

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrZANOSAR® POUDRE STÉRILE

(streptozocine pour injection)

AGENT ANTINÉOPLASIQUE

Laboratoires Paladin Inc.
6111, av. Royalmount
Montréal, Québec H4P 2T4

Date de préparation : 17 July 2013

Version : 1.0

N° de contrôle : 163493

Zanosar est une marque déposée de Keocyt

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ZANOSAR® POUDRE STÉRILE

AVERTISSEMENT : ZANOSAR (STREPTOZOCINE) DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ SOUS LA SURVEILLANCE D'UN MÉDECIN EXPÉRIMENTÉ DANS L'EMPLOI DES AGENTS CHIMIOTHÉRAPEUTIQUES CONTRE LE CANCER (VOIR MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). DES ÉVALUATIONS RÉNALES, HÉPATIQUES ET MÉDULLAIRES/HÉMATOLOGIQUES DOIVENT ÊTRE EFFECTUÉES À INTERVALLES RÉGULIERS. LA TOXICITÉ RÉNALE DÉPEND DE LA DOSE ADMINISTRÉE ET EST CUMULATIVE; ELLE PEUT AVOIR UNE ISSUE MORTELLE.

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

ZANOSAR (streptozocine) inhibe la synthèse de l'ADN dans les cellules bactériennes et de mammifères. Dans les cellules bactériennes, une interaction spécifique avec des groupes cytosine mène à la dégradation de l'ADN. Le mécanisme biochimique menant à l'apoptose (mort) de la cellule mammifère n'est pas encore établi clairement; les concentrations de médicament nécessaires pour détruire les cellules sont considérablement moindres que celles nécessaires pour inhiber la synthèse de l'ADN ou pour inhiber plusieurs des enzymes participant à la synthèse de l'ADN.

ZANOSAR bloque la progression des cellules vers la mitose, mais ne semble pas être spécifiquement létal pour les cellules situées dans une phase unique du cycle cellulaire.

ZANOSAR est actif chez la souris leucémique L1210, par voie parentérale, dans une gamme de schémas posologiques assez étendue. Il provoque, chez de nombreuses espèces animales de laboratoire, un diabète qui ressemble au diabète sucré hyperglycémique non cétosique de l'humain. Ce phénomène, qui a fait l'objet d'études approfondies, résulte d'une altération histopathologique des cellules *bêta* des îlots de Langerhans.

Le métabolisme de ZANOSAR n'a pas été étudié en détail. Administré par voie intraveineuse à la souris ou au chien, ce produit disparaît très rapidement de la circulation sanguine. Chez toutes les espèces analysées, il se concentre dans le foie et les reins. Moins de 10 % du médicament (ou des métabolites renfermant un groupe N-nitrosouré) est excrété par les reins. Les produits métaboliques n'ont pas été identifiés.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ZANOSAR (streptozocine) est indiqué dans le traitement du carcinome métastatique des îlots de langerhans (cancer du pancréas). Des réponses thérapeutiques ont été obtenues tant dans les carcinomes fonctionnels et non fonctionnels. Étant donné la toxicité rénale intrinsèque de ce produit, le traitement doit se limiter aux cas de maladie métastatique symptomatique ou évolutive.

CONTRE-INDICATIONS

ZANOSAR (streptozocine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à ce médicament.

Une maladie rénale préexistante constitue une forte contre-indication à l'emploi de ZANOSAR. Le médecin doit faire preuve de jugement lorsqu'il prescrit ce médicament à des patients atteints d'une maladie rénale et soupeser les bienfaits potentiels et les risques connus.

MISES EN GARDE

ZANOSAR (streptozocine) doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'emploi des agents chimiothérapeutiques contre le cancer.

Fonction rénale :

De nombreux patients traités par ZANOSAR ont présenté une toxicité rénale qui s'est manifestée par une azotémie, une anurie, une hypophosphatémie, une glycosurie et une acidose rénale tubulaire. Cette toxicité, reliée à la dose, avec effet cumulatif peut être grave ou même mortelle. La fonction rénale du patient doit donc être surveillée avant et après chaque cycle de traitement. Prescrire les analyses suivantes avant l'administration du médicament, au moins une fois par semaine durant le traitement, et pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement : analyses en série des urines, azote uréique du sang, créatinine plasmatique, électrolytes sériques et clairance de la créatinine. L'examen en série des urines est particulièrement important pour déceler les signes précurseurs d'une protéinurie. Le cas échéant, la protéinurie doit être quantitativement définie par la collecte des urines durant 24 heures.

