

GUÍA PARA MÉDICOS

La siguiente información de seguridad complementa la información del prospecto de ZANOZAR® y tiene como finalidad recordar las principales pautas para el adecuado manejo de la medicación para disminuir los riesgos identificables, potenciales o desconocidos de la estreptozocina.

Este medicamento se encuentra bajo un plan de gestión de riesgos.

Advertencia

ZANOZAR® debe ser administrado bajo supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos para el cáncer.

El paciente no necesita estar hospitalizado, pero debe tener acceso a una institución con laboratorio y medidas de soporte necesarias para monitorear la tolerancia a la droga y para proteger y mantener al paciente comprometido por la toxicidad de esta. La toxicidad renal está relacionada con la dosis y es acumulativa y puede ser severa e incluso fatal. Otras toxicidades importantes son las náuseas y los vómitos, que pueden ser severos y en ocasiones limitantes del tratamiento. Además, en algunos pacientes se ha observado disfunción hepática, diarrea y cambios hematológicos. La estreptozocina es mutagénica. Cuando se administró en forma parenteral en algunos roedores, se ha descubierto que es tumorigénica o carcinogénica.

El médico tratante debe juzgar el posible beneficio para el paciente frente a los efectos tóxicos conocidos de esta droga (análisis beneficio/riesgo) al considerar la conveniencia de la terapia con **ZANOZAR®**.

Industria Francesa

Venta bajo receta archivada

ACCION TERAPÉUTICA

Agente alquilante antineoplásico. Nitrosoureas

Código ATC: L01AD04

INDICACIONES

ZANOSAR® está indicado para el tratamiento sistémico de pacientes adultos con tumores neuroendocrinos inoperables, avanzados o metastásicos, progresivos y/o sintomáticos, bien diferenciados, G1 o G2 de origen pancreático en combinación con 5 – fluorouracilo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

La actividad antineoplásica de la estreptozocina (STZ) se evaluó in vitro e in vivo, utilizando ratones con diferentes tipos de tumores.

La STZ sufre descomposición espontánea para producir iones metilcarbonio reactivos que alquilan el ADN y provocan la aparición de enlaces cruzados intercatenarios. Los daños graves en el ADN provocados por la STZ causan la muerte celular por apoptosis o necrosis. Además, la rotura de la cadena de ADN provocada por la acción alquilante de la STZ puede provocar cambios cromosómicos. Asimismo, el daño citogenético producido por la STZ puede manifestarse en forma de aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátidas hermanas o micronúcleos.

En comparación con otras nitrosoureas, la actividad alquilante de ZANOSAR® es baja: el metabolito metilnitrosourea presenta una actividad alquilante entre 3 y 4 veces superior a la del compuesto inicial. La presencia de la fracción de glucosa reduce la acción alquilante, aunque también la toxicidad para la médula ósea.

Eficacia clínica

En estudios clínicos, el uso de ZANOSAR® en combinación con 5-fluorouracilo demostró ser beneficioso para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos, con tasas de respuesta de entre el 20 y el 40%.

Ensayos clínicos aleatorizados

Tres estudios clínicos aleatorizados evaluaron la eficacia y la seguridad de la STZ en tumores neuroendocrinos (TNE) pancreáticos.

Los elevados niveles de respuesta alcanzados en los dos primeros ensayos se basaron en la evaluación de marcadores bioquímicos y hepatomegalia clínica. Estas elevadas tasas de respuesta no se han obtenido en estudios posteriores, debido a la aplicación de criterios de eficacia mucho más estrictos.

