embarazo:

No hay datos sobre el uso de Zanosar en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección "Datos de Seguridad Preclínica").

No se recomienda el uso de Zanosar durante el embarazo.

Zanosar debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre supera los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia:

Se desconoce si la estreptozocina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos / bebés. Por lo tanto, la lactancia materna debe interrumpirse durante el tratamiento con Zanosar.

Fertilidad:

No hay datos sobre la fertilidad en humanos. En estudios no clínicos, la estreptozocina afectó negativamente a la fertilidad cuando se administró a ratas macho y hembra (ver sección "Datos de Seguridad Preclínica"). Por lo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZANOSAR
LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 1 g
(ESTREPTOZOCINA)

tanto, se aconseja a los hombres tratados con estreptozocina que no intenten engendrar un hijo durante 90 días después del tratamiento y que busquen asesoramiento sobre la conservación del esperma antes del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La estreptozocina puede causar confusión, letargo o depresión.

Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si experimentan cualquier reacción adversa que pueda afectar a su capacidad para realizar estas tareas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas con Zanosar son trastornos gastrointestinales y renales. Los primeros no son potencialmente mortales, pero pueden ser perturbadores para el paciente y pueden provocar la interrupción del tratamiento si son muy graves; estos últimos son indolentes pero potencialmente graves.

La frecuencia e intensidad de las náuseas y los vómitos ha disminuido con el tiempo, debido a la utilización de fármacos antieméticos eficaces. La toxicidad renal puede evitarse o reducirse con una evaluación cuidadosa de la función renal antes y durante el tratamiento, la hidratación del paciente durante la administración de estreptozocina y el ajuste de la dosis en caso de deterioro de la función renal.

La estreptozocina tiene el potencial de causar hiperglucemia debido a su mecanismo de acción; sin embargo, la intolerancia a la glucosa o la diabetes rara vez se han notificado en la práctica clínica.

La mielotoxicidad suele ser leve y transitoria. Se ha descrito toxicidad hepática, pero no se ha informado como un problema importante durante el tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas (a partir de datos publicados y experiencia posterior a la comercialización):

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clasificación y frecuencia de órganos del sistema MedDRA utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZANOSAR
LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 1 g
(ESTREPTOZOCINA)

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	Reacciones adversas Muy frecuentes	Reacciones Adversas frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Disminución del hematocrito, leucocitos y Recuentos de plaquetas
Trastornos del metabolismo y la nutrición			intolerancia a la glucosa
Trastornos del sistema nervioso			Confusión, letargo, depresión
Trastornos Gastrointestinal	Náuseas y vómitos intensos, Diarrea		Diabetes insípida nefrogénica
Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas (SGOT y LDH) Hepatotoxicidad Hipoalbuminemia
Trastornos renales y urinarios		Toxicidad renal – proteinuria, lesión tubular proximal, fosfaturia, insuficiencia renal aguda Trastornos urinarios	
Trastornos generales y Condiciones del sitio de administración			Fiebre Reacciones en el lugar de inyección

Trastornos gastrointestinales:

Los pacientes tratados con Zanosar han experimentado náuseas y vómitos. En los primeros estudios, hasta el 80-90% de los pacientes informaron náuseas y vómitos, mientras que, en los más recientes, este porcentaje

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZANOSAR
LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 1 g
(ESTREPTOZOCINA)

oscila entre el 23 y el 37%. En los primeros estudios, se notificaron náuseas y vómitos intensos en 20 a 41% de los pacientes. En un estudio aleatorizado publicado en 2014, se informaron náuseas y vómitos de grado 3-4 en el 4,6% de los pacientes. Las náuseas y los vómitos intensos ocasionalmente requirieron la interrupción del tratamiento farmacológico. Algunos pacientes experimentaron diarrea.

Trastornos renales y urinarios:

Los datos de la literatura sugieren que los trastornos renales y urinarios son frecuentes. La toxicidad renal está relacionada con la dosis y es acumulativa en la mayoría de los casos y puede ser grave o mortal.