Les premiers signes de toxicité rénale sont une légère protéinurie et une hypophosphatémie, ce qui peut présager une détérioration plus grande de la fonction rénale. La réduction la dose de ZANOSAR ou l'interruption du traitement est recommandée en présence d'une toxicité rénale grave.

Ce médicament ne doit pas être administré en association ou en concomitance avec d'autres produits potentiellement néphrotoxiques.

Durant le traitement, le patient n'a pas besoin d'être hospitalisé. Il doit cependant avoir accès à un établissement équipé d'un laboratoire et des installations nécessaires pour surveiller la tolérance au médicament, et pour assister le patient touché par la toxicité du médicament.

Les autres signes de toxicité sont les nausées et les vomissements, parfois graves qui ont pu nécessiter l'interruption du traitement. De plus, un dysfonctionnement hépatique, de la diarrhée et des altérations médullaires/hématologiques ont été observés chez certains patients.

Effets au point d'injection

Il faut prendre toutes les précautions nécessaires afin d'éviter l'extravasation du médicament, étant donné qu'une nécrose tissulaire locale grave peut se produire en pareilles circonstances.

Effets immunosuppresseurs et vulnérabilité accrue aux infections

L'administration de vaccins vivants ou atténués à des patients dont la fonction immunitaire est compromise par des agents chimiothérapeutiques, dont la streptozocine, peut causer des infections graves ou mortelles. Ces vaccins sont à proscrire chez les patients recevant la streptozocine. Toutefois, l'administration de vaccins à virus tués ou inactivés est possible, mais la réponse vaccinale peut être diminuée.

Mutagenèse, carcinogénèse, diminution de la fertilité

La streptozocine est mutagène pour les bactéries, les plantes et les cellules mammifères. Son administration parentérale a induit des tumeurs rénales chez le rat, des tumeurs hépatiques et d'autres tumeurs chez le hamster. Des tumeurs gastriques et pancréatiques ont été observées chez les rats ayant reçu des doses de streptozocine par voie orale. La streptozocine est également carcinogène chez la souris.

La streptozocine a provoqué une altération de la fertilité chez le rat mâle et femelle.

L'application dermique de streptozocine sur les rats a causé, chez certains, des tumeurs bénignes au site d'application. Par conséquent, l'exposition topique à ce produit peut comporter des risques carcinogènes s'il n'est pas manipulé correctement. En cas de contact de ZANOSAR (en poudre ou en solution) avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement à l'eau et au savon la zone touchée (voir Directives particulières sous RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES).

PRÉCAUTIONS

Surveillance du patient:

Les patients traités par ZANOSAR (streptozocine) doivent être surveillés de près, particulièrement en ce qui concerne les signes de toxicité rénale, hépatique, médullaire et hématopoïétique. Prescrire les analyses suivantes avant l'administration du médicament, au moins une fois par semaine durant le traitement, et pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement : analyses en série des urines, azote uréique du sang, créatinine plasmatique et clairance de la créatinine (voir MISES EN GARDE – Fonction rénale).

Chaque semaine, effectuer également une numération globulaire et faire une évaluation de la fonction hépatique. Réduire la dose de ZANOSAR ou arrêter le traitement dès l'apparition d'anomalies rénales, hépatiques, médullaires ou hématopoïétiques importantes; il faut toutefois soupeser les avantages possibles du traitement en présence d'une maladie cliniquement évolutive.

Conditions d'entreposage:

La solution reconstituée doit être conservée au réfrigérateur et utilisée dans les 48 heures. Toutefois, ce produit ne renferme pas d'agent de conservation et le flacon ne doit pas être utilisé pour des doses multiples (voir conditions d'entreposage sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions avec d'autres médicaments :

Lorsque la streptozocine est utilisée en association avec des médicaments antinéoplasiques ayant des effets cytotoxiques comparables, il y a vraisemblablement un risque de toxicité additive.

Il s'est révélé que la streptozocine peut prolonger la demi-vie d'élimination de la doxorubicine, ce qui mène à une aggravation de la dépression médullaire. Si ces deux médicaments sont administrés conjointement, il faut envisager de diminuer la posologie de la doxorubicine.