Moertel 1980: STZ sola frente a STZ + 5-FU

- 84 pacientes incluidos
- Tasas de respuesta (TR) del 36% con STZ sola frente al 63% con STZ + 5-FU

Moertel 1992: STZ + doxorrubicina frente a STZ + 5-FU frente a clorozotocina

- 105 pacientes incluidos.
- TR: 69 % con STZ + doxorrubicina frente a 45 % con STZ + 5-FU
- Mediana del tiempo de supervivencia: 2,2 y 1,4 años, respectivamente

Meyer 2014: STZ + capecitabina frente a STZ + capecitabina + cisplatino

- 86 pacientes incluidos (TNE pancreáticos y no pancreáticos)
- TR: 12 % con STZ + capecitabina frente a 16 % con STZ + capecitabina + cisplatino; en pacientes con TNE pancreáticos (48%), la tasa de respuesta fue del 17% con independencia del tratamiento
- Tasa de control de la enfermedad (TCE): 80% y 74%, respectivamente. En pacientes con TNE pancreáticos, la TCE fue del 86% con independencia del tratamiento.
- Las medianas de la supervivencia sin progresión (SSP) y la supervivencia global (SG) con STZ + capecitabina fueron de 10,2 y 26,7 meses, respectivamente.

Estudios prospectivos no aleatorizados

Eriksson 1990: STZ + doxorrubicina frente a STZ + 5-FU

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

Estudios prospectivos no comparativos

Turner 2010: STZ + 5-FU

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

Farmacocinética

Tras la administración IV de STZ radiomarcada, el fármaco inalterado se eliminó del plasma en pocos minutos (vida media: 5 minutos y vida media terminal: 35 minutos).

Los metabolitos presentaron una vida media mucho más larga (>24 h). Estos metabolitos se introdujeron en el sistema nervioso central, no existiendo fármaco precursor en el líquido cefalorraquídeo. Alrededor del 30 % de la dosis se excretó a través de la orina como nitrosourea con metabolitos en las primeras 24 horas posteriores a la administración de la dosis. El fármaco precursor representó entre el 10 y el 20 % de la excreción renal. Menos de un 1 % de la dosis radiomarcada se recuperó en heces.

Los datos obtenidos in vitro no indicaron la participación de enzimas CYP de la microsoma en la degradación de la STZ. No se encontraron evidencias de que la STZ inhibiese las enzimas CYP450 in vitro.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

ZANOSAR® solo debe administrarse bajo la supervisión de un médico experto en el uso de agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer.

El paciente debe tener acceso a un centro con laboratorio y recursos de apoyo suficientes para supervisar la tolerancia a los fármacos y proteger y mantener a los pacientes afectados por la toxicidad medicamentosa.

Posología

La dosis se basa en la superficie corporal (m^2).

Se pueden emplear dos pautas posológicas diferentes:

Régimen de administración cada 6 semanas:

500 mg/ m^2 /día por vía intravenosa (IV) durante 5 días consecutivos cada 6 semanas hasta que se alcance el máximo beneficio o se observe la presencia de toxicidad limitante para el tratamiento. No se recomienda el aumento de la dosis en esta pauta posológica.

Régimen de administración cada 3 semanas:

500 mg/ m^2 /día por vía IV durante 5 días consecutivos el ciclo 1, seguidos de 1000 mg/ m^2 cada 3 semanas en los ciclos posteriores. Sin embargo, no se debe superar una dosis única de 1.500 mg/ m^2 de superficie corporal (toxicidad renal).

Se han utilizado pautas posológicas con una intensidad de la dosis similar en estudios clínicos con resultados de seguridad y eficacia comparables.

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

En pacientes con tumores funcionales, la supervisión en serie de marcadores biológicos permite la determinación de la respuesta bioquímica al tratamiento. En pacientes con tumores funcionales o no funcionales, la respuesta al tratamiento puede determinarse mediante la observación de reducciones medibles del tamaño del tumor en imágenes.

Se debe realizar un control estrecho de las funciones renal, hepática y hematológica antes, durante y después del tratamiento, así como de los niveles de glucemia. Puede que el grado de toxicidad observado precise del ajuste de la dosis o la suspensión del fármaco.

Se recomienda emplear premedicación antiemética para evitar las náuseas y los vómitos.

