



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número: DI-2024-4552-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 21 de Mayo de 2024

Referencia: 1-0047-2001-000665-23-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000665-23-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BIOPROFARMA BAGO SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 06/03/2024 16:15:25 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 2024-11583164.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ZANOSAR y nombre/s genérico/s ESTREPTOZOCINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma BIOPROFARMA BAGO SA.

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 02/10/2023 10:50:01, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 02/10/2023 10:50:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 02/10/2023 10:50:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 02/10/2023 10:50:01.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma BIOPROFARMA BAGO SA deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000665-23-1

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.05.21 21:46:32 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

**PROYECTO DE
RÓTULO DE ENVASE
PRIMARIO**

PROYECTO DE ETIQUETA

ZANOSAR®
ESTREPTOZOCINA 1 g
Polvo liofilizado para inyectable
IV

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Bioprofarma Bagó S.A.
Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina

Lote:
Vencimiento:

ANGIONO Melina Andrea Firmado digitalmente por ANGIONO Melina Andrea
Fecha: 2023.09.29 14:42:47 -03'00'

**PROYECTO DE
RÓTULO DE ENVASE
SECUNDARIO**

PROYECTO DE ESTUCHE

ZANOSAR®
ESTREPTOZOCINA 1 g
Polvo liofilizado para inyectable

Vía de administración: IV

Industria Francesa
Venta Bajo Receta Archivada

1 frasco ampolla.

Composición: Cada frasco ampolla contiene 1 g de estreptozocina.
Excipientes: Ácido cítrico anhidro, Hidróxido sódico para el ajuste del pH

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

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

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N.º:

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

Elaborado por AMATSIGROUP (AmatsiDBI), Chemin de Mazerolles 64320
Idron, Francia.

Acondicionado por VALDEPHARM, Parc Industriel d'Incarville, Parc de la
Fringale - CS 10606, Val de Reuil, 27106, Francia ó CENTRE SPÉCIALITÉS
PHARMACEUTIQUES (CSP) 76-78 Avenue Du Midi, Cournon D'auvergne,
63800, Francia.

Importado y comercializado por BIOPROFARMA BAGO S.A., Terrada 1270,
C1416ARD, CABA, Argentina.

Lote:
Vencimiento:

ANGIONO Melina Andrea

Firmado digitalmente por ANGI
Fecha: 2023.09.29 15:00:19 -03'00'



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Andrea

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZANOSAR®
ESTREPTOZOCINA 1 g
Polvo liofilizado para inyectable

Vía de administración: intravenosa

Industria Francesa
Venta bajo receta archivada

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

Contenido del prospecto

- 1. Qué es ZANOSAR® y para qué se utiliza?**
- 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ZANOSAR®?**
- 3. Cómo se debe administrar ZANOSAR®?**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Contenido del envase e información adicional**
- 6. Condiciones de conservación y almacenamiento de ZANOSAR®**

1. ¿Qué es ZANOSAR® y para qué se utiliza?

ZANOSAR® contiene el principio activo estreptozocina (un medicamento citostático), una droga que interfiere con el crecimiento y la propagación de las células cancerosas en el cuerpo.

Está especialmente indicado para el tratamiento de algunos tumores pancreáticos (tumores neuroendocrinos) en adultos.

Este medicamento, que se inyecta por vía intravenosa, puede combinarse con 5-fluorouracilo (5-FU).

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar ZANOSAR®?

No se le deba administrar nunca ZANOSAR®:

- Si es alérgico al principio activo (estreptozocina) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si padece insuficiencia renal grave (fallo en el funcionamiento del riñón).
- En combinación con ciertas vacunas (llamadas vacunas vivas o vivas atenuadas).
- En caso de lactancia.

Advertencias y precauciones

Debido a la toxicidad renal de este medicamento, deberá comunicarle al médico si padece problemas renales. Su función renal se supervisará con regularidad tomando muestras de sangre y orina antes, durante y después del tratamiento.

Este medicamento también presenta toxicidad para el hígado y la sangre. Se deben realizar periódicamente pruebas de la función hepática para detectar la presencia de hepatotoxicidad.

ZANOSAR® puede provocar náuseas y vómitos. Por tanto, su médico puede recetarle medicamentos para tratarlos.

Cuando se combina con otro medicamento perteneciente a la misma clase, se realizan más evaluaciones adecuadas.

El tratamiento se le administrará bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos citostáticos, y que decidirá cómo se llevará a cabo la evaluación de su tolerancia al tratamiento (pruebas analíticas, etc.).

Los hombres y las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante y después del tratamiento.

Supervisión durante el tratamiento

Este medicamento solo puede utilizarse **bajo una estricta supervisión médica**: se deberán realizar una exploración médica y análisis de sangre durante el tratamiento. En caso de duda, pida consejo a su médico o farmacéutico.

Niños y adolescentes

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

Administración de ZANOSAR® con otros medicamentos

Combinaciones contraindicadas

Este medicamento **NO DEBE UTILIZARSE** en las siguientes situaciones:

- En combinación o administración sucesiva con otras sustancias potencialmente tóxicas para el riñón (a menos que el médico le indique lo contrario).
- En combinación con ciertas vacunas (llamadas vacunas vivas o vivas atenuadas).