L'administration d'amphotéricine B avec des médicaments antinéoplasiques, dont la streptozocine, peut accroître le risque de néphrotoxicité, d'hypotension et de bronchospasme. Si cette association médicamenteuse s'avère nécessaire, il est conseillé de surveiller étroitement la tension artérielle ainsi que les fonctions rénale et respiratoire du patient.

L'administration concomitante de streptozocine et de phénytoïne s'est avérée réduire la cytotoxicité de la streptozocine chez un patient.

L'administration concomitante de stéroïdes et de streptozocine peut entraîner une hyperglycémie grave.

Emploi durant la grossesse:

L'innocuité de ZANOSAR, au cours de la grossesse, n'a pas été établie. ZANOSAR est mutagène pour les bactéries et les plantes. Comme pour les autres nitrosourées, on peut s'attendre à des effets tératogènes chez l'animal.

Lorsque ZANOSAR est administré à des guenons gravides, il apparaît rapidement dans la circulation fœtale. Il a causé des tumeurs rénales chez le rat, et des tumeurs hépatiques et autres tumeurs chez le hamster. Le médecin doit sopeser les bienfaits possibles du médicament pour le patient et les effets toxiques connus lorsqu'il envisage l'administration de ZANOSAR aux hommes, aux femmes qui pourraient envisager une grossesse et aux femmes enceintes.

D'après les études sur la reproduction, la streptozocine est tératogène chez le rat et exerce des effets abortifs chez le lapin. Aucune étude n'a été menée chez la femme enceinte.

ZANOSAR ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels du médicament justifient les risques pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer qui sont appelées à suivre un traitement par la streptozocine doivent être informées des risques pour le fœtus et éviter toute grossesse pendant le traitement.

Femmes qui allaitent :

Il n'est pas établi si la streptozocine est excrétée dans le lait humain. Étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, et vu le risque de réactions indésirables graves chez les nourrissons, les patientes recevant ZANOSAR doivent interrompre l'allaitement.

Emploi chez l'enfant :

Il n'existe aucune donnée sur l'administration de ce médicament aux enfants.

Effets sur la capacité des patients à conduire un véhicule ou à manœuvrer une machine :

Compte tenu des réactions indésirables signalées (confusion, léthargie), la streptozocine pourrait accroître le risque de blessures lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation d'une machine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles urinaires et rénaux (voir MISES EN GARDE)

La toxicité rénale est l'effet indésirable le plus grave limitant la dose de ZANOSAR (streptozocine); se produisant chez environ 25 à 75 % des patients traités. La néphrotoxicité provoquée par la streptozocine est cumulative et peut être grave, voire mortelle. Des augmentations de l'azote uréique du sang, de l'anurie, de la protéinurie, de l'hypophosphatémie, de l'hyperchlorémie et de l'acidose tubulaire proximale rénale pouvant être associées à un état semblable au syndrome de Falconi, qui se manifeste par une glycosurie, une acétonurie et une aminoacidurie, sont des signes d'anomalies des fonctions glomérulaire et tubulaire. Des

cas d'hypokaliémie et d'hypocalcémie ont été signalés. L'hypophosphatémie et une légère protéinurie semblent être des signes précurseurs de néphrotoxicité, tandis qu'une hausse des taux d'azote uréique du sang et de créatinine sérique survient plus tard au cours d'un traitement continu par ce médicament.

Bien que les effets indésirables rénaux bénins puissent être réversibles après l'arrêt du traitement par la streptozocine, la néphrotoxicité peut être irréversible et des décès associés à une insuffisance rénale chronique pourraient survenir si le traitement est poursuivi après avoir observé des signes de néphrotoxicité.

Des cas de diabète insipide néphrogénique consécutifs au traitement par ZANOSAR ont été signalés. L'un des patients s'est rétabli spontanément et le second a répondu au traitement par l'indométhacine.