Forma de administración

ZANOSAR® debe administrarse por vía IV mediante perfusión. La duración de la perfusión debe oscilar entre los 30 minutos y las 4 horas.

La administración de ZANOSAR® requiere una hiperhidratación.

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

En caso de extravasación, se deberá interrumpir la administración de inmediato.

Instrucciones para la reconstitución

La reconstitución de ZANOSAR® debe ser realizada por un profesional sanitario.

La preparación de las dosis debe tener en cuenta la superficie corporal del paciente.

Cada vial de 20 ml de ZANOSAR® debe reconstituirse con 9,5 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).

La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos. La solución resultante tiene un color dorado claro.

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

Tras la reconstitución, cada mililitro de solución contiene 100 mg de STZ.

A continuación, se debe diluir la cantidad correcta de solución reconstituida en 500 ml de la misma solución empleada para la reconstitución.

En caso de coadministración de ZANOSAR® y 5-FU, se recomienda emplear un sistema en Y.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Según la práctica clínica, la dosis de ZANOSAR® debe adaptarse de acuerdo con la función renal: es obligatorio disminuir la dosis o suspender el tratamiento en presencia de una toxicidad renal significativa.

Tasa de filtración glomerular (TFG) estimada	> 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	Disminución del 50%	Evaluación de la relación beneficio/riesgo	Contraindicado

Si la TFG está comprendida entre 30 y 45 ml/min, deberá realizarse una evaluación en profundidad de la relación beneficio/riesgo empleando un enfoque multidisciplinar que incluya la opinión de un nefrólogo y estime los posibles beneficios y los riesgos conocidos de daño renal grave.

Insuficiencia hepática

Debe considerarse la posibilidad de disminuir la dosis en caso de insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

No se han establecido la seguridad y la eficacia de ZANOSAR® en pacientes de 65 o más años.

En personas de edad avanzada, la selección de la pauta de tratamiento debe realizarse con cuidado, comenzando normalmente por el extremo inferior del rango de dosificación y adaptándolo a la mayor frecuencia de insuficiencias hepáticas, renales o cardíacas, así como a posibles enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de ZANOSAR® en pacientes menores de 18 años.

Precauciones generales

La STZ es un agente citotóxico. Por tanto, se deberá tener precaución durante la manipulación y la preparación de ZANOSAR®. Se recomienda el uso de guantes y ropa protectora para evitar el contacto con la piel.

Se aconseja aplicar estrictamente una técnica aséptica durante la manipulación de ZANOSAR®, puesto que este medicamento carece de conservantes.

Precauciones para tomar antes de manipular o administrar el medicamento

El polvo y la solución deben manipularse y prepararse con cuidado, recomendándose 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, la zona afectada deberá lavarse de inmediato con jabón y agua.

Se deben tener en cuenta los procedimientos adecuados de manipulación y eliminación de fármacos anticancerosos.

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe ser realizada por personal especializado y con formación que conozca los medicamentos empleados, y en condiciones que garanticen la protección del medio ambiente, y especialmente del personal encargado de la manipulación de los agentes. Se requieren instalaciones destinadas únicamente a la preparación. Está prohibido fumar, comer y beber en estas instalaciones. El personal encargado de la manipulación de los agentes debe disponer de equipos de manipulación adecuados, especialmente batas de manga larga, máscaras de seguridad, gorros de seguridad, gafas de seguridad, guantes de PVC

estériles de un solo uso, hojas de seguridad para la superficie de trabajo, recipientes para residuos y bolsas. Los excrementos y los vómitos deben manipularse con precaución. Se debe advertir del peligro a las mujeres embarazadas, que evitarán la manipulación de agentes citotóxicos. Los recipientes rotos deben manipularse con las mismas precauciones y considerarse residuos contaminados. La eliminación de residuos contaminados debe realizarse mediante incineración en contenedores rígidos (etiquetados del modo correspondiente, es decir, indicando que contienen los residuos contaminados).

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.

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de hipersensibilidad a la STZ o cualquier ingrediente de la formulación.