Combinaciones que requieren precaución

Advierta a su médico:

- Si está tomando un medicamento que reduzca o elimine las defensas del organismo (inmunosupresión).
- Si está tomando anticoagulantes orales (antagonista de la vitamina K).

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de usar el medicamento.

Métodos anticonceptivos para hombres y mujeres

Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. 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 debe utilizar este medicamento si está embarazada, planea concebir o no utiliza métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se ha determinado si este medicamento se transfiere a la leche materna. Como medida de precaución, deberá interrumpir la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

Se aconseja a los hombres tratados con **ZANOSAR®** que no intenten concebir hijos durante los 90 días posteriores al tratamiento y que soliciten asesoramiento sobre la conservación del esperma antes del mismo, ya que la estreptozocina puede alterar la fertilidad masculina.

Las mujeres deberán seguir usando anticonceptivos durante los 30 días posteriores al tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

ZANOSAR® puede provocar confusión, fatiga o depresión, por lo que no debe conducir ni utilizar maquinaria si experimenta alguno de estos efectos.

ZANOSAR® contiene sodio

Este medicamento contiene 30,1 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada frasco. Esto equivale al 1,5% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. ¿Cómo se debe administrar ZANOSAR®?

Este medicamento solo debe ser preparado y administrado por profesionales sanitarios.

Su médico determinará la dosis que debe recibir en función de su superficie corporal y estado general.

El tratamiento se inyectará mediante perfusión en una de sus venas (vía intravenosa). La perfusión tendrá una duración comprendida entre los 30 minutos y las 4 horas.

Generalmente se emplean dos pautas posológicas:

- Régimen de administración cada 6 semanas: 5 días consecutivos cada 6 semanas.
- Régimen de administración cada 3 semanas: 5 días consecutivos durante la primera semana y, posteriormente, una perfusión cada 3 semanas.

Si aparece toxicidad, puede que sea necesario ajustar la dosis o suspender el tratamiento.

ZANOSAR® puede provocar náuseas y vómitos. En tal caso, su médico puede recetarle medicamentos para tratarlos.

Si se le administrase más **ZANOSAR®** del que debe, se le aplicarán los cuidados adecuados.

Si tiene alguna otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, **ZANOSAR®**, puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

En ocasiones se ha tenido que suspender el tratamiento por la aparición de náuseas y vómitos graves. También se han descrito casos de diarrea.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

Insuficiencia renal (fallo en el funcionamiento del riñón) que puede ser grave. Su médico puede prescribirle análisis de sangre y orina antes, durante y en repetidas ocasiones después de finalizar el tratamiento.

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles)

- Toxicidad hematológica (toxicidad en sangre) que habitualmente implica una caída de los valores del hematocrito (el porcentaje en volumen de glóbulos rojos con relación al volumen de sangre total), de los glóbulos blancos y las plaquetas. También puede incrementar la sensibilidad a las infecciones.
- Anomalías en la tolerancia a la glucosa, normalmente de leves a moderadas y reversibles.
- Confusión, apatía, depresión.
- Diabetes insípida nefrogénica (incapacidad de los riñones para concentrar la orina).

- Hepatotoxicidad (toxicidad en el hígado): aumento de algunas enzimas hepáticas, nivel anormalmente bajo de albúmina en sangre (hipoalbuminemia).
- Reacciones en el lugar de la inyección: necrosis (destrucción) tisular cuando la sustancia pasa al exterior de la vena, sensación de quemazón que se extiende del lugar de la inyección al brazo.
- Fiebre.

5. Contenido del envase e información adicional

Composición

Cada frasco ampolla contiene 1 g de estreptozocina. Excipientes: Ácido cítrico anhidro, Hidróxido sódico para el ajuste del pH.

Presentaciones

Estuche conteniendo un frasco ampolla.

6. Condiciones de conservación y almacenamiento de ZANOSAR®

Antes de la apertura: 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 física y química en el uso de la solución reconstituida resultante durante 24 horas por debajo de 25°C.

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.

RECORDATORIO

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma Bagó S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también completar la ficha que se encuentra en la Página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ud. cuenta con el Programa de Soporte a Pacientes PRIORIDAR, de Bioprofarma Bagó.

El programa PRIORIDAR se desarrolló con el objetivo de brindarle apoyo a usted y su familia con la medicación prescrita por su médico. Un equipo de profesionales capacitados lo ayudará a obtener su tratamiento en el menor tiempo posible guiándolo con la documentación necesaria para hacer el trámite de acceso a la medicación. También lo acompañará durante su tratamiento respondiendo sus inquietudes y ayudándolo a renovar el trámite, para así evitar retrasos que puedan afectar la continuidad de su tratamiento.

Ayudarlo es nuestra prioridad, contáctenos a nuestra línea gratuita: 0800-220-7746, por WhatsApp al 11- 4528-9085 o por mail a prioridar@bioprofarma.com

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado por:

AMATSIGROUP (AmatsiDBI), Chemin de Mazerolles 64320 Idron, Francia.