Troubles gastro-intestinaux :

La plupart des patients traités par ZANOSAR ont manifesté des nausées et des vomissements graves, dictant parfois l'arrêt de la pharmacothérapie. Les nausées et les vomissements commencent généralement de 1 à 4 heures suivant l'administration de la streptozocine et peuvent persister pendant 24 heures ou plus. La fréquence et la gravité des nausées et des vomissements peuvent s'atténuer suivant une perfusion i.v. continue de 5 jours. Les antiémétiques traditionnels (p. ex., les phénothiazines) n'ont en général qu'une efficacité limitée dans la prévention ou la réduction des nausées et des vomissements provoqués par la streptozocine. Certains patients ont présenté de la diarrhée. Des augmentations des taux de bilirubine sérique et une hypoalbuminurie ont également été signalées.

Troubles hépatobiliaires:

Des effets hépatiques graves et mortels sont rarement survenus (voir Examens ci-après).

Troubles métaboliques et nutritionnels:

Des anomalies légères à modérées de la tolérance au glucose, notées chez certains patients, ont été généralement réversibles. Un choc insulinaire accompagné d'une hypoglycémie grave ne s'est produit que dans de rares cas durant un traitement par la streptozocine chez des patients présentant un insulinome, généralement dans les 24 heures suivant l'administration du médicament.

Troubles sanguins et du système lymphatiques:

La toxicité médullaire et hématologique est rare et se traduit le plus souvent par une légère diminution des valeurs de l'hématocrite. Toutefois, une toxicité hématologique mortelle consécutive à une leucopénie (ayant entraîné un sepsis) et à une thrombocytopénie a été observée. Une myélodépression légère ou modérée, qui peut se manifester par une leucopénie/neutropénie, une thrombocytopénie et de l'anémie (baisse des valeurs de l'hématocrite et de la concentration en hémoglobine), est survenue chez 10 à 20 % des patients recevant ce médicament. La myélodépression peut être cumulative et plus grave chez les patients traités au préalable par d'autres agents antinéoplasiques ou par une radiothérapie. Les nadirs des leucocytes et des plaquettes se produisent habituellement dans la semaine ou les 2 semaines qui suivent le traitement. Une éosinophilie asymptomatique, qui a rétrocedé à l'arrêt du traitement par la streptozocine, a également été signalée.

Examens

Des élévations passagères des concentrations sériques d'AST, d'ALT, de LDH ou de phosphatases alcalines ont été signalées. Des hausses des taux de bilirubine sérique et une hypoalbuminurie ont également été signalées.

Troubles généraux et anomalies au point d'administration:

Des cas de nécrose grave suivant l'extravasation du médicament ont été signalés. Une sensation de brûlure, partant du point d'injection pour se propager jusqu'au bras, a été signalée par certains patients, surtout après l'administration par voie intraveineuse directe. De rares cas de pyrexie ont été signalés.

Troubles du système nerveux et troubles psychiatriques:

Des cas de confusion, de léthargie et de dépression ont été signalés chez un nombre restreint de patients ayant reçu une perfusion i.v. continue pendant 5 jours. Les effets indésirables sur le système nerveux central n'ont pas été associés à d'autres schémas thérapeutiques.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Il n'existe aucun antidote spécifique connu de ZANOSAR (streptozocine). Il faut donc prendre toutes les mesures possibles pour éviter une surdose de médicament, ce qui implique une prise de conscience du danger potentiel d'un surdosage, de calculer avec précision la dose à administrer et de vérifier l'accessibilité à des installations diagnostiques et thérapeutiques adéquates.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

ZANOSAR doit être administré par voie intraveineuse. Il n'est pas actif par voie orale. Bien qu'il ait été administré par voie intra-artérielle, cette méthode n'est pas recommandée vu l'absence de recherches plus approfondies visant à évaluer si cette voie d'administration est plus susceptible d'entraîner des réactions rénales défavorables.

Schémas posologiques:

Deux schémas posologiques différents du traitement par ZANOSAR ont été utilisés avec succès.

Schéma posologique quotidien:

La dose quotidienne recommandée, par voie intraveineuse, est de 500 mg/m² de surface corporelle pendant 5 jours consécutifs, toutes les 6 semaines, jusqu'à ce l'obtention d'un bénéfice thérapeutique maximal, ou jusqu'à l'apparition de signes de toxicité limitant le traitement. Il est déconseillé d'augmenter la dose dans le cadre de ce schéma posologique.