Insuficiencia renal (TFG < 30 ml/min)

Vacunas vivas y vivas atenuada

Lactancia

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad renal

Muchos de los pacientes tratados con ZANOSAR® han experimentado algún grado de toxicidad renal, evidenciada en forma de aumento de la creatinina plasmática y proteinuria. Los mecanismos de la toxicidad renal son aún inciertos, pero los datos experimentales y clínicos sugieren la existencia de toxicidad tubular, por ejemplo, en forma de 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, pudiendo resultar grave o fatal. Sin embargo, también puede aparecer tras la primera administración.

La función renal debe supervisarse inmediatamente antes y dos semanas después de cada ciclo terapéutico. La supervisión rutinaria consiste en la medición de la creatinina en plasma con la evaluación de la tasa de filtración glomerular (TFG) mediante la fórmula de modificación de la dieta en nefropatías (MDRD). Antes del inicio del tratamiento (es decir, antes del primer ciclo de tratamiento) y entre dos y cuatro semanas después de finalizar el último ciclo de este se deberán medir la proteinuria y los electrolitos séricos, además de la creatinina en plasma.

La reducción de la dosis de ZANOSAR® o la suspensión del tratamiento resultan obligatorias en presencia de una toxicidad renal significativa.

Una hidratación adecuada con al menos un litro de cloruro sódico 0,9 % antes de la administración de ZANOSAR® puede contribuir a la reducción del riesgo de toxicidad para el epitelio tubular renal por reducción de la concentración renal y urinaria del fármaco y sus metabolitos.

Antes de proceder al uso de ZANOSAR® en pacientes con trastornos renales preexistentes, el médico debe evaluar los posibles beneficios del tratamiento frente al riesgo conocido de daño renal grave.

Este fármaco no deberá utilizarse conjuntamente con otros fármacos nefrotóxicos.

Toxicidad hepática

Se deben realizar pruebas de la función hepática de forma regular para detectar la existencia de toxicidad hepática. En caso de toxicidad hepática, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Toxicidad hematológica

Se deben realizar hemogramas completos de forma regular para detectar la existencia de toxicidad hematológica. En caso de toxicidad hematológica (generalmente como consecuencia de la combinación de ZANOSAR® con otra quimioterapia), se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento.

La toxicidad hematológica se ha presentado en raras ocasiones, a menudo con leves descensos en los niveles de hematocrito. Sin embargo, se ha observado la existencia de toxicidad hematológica fatal con una reducción significativa del recuento de plaquetas y leucocitos.

Se han observado casos raros de síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide aguda en pacientes previamente tratados con quimioterapia a base de STZ que recibieron un tratamiento posterior con radionúclidos péptido-receptor.

Efectos inmunosupresores, aumento de la sensibilidad a infecciones

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes con inmunodeficiencia relacionada con la quimioterapia, incluida la STZ, puede provocar infecciones graves o potencialmente mortales. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, existe la posibilidad de que induzcan una reducción de la respuesta en la población.

Náuseas y vómitos

La STZ se asocia con un alto potencial emético que puede resultar limitante para el tratamiento. Se recomienda emplear premedicación antiemética para evitar las náuseas y los vómitos.

Reacciones en el lugar de inyección

El polvo estéril de ZANOSAR® resulta irritante para los tejidos. La extravasación puede provocar lesiones y necrosis tisulares graves.

En caso de extravasación, se deberá detener la administración de inmediato. Los profesionales sanitarios deben aplicar medidas de protección adecuadas. El objetivo inicial es minimizar el volumen de producto extravasado a los tejidos circundantes y aspirar la mayor cantidad de producto posible de la cánula con una jeringa. Se deben aplicar compresas frías y será necesaria una adecuada supervisión médica.

Sodio

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

Interacciones entre medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas vivas y vivas atenuadas: El uso concomitante puede provocar un trastorno vacunal generalizado de carácter letal, quedando contraindicado.