Acondicionado por:

VALDEPHARM, Parc Industriel d'Incarville, Parc de la Fringale – CS 10606, Val de Reuil, 27106, Francia

ó

CENTRE SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES (CSP) 76-78 Avenue Du Midi, Cournon D'auvergne, 63800, Francia.

Importado y comercializado por:

BIOPROFARMA BAGO S.A., Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. N.º

BIOPROFARMA BAGO S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Código:

Fecha última revisión:

ANGIONO Melina Andrea Firmado digitalmente por ANGIONO Melina Andrea
Fecha: 2023.09.29 17:13:10 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

ZANOSAR®
ESTREPTOZOCINA 1 g
Polvo liofilizado para inyectable

Vía de administración: intravenosa

Industria Francesa
Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Estreptozocina	1,00 g
Ácido cítrico anhidro	219,9 mg
Hidróxido de sodio	para el ajuste del pH

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 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)

Farmacocinética

Tras la administración IV de estreptozocina 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 estreptozocina. No se encontraron evidencias de que la estreptozocina inhibiese las enzimas CYP450 *in vitro*.

POSOLÓGIA 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 (m²).

Se pueden emplear dos pautas posológicas diferentes:

Régimen de administración cada 6 semanas:

500 mg/m²/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/m²/día por vía IV durante 5 días consecutivos el ciclo 1, seguidos de 1000 mg/m² cada 3 semanas en los ciclos posteriores. Sin embargo, no se debe superar una dosis única de 1.500 mg/m² 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 estreptozocina.

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 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.

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 estreptozocina 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 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.

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 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 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.

Datos preclínicos de 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 estreptomycin. De acuerdo con su acción farmacológica, la estreptomycin es genotóxica. Por consiguiente, la estreptozocina puede suponer un peligro carcinogénico por exposición tópica si no se manipula correctamente.

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

Fertilidad, embarazo y lactanciaMétodos 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 estreptozocina 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 estreptozocina tuvo un efecto adverso sobre la fertilidad cuando se administró a ratas macho y hembra. 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.

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 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 MedRA	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 estreptozocina 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 estreptozocina, 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 estreptozocina, aunque las anormalidades 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.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado por:

AMATSIGROUP (AmatsiDBI), Chemin de Mazerolles 64320 Idron, Francia.

Acondicionado por:

VALDEPHARM, Parc Industriel d'Incarville, Parc de la Fringale - CS 10606, Val de Reuil, 27106, Francia

ó

CENTRE SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES (CSP) 76-78 Avenue Du Midi, Cournon D'auvergne, 63800, Francia.

Importado y comercializado por:

BIOPROFARMA BAGO S.A., Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. N.º

BIOPROFARMA BAGO S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Código:

Fecha última revisión:

ANGIONO Melina Andrea

Firmado digitalmente por ANGIONO Melina Andrea
Fecha: 2023.09.29 14:59:40 -03'00'

2 de julio de 2024

DISPOSICIÓN N° 4552

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60166

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000665-23-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
ESTREPTOZOCINA 1 g - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE	678468



**BARLARO Claudia
Alicia
CUIL 27142711139**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Buenos Aires, 2 DE JULIO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 4552

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 60166**

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: BIOPROFARMA BAGO S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7135

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ZANOSAR

Nombre Genérico (IFA/s): ESTREPTOZOCINA

Concentración: 1 g

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina**Productos Médicos**
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA**INAME**
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA**INAL**
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA**Sede Alsina**
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA**Sede Central**
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ESTREPTOZOCINA 1 g

Excipiente (s)
HIDROXIDO DE SODIO ajuste a pH 3,8 – 4,2
ACIDO CITRICO ANHIDRO 219,9 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPON ELASTOMERICO Y PRECINTO FLIP OFF

Contenido por envase primario: CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE 1 GR DE ESTREPTOZOCINA.

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO UN FRASCO AMPOLLA.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HORAS

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25º C

Otras condiciones de conservación: LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA DEBE DILUIRSE DE INMEDIATO. SE HA DEMOSTRADO LA ESTABILIDAD FÍSICA Y QUÍMICA EN EL USO DE LA SOLUCIÓN RESULTANTE DURANTE 24 HORAS POR DEBAJO DE 25ºC EN BOLSAS DE POLIETILENO DE TIPO ECOFLAC® CON UNA SOLUCIÓN INYECTABLE DE CLORURO SÓDICO 9 MG/ML (0,9 %).

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01AD04

Acción terapéutica: Agente alquilante antineoplásico. Nitrosoureas

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

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 - flourouracilo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
AMATSIGROUP (AMATSIDBI)	CHEMIN DE MAZEROLLES	IDRON	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
AMATSIGROUP (AMATSIDBI)	CHEMIN DE MAZEROLLES	IDRON	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CENTRE SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES (CSP)	76-78 AVENUE DU MIDI	COURNON D'AUVERGNE	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)
VALDEPHARM	PARC INDUSTRIEL D'INCARVILLE, PARC DE LA FRINGALE - CS 10606	VAL DE REUIL	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

d)Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOPROFARMA BAGO S.A.	11282/16 Y 8803/17	TERRADA 1270	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA) - FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000665-23-1



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090