Schéma posologique hebdomadaire :

La dose initiale recommandée pour l'administration intraveineuse hebdomadaire est de 1000 mg/m² de surface corporelle par semaine, pour les deux premiers cycles de traitement (semaines). Pour les séquences suivantes, les doses peuvent être graduellement augmentées chez les patients pour lesquels il n'y a pas eu de réponse thérapeutique et chez qui il n'y a pas été observé de manifestation de toxicité d'importance suite au cycle de traitement précédent. Toutefois, **IL NE FAUT PAS DÉPASSER LA DOSE UNIQUE DE 1500 mg/m² DE SURFACE CORPORELLE**, car une plus forte dose peut causer une azotémie.

Avec ce schéma, le délai médian de réponse est d'environ 17 jours et le délai médian pour une réponse maximale est d'environ 35 jours. La dose totale médiane pour l'apparition d'une réponse thérapeutique est d'environ 2000 mg/m² de surface corporelle et la dose totale médiane, pour une réponse maximale, est d'environ 4000 mg/m² de surface corporelle.

Lorsque ZANOSAR est utilisé en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques, une réduction de la dose est souvent nécessaire.

La durée idéale du traitement d'entretien par ZANOSAR, pour ces deux types de schémas posologiques, n'a pas encore été clairement établie.

Pour les patients atteints de tumeurs fonctionnelles, une surveillance systématique du taux d'insuline à jeun permet de déterminer la réponse biochimique au traitement. Chez les patients présentant des tumeurs

fonctionnelles ou non fonctionnelles, la réponse au traitement peut être déterminée par une réduction significative de la taille des tumeurs (réduction de l'organomégalie, des masses ou des ganglions lymphatiques).

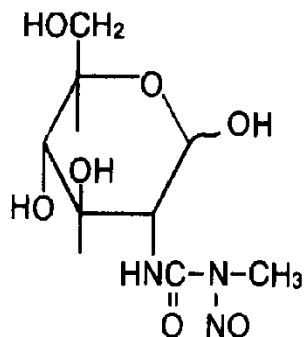
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Dénomination commune : streptozocine, poudre stérile

Nom chimique : (2-déoxy -2-(3-méthyl-3-nitrosouréido) α (et β)-D-glucopyranose)

Formule développée :



Poids moléculaire : 265,2

Formule moléculaire : C₈H₁₅N₃O₇

Description:

La streptozocine est un antinéoplasique de synthèse, chimiquement apparenté aux autres nitrosourées utilisées en chimiothérapie contre le cancer. La streptozocine est une poudre cristalline de couleur ivoire très soluble dans l'eau ou dans une solution physiologique saline et est soluble dans l'alcool. La streptozocine fond et se décompose violemment à une température d'environ 115°C.

Composition:

Chaque flacon contient 1 g de streptozocine et 220 mg d'acide citrique anhydre. Au besoin, le pH est ajusté avec de l'hydroxyde de sodium et (ou) de l'acide chlorhydrique.

Stabilité et conditions d'entreposage:

Les flacons de ZANOSAR qui n'ont pas été ouverts doivent être conservés au réfrigérateur (2 à 8°C) et à l'abri de la lumière (de préférence, les conserver dans leur boîte).

La durée totale de conservation de la streptozocine, une fois reconstituée, ne doit pas dépasser 48 heures au réfrigérateur (2 à 8°C) ou 24 heures à la température ambiante (inférieure à 25°C). Toutefois, étant donné que ce produit ne contient pas d'agent de conservation, qu'il n'est pas destiné à l'administration de doses multiples et qu'il faut éviter tout risque de contamination microbienne, il est recommandé d'utiliser la solution le plus vite possible, soit dans les 12 heures suivant la reconstitution.

Une dilution plus grande de la solution reconstituée avec 500 mL de chlorure de sodium pour injection USP ne risque pas de nuire à la stabilité de la solution.

Incompatibilités:

La streptozocine et l'allopurinol sont incompatibles dans une solution de chlorure de sodium à 0,9%, entraînant une précipitation du médicament. L'aztréonam ou l'association pipéracilline/tazobactam dilués dans une solution de dextrose à 5% changent la couleur de la solution et sont considérés comme étant incompatibles avec la streptozocine.

Solutions reconstituées:

Reconstituer ZANOSAR avec 9,5mL de solution de dextrose pour injection USP, d'eau stérile pour injection USP ou de solution de chlorure de sodium pour injection USP. La solution obtenue, de couleur or pâle, renferme 100mg de streptozocine et 22mg d'acide citrique par mL. Lorsqu'on souhaite obtenir une solution de perfusion plus diluée, la dilution supplémentaire doit se faire avec un des solvants recommandés plus haut. Une fois reconstituée selon ces directives, le pH de la solution se situe entre 3,5 et 4,5.