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

Antagonistas de la vitamina K: La elevada variabilidad intraindividual del estado de la coagulación y del aumento de los riesgos trombóticos y hemorrágicos durante las enfermedades tumorales, así como la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia antineoplásica, requieren un aumento de la frecuencia de control del INR (Índice internacional normalizado) si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

Fármacos nefrotóxicos: ZANOSAR® no debe utilizarse en combinación con fármacos nefrotóxicos.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, especialmente con fármacos citotóxicos.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La STZ puede provocar confusión, letargia o depresión.

Se debe advertir a los pacientes para que no conduzcan ni utilicen maquinaria si experimentan alguna reacción adversa que pueda afectar a su capacidad para llevar a cabo estas tareas.

Datos preclínicos de seguridad

Se llevaron a cabo estudios convencionales con STZ en ratones, ratas, conejos, perros y monos, que incluyeron estudios toxicológicos a corto plazo, estudios de genotoxicidad y estudios de toxicidad para la reproducción.

Los estudios con dosis repetidas en perros y monos a los que se administraron inyecciones intravenosas de STZ mostraron toxicidad sistémica en dosis clínicamente relevantes.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad formales con estreptomicina. De acuerdo con su acción farmacológica, la estreptomicina es genotóxica. Por consiguiente, la STZ puede suponer un peligro carcinogénico por exposición tópica si no se manipula correctamente.

En dosis clínicamente relevantes, la STZ afectó adversamente a la fertilidad en ratas macho y hembra e indujo toxicidad embriofetal en ratas y conejos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Métodos anticonceptivos

No se recomienda el uso de ZANOSAR® en mujeres en edad fértil que no empleen métodos anticonceptivos. Durante el tratamiento debe utilizarse un método anticonceptivo eficaz. Se debe aplicar un periodo de uso de anticonceptivos tras el tratamiento de 90 días, en el caso de los hombres, y de 30 días, en el de las mujeres.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de ZANOSAR® en mujeres embarazadas. En estudios en animales se constató toxicidad sobre la reproducción.

No se recomienda el uso de ZANOSAR® durante el embarazo.

ZANOSAR® debe administrarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio para la madre compensa el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si la STZ y/o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se puede excluir el riesgo en el recién nacido. Por tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con ZANOSAR®.

Fertilidad

No hay datos sobre la fertilidad en seres humanos. En estudios no clínicos, la STZ tuvo un efecto adverso sobre la fertilidad cuando se administró a ratas macho y hembra.

Por ello, se aconseja a los hombres tratados con STZ que no engendren hijos durante los 90 días posteriores al tratamiento y que soliciten asesoramiento sobre la conservación del esperma antes del mismo.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes observadas con ZANOSAR® son los trastornos gastrointestinales y renales.

Los primeros no son potencialmente mortales, pero pueden resultar molestos para el paciente y provocar la suspensión del tratamiento si son graves; los últimos son indolores, pero potencialmente graves.

Debido al uso de fármacos antieméticos eficaces, la frecuencia y la intensidad de las náuseas y los vómitos se ha reducido con el tiempo. 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 STZ y el ajuste de la dosis en caso de deterioro de la función renal.

Debido a su mecanismo de acción, la STZ tiene la capacidad potencial de provocar hiperglucemia; sin embargo, la aparición de intolerancia a la glucosa o diabetes durante la práctica clínica es rara.

Por lo general, la toxicidad medular es leve y transitoria. Se han descrito casos de toxicidad hepática, aunque no han supuesto un problema importante durante el tratamiento.

