

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zanosar 1 g polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Zanosar contiene 1 g del principio activo estreptozocina.

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

Excipiente(s) con efecto conocido: Sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1..

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Zanosar es un preparado liofilizado disponible en forma de polvo estéril de blanco a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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 (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma 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 - 500mg/ m^2 /día por vía intravenosa 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 – 500mg/ m^2 /día por vía intravenosa durante 5 días consecutivos el ciclo 1, seguidos de 1000mg/ m^2 cada 3 semanas en los ciclos posteriores. **Sin embargo, no se debe superar una dosis única de 1500mg/ 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 (ver sección 4.4). 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 intravenosa mediante perfusión (ver sección 6.6). La duración de la perfusión debe oscilar entre los 30 minutos y las 4 horas.

La administración de Zanosar requiere una hiperhidratación (ver sección 4.4).

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.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal:

Según la práctica clínica, la dosis de Zanosar debe adaptarse de acuerdo a la función renal: es obligatorio reducir la dosis o suspender el tratamiento en presencia de una toxicidad renal significativa.

Tasa de filtración glomerular (TFG) estimada	>60ml/min	≤60ml/min y >45ml/min	≤45ml/min y >30ml/min	≤30ml/min
Dosis de Zanosar	Dosis completa	Dosis reducida en un 50%	Evaluación de la relación beneficio/riesgo	Contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.4)

Si la TFG está comprendida entre 30 y 45ml/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 reducir la dosis en caso de insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada:

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

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 de menos de 18 años de edad.

Para conocer las precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento, consulte la sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal (TFG < 30ml/min) (ver sección 4.4)
- Vacunas vivas y vivas atenuadas
- Lactancia

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 del mismo 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 (ver sección 4.2).

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.

Hepatotoxicidad:

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 hematogramas 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 estreptozocina 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 estreptozocina, 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 (ver secciones 4.3 y 4.5).

Náuseas y vómitos:

La estreptozocina 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 la 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 vial equivalente al 1,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros 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 (ver sección 4.3).

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.

4.6. 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 (ver sección 5.3).

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 estreptozocina y/o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. 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 estreptozocina tuvo un efecto adverso sobre la fertilidad cuando se administró a ratas macho y hembra (ver sección 5.3). Por ello, se aconseja a los hombres tratados con estreptozocina que no engendren hijos durante los 90 días posteriores al tratamiento y que soliciten asesoramiento sobre la conservación del esperma antes del mismo.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La estreptozocina 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.

4.8. 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 indoloros, 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 estreptozocina y el ajuste de la dosis en caso de deterioro de la función renal.

Debido a su mecanismo de acción, la estreptozocina 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 mielotoxicidad 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 de órganos y sistemas del MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas 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:

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.

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 (ver Isección 4.4).

Alteraciones hepatobiliares:

Pueden producirse aumentos de la aminotransferasa sérica en hasta dos tercios de los pacientes tratados con estreptozocina, aunque las anomalías suelen ser leves y transitorias y no ir asociadas con síntomas o ictericia. En raras ocasiones se han observado casos graves (ver sección 4.4).

Trastornos 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 estreptozocina que recibieron un tratamiento posterior con radionúclidos péptido-receptor.

Trastornos del metabolismo y la nutrición (ver sección 5.1):

Se ha observado intolerancia a la glucosa de leve a moderada en pacientes tratados con Zanosar. En general, dichas anomalías han sido reversibles.

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

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.

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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>

4.9. Sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis con Zanosar, y el tratamiento de la misma debe consistir en medidas de soporte. Debe evitarse la sobredosis calculando de forma cuidadosa la dosis a administrar.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacodinámico: agente alquilante antineoplásico - Nitrosoureas
Código ATC: L01AD04

Mecanismo de acción:

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

La estreptozocina 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 estreptozocina causan la muerte celular por apoptosis o necrosis. Además, la rotura de la

cadena de ADN provocada por la acción alquilante de la estreptozocina puede provocar cambios cromosómicos. Asimismo, el daño citogenético producido por la estreptozocina 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 estreptozocina 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: estreptozocina sola frente a estreptozocina + 5-FU

- 84 pacientes incluidos

- Tasas de respuesta (TR) del 36% con estreptozocina sola frente al 63% con estreptozocina + 5-FU

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

- 105 pacientes incluidos.

- TR: 69 % con estreptozocina + doxorrubicina frente a 45 % con estreptozocina + 5-FU

- Mediana del tiempo de supervivencia: 2,2 y 1,4 años, respectivamente

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

- 86 pacientes incluidos (TNE pancreáticos y no pancreáticos)

- TR: 12 % con estreptozocina + capecitabina frente a 16 % con estreptozocina + 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 estreptozocina + capecitabina fueron de 10,2 y 26,7 meses, respectivamente.

Estudios prospectivos no aleatorizados

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

- TR: 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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración i.v. de estreptozocina radiomarcada, el fármaco inalterado se eliminó del plasma en pocos minutos (semivida inicial: 5 minutos y semivida terminal: 35 minutos). Los metabolitos presentaron una semivida 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 durante 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 microsomales en la degradación de la estreptozocina. No se encontraron evidencias de que la estreptozocina inhibiese las enzimas CYP450 in vitro.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se llevaron a cabo estudios convencionales con estreptozocina 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 estreptozocina mostraron toxicidad sistémica en dosis clínicamente relevantes.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad formales con estreptomina. De acuerdo con su acción farmacológica, la estreptomina es genotóxica (ver sección 5.1). Por consiguiente, la estreptozocina puede suponer un peligro carcinogénico por exposición tópica si no se manipula correctamente (ver sección 6.6).

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico anhidro.
Hidróxido sódico para el ajuste del pH.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, especialmente con fármacos citotóxicos, a excepción de los incluidos en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Antes de la apertura: 36 meses

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 9mg/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.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Almacenar el vial en la nevera (de 2 °C a 8 °C);

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Para conocer las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Polvo en un vial de vidrio de 20 mL de tipo I con tapón de goma de bromobutilo y sellado con un tapón a presión de aluminio/plástico de tipo flip-off.
1 vial.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales

La estreptozocina 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.

Instrucciones para la reconstitución

La reconstitución de Zanosar debe ser reconstituída por un profesional sanitario.

La preparación de las dosis ha de tener en cuenta la superficie corporal del paciente (ver sección 4.2).

Cada vial de 20 mL de Zanosar debe reconstituirse con 9,5mL de solución inyectable de cloruro sódico 9mg/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 reconstituído es de alrededor de 4.

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

A continuación se debe diluir la cantidad correcta de solución reconstituída (ver sección 4.2 para saber cómo se calcula la dosis en función de la superficie corporal) en 500ml de la misma solución empleada para la reconstitución.

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

Precauciones a 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Esteve Pharmaceuticals, S.A.
Passeig de la Zona Franca, 109
08038 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83.188

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

Octubre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2021