Directives particulières:

Manipulation:

Les mesures de précaution suivantes sont recommandées pour la préparation et la manipulation des agents cytotoxiques comme ZANOSAR (streptozocine).

1. Les femmes enceintes faisant partie du personnel ne doivent pas manipuler ce médicament.
2. Le personnel doit avoir reçu une formation adéquate sur les techniques de reconstitution et de manipulation du médicament.
3. Le procédé doit être effectué sous une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de biosécurité de type II). La surface de travail doit être protégée avec du papier absorbant jetable doublé de plastique.
4. Le personnel doit porter des gants en polychlorure de vinyle (PVC), des lunettes de protection, une blouse et un masque jetables.
5. Tout le matériel servant à la reconstitution, à l'administration ou au nettoyage, dont les gants, doit être placé dans un sac à déchets biomédicaux à haut risque et détruit par incinération à haute température. Les résidus de streptozocine doivent être neutralisés par réaction avec l'acide hydrobromique dans l'acide acétique glacial ou par oxydation avec une solution de permanganate de potassium dans l'acide sulfurique.

FORMES POSOLOGIQUES DISPONIBLES

ZANOSAR (streptozocine) est conditionné en flacons contenant 1 g de produit sous forme de pain séché par lyophilisation, de couleur variant entre le blanc cassé et le jaune pâle.

PHARMACOLOGIE

Chez la souris, la demi-vie sérique de la streptozocine administrée par injection intraveineuse (200 mg/kg) est d'environ 5 minutes; après 2 heures, le médicament n'est plus détectable. La streptozocine a été détectable dans la fraction acido-soluble du foie pendant 20 h. De plus, on a observé que le nicotinamide administré avant le traitement n'a pas entravé de façon significative le captage du médicament par cet organe.

Injectée par voie intraveineuse au chien, la streptozocine disparaît très rapidement de la circulation sanguine. D'après les études effectuées avec perfusion intraveineuse, le taux estimé de dégradation, chez les chiens anesthésiés, est de 5 mg/min.

L'injection intramusculaire chez le chien a donné des taux sanguins maximaux après 5 à 10 minutes, le médicament ayant complètement disparu de la circulation sanguine après 2 heures. Ce médicament n'est pas du tout absorbé par le tube digestif du chien, peu importe la dose administrée.

La distribution tissulaire a été étudiée chez la souris, le rat, le chat, le singe et le chien. Chez toutes les espèces, le médicament était fortement concentré dans le foie et les reins. Chez le chien, il était encore retenu dans le foie plusieurs heures après avoir disparu de la circulation sanguine.

Il semble que moins de 10 % de la streptozocine ou de ses métabolites renfermant un groupe N-nitrosé soit excrété par le rein. Les méthodes utilisées n'ont pas permis d'évaluer l'excrétion biliaire.

TOXICOLOGIE

La toxicologie de ZANOSAR (streptozocine) chez les animaux de laboratoire reflète son utilité thérapeutique comme agent antinéoplasique. Des doses parentérales uniques et multiples administrées aux rongeurs, aux chiens et aux singes ont causé un état diabétogène semblable au diabète sucré hyperglycémique de l'humain. Cet effet a été obtenu avec des doses uniques de 25 à 35 mg/kg chez le rat, le chien et le singe et avec des doses multiples chez le rat de 15 mg/kg/jour pendant 31 jours, ou de 5 mg/kg par semaine pendant 2 ans.

Une hépatotoxicité et une néphrotoxicité sont apparues lors des études effectuées chez le chien et le singe, ainsi que des signes toxiques prévisibles tels que vomissements, perte de poids corporel, anorexie, tremblements musculaires, hypothermie et bradycardie lors des études de doses multiples administrées au chien.

ZANOSAR a un pouvoir mutagène *in vitro*, un pouvoir tumorigène lorsqu'il est administré par voie parentérale au rat (pancréas, reins et organes génitaux) et au hamster (foie) et un pouvoir carcinogène (poumon) chez la souris. L'administration topique de 10 mg/kg/semaine sur une période allant jusqu'à 2 ans, à des groupes de 10 rats mâles et 10 femelles, a causé 2 tumeurs cutanées bénignes.