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

A continuación, se muestran las reacciones adversas por clasificación de órganos y sistemas del MedRA y frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	-----	-----	Disminución de los recuentos de hematocrito, leucocitos y plaquetas
Trastornos del metabolismo y la nutrición	-----	-----	Intolerancia a la glucosa
Trastornos del sistema nervioso	-----	-----	Confusión, apatía, depresión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas y vómitos graves Diarrea	-----	Diabetes insípida nefrogénica
Trastornos hepatobiliares	-----	-----	Aumento del nivel de las enzimas hepáticas (AST y LDH) Hepatotoxicidad Hipoalbuminemia
Trastornos renales y urinarios	-----	Toxicidad renal - proteinuria, lesiones tubulares proximales, fosfaturia, insuficiencia renal grave Trastornos urinarios	-----
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	-----	-----	Fiebre Reacciones en el lugar de la inyección

Trastornos gastrointestinales

La mayoría de los pacientes tratados con ZANOSAR® han experimentado náuseas y vómitos.

En los primeros estudios realizados, hasta el 80-90% de los pacientes presentaron náuseas y vómitos, mientras que en los más recientes estos porcentajes oscilan entre el 23 y el 37%. En los primeros estudios, entre el 20 y el 41% de los pacientes

presentaron náuseas y vómitos graves. En un estudio aleatorizado publicado en 2014, las náuseas y los vómitos de grados 3-4 aparecieron en el 4,6% de los pacientes. En ocasiones se ha tenido que suspender el tratamiento farmacológico por la aparición de náuseas y vómitos graves. Algunos pacientes presentaron diarrea.

Trastorno de la sangre y del sistema linfático

La toxicidad hematológica aguda es rara y se traduce a menudo en una leve disminución de los valores de hematocrito o los recuentos de leucocitos y plaquetas. Sin embargo, se ha observado la existencia de toxicidad hematológica fatal con una reducción significativa del recuento de plaquetas y leucocitos. La toxicidad hematológica puede incrementar la sensibilidad a las infecciones. Se han observado casos raros de toxicidad hematológica tardía (síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda) en pacientes previamente tratados con quimioterapia a base de STZ que recibieron un tratamiento posterior con radionúclidos péptido-receptor.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Se comunicaron en algunos pacientes que recibieron ZANOSAR® anomalías leves a moderadas en las pruebas de tolerancia a la glucosa. Estas situaciones han sido generalmente reversibles.

Debido al mecanismo de acción de la STZ, no puede excluirse la posibilidad de aparición de diabetes.

Trastornos renales y urinarios

Los datos bibliográficos 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, pudiendo resultar grave o fatal.

Sin embargo, no se puede determinar de manera exacta la incidencia en ausencia de estudios prospectivos y empleando informes de toxicidad global. En los estudios prospectivos publicados después del año 2000 no se observaron casos de toxicidad de grado 3 a 5.

Alteraciones hepatobiliares

Pueden producirse aumentos de la aminotransferasa sérica en hasta dos tercios de los pacientes tratados con STZ, aunque las anomalías suelen ser leves y transitorias y no ir asociadas con síntomas o ictericia. En raras ocasiones se han observado casos graves.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Se ha descrito necrosis tisular grave tras la extravasación. En algunos pacientes se ha observado la aparición de sensación de quemazón desde el sitio de administración al brazo tras la administración de la inyección intravenosa rápida.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis con ZANOSAR®, y el tratamiento de esta debe consistir en medidas de soporte. Debe evitarse la sobredosis calculando en forma cuidadosa la dosis a administrar.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández:

(011) 4801-7767 / 4808-2655

PRESENTACIONES

Envase conteniendo un frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C. Mantener el frasco en su envase original para protegerlo de la luz.

Tras la apertura, la reconstitución y la dilución:

La solución reconstituida debe diluirse de inmediato.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en el uso de la solución resultante durante 24 horas por debajo de 25°C en bolsas de polietileno de tipo Ecoflac® con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).

El producto no contiene ningún conservante y está destinado a un solo uso.

Desde el punto de vista microbiológico, y salvo que el método de apertura/reconstitución/dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse de forma inmediata. Si no se usa de inmediato, las condiciones durante el uso son responsabilidad del usuario.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A. (011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también completar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

BIOPROFARMA BAGO S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Manuel Vilanova, Médico

Director Médico

Bioprofarma Bagó S. A.