Sin embargo, no se puede proporcionar una incidencia precisa en ausencia de estudios prospectivos recientes, utilizando Informes exhaustivos de toxicidad. En estudios prospectivos publicados después de 2000, no se notificó toxicidad de grado 3 a 5 (ver sección "Advertencias y Precauciones").

Trastornos hepatobiliares:

Las elevaciones séricas de aminotransferasa pueden ocurrir en hasta dos tercios de los pacientes tratados con estreptozocina, pero las anomalías son generalmente leves, transitorias y no están asociadas con síntomas o ictericia. En raras ocasiones se han notificado casos graves (ver sección "Advertencias y Precauciones").

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

La toxicidad hematológica aguda es rara, y consiste con mayor frecuencia en disminuciones leves en los valores de hematocrito, leucocitos y recuentos de plaquetas. Sin embargo, se ha observado toxicidad hematológica fatal con reducciones sustanciales en el recuento de leucocitos y plaquetas. La toxicidad hematológica puede aumentar la sensibilidad a las infecciones.

Se han notificado casos raros de toxicidad hematológica tardía (síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda) en pacientes tratados previamente con quimioterapia basada en estreptozocina, que recibieron tratamiento posterior con radionúclidos receptores peptídicos.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición (ver sección Propiedades Farmacodinámicas):

Se ha observado intolerancia a la glucosa de leve a moderada en pacientes tratados con Zanosar. Estos han sido generalmente reversibles.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZANOSAR
LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 1 g
(ESTREPTOZOCINA)

Debido al mecanismo de acción de la estreptozocina, no se puede excluir la diabetes.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Se ha descrito necrosis tisular grave después de la extravasación. Se ha notificado sensación de ardor, que se extiende desde el lugar de la inyección hasta el brazo, en algunos pacientes después de la administración en bolo.

SOBREDOSIS

No existe un antídoto específico para la sobredosis con Zanosar y el tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de apoyo. La sobredosis debe evitarse calculando cuidadosamente la dosis a administrar.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

MECANISMO DE ACCIÓN

La actividad antineoplásica de la estreptozocina se evaluó in vitro e in vivo, utilizando ratones portadores de diferentes tipos de tumores.

La estreptozocina sufre una descomposición espontánea para producir iones reactivos de metilcarbonio que alquilan el ADN y causan enlaces cruzados entre hebras. El daño severo del ADN por estreptozocina resulta en la muerte celular por apoptosis o necrosis. Además, las roturas de la cadena de ADN resultantes de la acción alquilante de la estreptozocina pueden conducir a reordenamientos cromosómicos. Además, el daño citogenético por estreptozocina puede manifestarse como aberraciones cromosómicas, intercambios de cromátidas hermanas o micronúcleos.

En comparación con otras nitrosoureas, la actividad alquilante de Zanosar es débil: el metabolito metilnitrosourea tiene de 3 a 4 veces la actividad alquilante del compuesto original. La presencia de la fracción de glucosa reduce la acción alquilante, pero también reduce la toxicidad de la médula ósea.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA:

Nitrosoureas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZANOSAR
LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 1 g
(ESTREPTOZOCINA)

CÓDIGO ATC: L01AD04

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Después de la administración intravenosa de estreptozocina radiomarcada, el fármaco inalterado se eliminó del plasma en pocos minutos (vida media inicial: 5 minutos y vida media terminal: 35 minutos). Los metabolitos tenían una vida media mucho más larga (>24H). Estos metabolitos entraron en el sistema nervioso central, mientras que no había fármaco original en el líquido cefalorraquídeo. Alrededor del 30% de la dosis se excretó en la orina como metabolitos que contenían nitrosourea durante las primeras 24 horas después de la dosis. El fármaco original representó el 10-20% de la excreción renal. Menos del 1% de la dosis radiomarcada se recuperó en las heces.

Los datos in vitro no indicaron la participación de las enzimas microsomales CYP en la degradación de la estreptozocina. No se encontró que la estreptozocina inhibiera las enzimas CYP450 in vitro.