Dans les études sur la reproduction, chez le rat, on a observé un effet défavorable sur la fertilité se manifestant par une perturbation des cycles œstraux, une baisse de la fertilité et une augmentation du taux de décès prénatal à la dose de 16 mg/kg/jour. Une dose d'au moins 4 mg/kg/jour prolonge la mise bas et la rend plus difficile; elle donne aussi un taux inférieur de survie postnatale. Ces mêmes effets ont été observés dans une étude péri-postnatale, effectuée la dernière semaine de gestation, avec les mêmes doses de médicament.

Des doses de 10 à 30 mg/kg/jour, administrées au rat durant l'organogenèse, ont causé une diminution du poids corporel fœtal ainsi que des anomalies. Toutefois, aucune des anomalies n'a été observée chez plus de 1 fœtus, quels que soient la dose ou l'intervalle de temps entre les doses.

L'administration parentérale de 5 à 20 mg/kg/jour chez le lapin, durant l'organogenèse, n'était ni fœtotoxique ni tératogène, mais il y a eu un plus grand nombre d'avortements ou de mises bas prématurées avec la dose de 20 mg/kg/jour.

Les études portant sur l'irritation, faites chez le lapin et le cobaye, ont révélé que ZANOSAR n'irrite pas les yeux et n'est pas une substance irritante primaire pour le derme.

RÉFÉRENCES CHOISIES

1. Bourke E, Delaney VB. Correction of streptozotocin (STZ) induced nephrogenic D.I. by indomethacin. *Kidney Int* 1987 Jan;31:191.
2. Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma. II Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern Med* 1973;79:108-18.
3. Chernicoff D, Bukowski RM, Groppe CW, Hewlett JS. Combination chemotherapy for islet cell carcinoma and metastatic carcinoid tumors with 5-fluorouracil and streptozotocin. *Cancer Treat Rep* 1979;63:795-796.
4. Feldman JM, Quickel KE Jr, Marecek RL, Lebovitz HE. Streptozotocin treatment of metastatic carcinoid tumors. *South Med J* 1972;65(11):1325-27.
5. Gefel A, Flatau E, Ayalon D, Papo J, Loewenthal M. Malignant metastatic insulinoma treated with streptozotocin. Report of a case and review literature. *Clin Endocrinol* 1975;4:461-8.
6. Herbai G, Lundin A. Treatment of malignant metastatic pancreatic insulinoma with streptozotocin. Review of 21 cases described in detail in the literature and report of complete remission of a new case. *Acta Med Scand* 1976;200:447-452.
7. Kessinger A, Foley JF, and Lemon HM. Use of DTIC in the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Treat Rep* 1977;61:101-102.
8. Moertel CG. Clinical management of advanced gastrointestinal cancer. *Cancer* 1975;36:675-82.
9. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1980;303:1189-1194.
10. Moertel CG, Reitemeier RJ, Schutte AJ, Hahn RG. Phase II study of streptozotocin (NSC-85998) in the treatment of advanced gastrointestinal cancer. *Cancer Chemother Rep* 1971;55:303-7.
11. Murray-Lyon IM, Cassar J, Coulson R, *et al.* Further studies in streptozotocin therapy for a multiple-hormone producing islet cell carcinoma. *Gut* 1971 Sep 12:717-720.
12. Schein PS, Loftus S. Streptozotocin: depression of mouse liver pyridine nucleotides. *Cancer RES* 1968;28:1501-6.
13. Schein PS, O'Connell MJ, Blom J, Hubbard S, Magrath IT, Bergevin P. Clinical antitumor activity and toxicity of streptozotocin (NSC - 85998). *Cancer* 1974;34:993-1000.
14. Solimando, DA, Drug Information Handbook for Oncology 5th Edition, Lexi-Comp,2005.
15. Stolinsky DC, Sadoff L, Braunwald J, Bateman JR. Streptozotocin in the treatment of cancer: Phase II study. *Cancer* 1972;30:61-7.
16. Weiss RB. Streptozocin: A review of its pharmacology, efficacy, and toxicity. *Cancer Treatment Reports* 1982;66:427-38.
17. White FR. Streptozotocin. *Cancer Chemother Rep* 1963;30:49-53.