Eficacia clínica y seguridad

En estudios clínicos, Zanosar en combinación con 5-fluorouracilo demostró un beneficio en el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos, con tasas de respuesta del 20 al 40%.

Ensayos clínicos aleatorizados

Tres estudios clínicos aleatorizados evaluaron la eficacia y seguridad de la estreptozocina en tumores neuroendocrinos pancreáticos.

Las altas respuestas obtenidas en los dos primeros ensayos se basaron en la evaluación de los marcadores bioquímicos y la hepatomegalia clínica. Estas altas tasas de respuesta no se han logrado en estudios posteriores, debido a criterios de eficacia más estrictos.

Moertel 1980: estreptozocina sola vs. estreptozocina + 5-FU

- 84 pacientes incluidos
- Tasas de respuesta (RR) 36% con estreptozocina sola vs. 63% con estreptozocina + 5-FU

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZANOSAR
LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 1 g
(ESTREPTOZOCINA)

Moertel 1992: estreptozocina + doxorrubicina vs. estreptozocina + 5-FU vs. clorotocina

- 105 pacientes incluidos.
- RR: 69% con estreptozocina + doxorrubicina vs. 45% con estreptozocina + 5-FU
- Mediana de supervivencia: 2,2 y 1,4 años respectivamente

Meyer 2014: estreptozocina + capecitabina vs. estreptozocina + capecitabina + cisplatino

- 86 pacientes incluidos (TNE pancreáticos y no pancreáticos)
- RR: estreptozocina al 12% + capecitabina vs. 16% con estreptozocina + capecitabina + cisplatino; en pacientes con TNE pancreáticos (48%), la tasa de respuesta fue del 17% independientemente del tratamiento
- Tasa de control de enfermedades (DCR): 80% y 74% respectivamente. En pacientes con TNE pancreáticos, la DCR fue del 86% independientemente del tratamiento.
- La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) con el régimen de estreptozocina + capecitabina fue de 10,2 y 26,7 meses, respectivamente.

Estudios prospectivos no aleatorizados

Eriksson 1990: estreptozocina + doxorrubicina vs. estreptozocina + 5-FU

- RR: 36% (9/25) con estreptozocina + doxorrubicina y 58% (11/19) con estreptozocina + 5-FU
- Duración de la respuesta: 22 meses y 36 meses respectivamente

Estudios prospectivos no comparativos

Turner 2010: Estreptozocina + 5-FU

- Ratio de respuesta 38,3% (18/47)

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

Se realizaron estudios convencionales con estreptozocina, incluidos estudios toxicológicos a corto plazo, genotoxicidad y estudios de toxicidad reproductiva en ratones, ratas, conejos, perros y monos.

Los estudios de dosis repetidas en perros y monos que recibieron inyecciones intravenosas de estreptozocina muestran toxicidad sistémica a dosis clínicamente relevantes.

No se realizaron estudios formales de carcinogenicidad con estreptozocina. De acuerdo con su acción farmacológica, la estreptozocina es genotóxica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZANOSAR

LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 1 g
(ESTREPTOZOCINA)

(ver sección "Propiedades Farmacodinámicas"). En consecuencia, la estreptozocina puede suponer un peligro carcinogénico tras la exposición tópica si no se manipula adecuadamente (ver sección "Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento").

A dosis clínicamente relevantes, la estreptozocina afectó negativamente la fertilidad en ratas macho y hembra e indujo toxicidad embriofetal en ratas y conejos.

PRECAUCIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar el vial en refrigeración (entre 2°C y 8°C);

Conservar el vial en la caja exterior para protegerlo de la luz.

Después de la apertura, reconstitución y dilución:

La solución reconstituida debe diluirse inmediatamente.

La estabilidad química y física durante el uso de la solución resultante se ha demostrado durante 24 horas por debajo de 25 °C en una bolsa de polietileno tipo Ecoflac® que contiene una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

El producto no contiene ningún conservante y es para un solo uso.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones de uso son responsabilidad del usuario.