



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 1963/

BUENOS AIRES, 28 ABR 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002715-09-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO LKM S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

KA

JUN



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 19631

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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

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 virtud de las facultades conferidas por los Decreto 1490/92 y 425/10.

Juan A



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 1963

Por ello;

EL INTERVENTOR 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 ZOLDRON y nombre/s genérico/s ACIDO ZOLEDRONICO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO LKM S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 1963

CERTIFICADO N° _____, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- 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 y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-002715-09-1

DISPOSICIÓN N°:

1963

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

1963

Nombre comercial: ZOLDRON

Nombre/s genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PCIA. DE BUENOS AIRES
(LABORATORIO QUALITY PHARMA S.A.) y GRAL. RODRÍGUEZ ESQ. ACONQUIJA,
ITUZAINGO, PCIA. DE BUENOS AIRES (INSTITUTO BIOLÓGICO
CONTEMPORÁNEO SA).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a
continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ZOLDRON.

Clasificación ATC: M05BA08.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCEMIA INDUCIDAS POR
NEOPLASIA.

FRASCO AMPOLLA:

Concentración/es: 4.000 mg de ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO).



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO) 4.000 mg.

Excipientes: CITRATO DE SODIO 24.000 mg, MANITOL 220.000 mg.

AMPOLLA SE SOLVENTE:

Excipientes: AGUA PARA INYECTABLE 5.00 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALLUMNIO Y TAPA FLIP OFF

Presentación: ENVASES CON 1, 4, 10 Y 20 FRASCOS AMPOLLA CON SUS CORREONDIENTES AMPOLLAS DE SOLVENTE, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 4, 10 Y 20 FRASCOS AMPOLLA CON SUS CORREONDIENTES AMPOLLAS DE SOLVENTE, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

1.963

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°

1963


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Zoldron

1963

PROYECTO DE PROSPECTO

ZOLDRON

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg

Inyectable liofilizado para infusión intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada Frasco -ampolla contiene:


Ácido zoledrónico monohidratado (equivalente a 4 mg de Ácido zoledrónico anhidro)	4,284 mg
Manitol	220,000 mg
Citrato de sodio	24,000 mg

Cada ampolla disolvente contiene:

Agua para inyectable	5,0 ml
----------------------	--------

Clasificación ATC: M05BA 08

ACCION TERAPÉUTICAS: Inhibidor de la resorción osteoclastica.


LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492


LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARM. YEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 8230



INDICACIONES: Tratamiento de la hipercalcemia inducidas por neoplasia.

Ácido Zoledrónico es un compuesto perteneciente a un grupo de sustancias llamadas bisfosfonatos. Se utiliza para tratar la metástasis ósea (diseminación del cáncer), para prevenir complicaciones óseas, p.ej. fracturas, y para disminuir la cantidad de calcio en la sangre en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor (HIT). El ácido zoledrónico actúa uniéndose a los huesos y reduciendo la velocidad del remodelamiento óseo. Se utiliza para reducir la cantidad de calcio en sangre en los casos en que es demasiado alto debido a la presencia de un tumor. Los tumores pueden acelerar el remodelamiento óseo normal de manera que la liberación de calcio desde el hueso esté aumentada.

1 9 6 3

Propiedades farmacocinéticas

Perfusiones únicas y múltiples durante 5 y 15 minutos de 2, 4, 8 y 16 mg de ácido zoledrónico en 64 pacientes con metástasis ósea dieron como resultado los datos farmacocinéticos siguientes, observándose que son independientes de la dosis. Después de iniciar la perfusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del fármaco aumentaron rápidamente, alcanzando el pico al final del periodo de perfusión, seguido de un rápido descenso hasta < 10% del pico después de 4 horas y < 1% del pico después de 24 horas, con un periodo subsiguiente prolongado de concentraciones muy bajas que no superan el 0,1% del pico antes de la segunda perfusión del fármaco el día 28.

El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina por un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con semividas de $t_{1/2\alpha}$ 0,24 y $t_{1/2\beta}$ 1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una semivida de eliminación terminal de $t_{1/2\gamma}$ 146 horas. Después de dosis múltiples del fármaco cada 28 días no hubo acumulación de éste en plasma. El ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que la restante se une principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente volviendo a la circulación sistémica y se elimina por vía renal. El aclaramiento corporal total es $5,04 \pm 2,5$ l/h, independiente de la dosis, y no está afectado por el sexo, edad, raza ni peso corporal. Incrementando el tiempo de perfusión de 5 a 15 minutos se produjo un descenso del 30% en la concentración de ácido zoledrónico al final de la perfusión, sin afectar al área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo.

La variabilidad entre pacientes de los parámetros farmacocinéticos para el ácido zoledrónico fue elevada, tal como se ha visto con otros bisfosfonatos.

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELISA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.077.492

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARM. WEGIERSKI ZIGMUND
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MN 8230



1963

No se dispone de datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia ni en pacientes con insuficiencia hepática. El ácido zoledrónico no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450 *in vitro*, no acusa biotransformación, y en estudios con animales, < 3% de la dosis administrada se recuperó en heces, lo cual indica que la función hepática no desempeña una función importante en la farmacocinética del ácido zoledrónico.

El aclaramiento renal del ácido zoledrónico se correlacionó significativamente de forma positiva con el aclaramiento de creatinina, representando el aclaramiento renal el $75 \pm 33\%$ del aclaramiento de creatinina, que mostró una media de 84 ± 29 ml/min (rango de 22 a 143 ml/min) en los 64 pacientes con cáncer estudiados. El análisis de la población mostró que para un paciente con un aclaramiento de creatinina de 20 ml/min (insuficiencia renal grave), o 50 ml/min (insuficiencia moderada), el correspondiente aclaramiento esperado de ácido zoledrónico sería de 37% ó 72% respectivamente, del de un paciente con un aclaramiento de creatinina de 84 ml/min. Sólo se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). El ácido zoledrónico carece de afinidad por los componentes celulares de la sangre; su unión a proteínas plasmáticas es baja (aproximadamente 56%) e independiente de la concentración de ácido zoledrónico.

POSOLOGÍA:

La dosis usual administrada es de 4 mg. Si sufre un problema de riñón, su médico le dará una dosis más baja en función de la gravedad de su problema de riñón.

Cómo se administra:

Se administra como una perfusión en vena que debe durar 15 minutos como mínimo y que debe administrarse como una solución intravenosa única en una vía de perfusión distinta. Además, los pacientes que no sufran hipercalcemia también recibirán dosis suplementarias de calcio y vitamina D cada día.

Su médico determinará cuándo se le administrará Zoldron

Si está siendo tratado de metástasis ósea, se le administrará una perfusión de Zoldron cada tres o cuatro semanas.

Su médico decidirá con qué frecuencia debe recibir las perfusiones.

Si está siendo tratado de HIT, normalmente sólo se le administrará una perfusión de Zoldron.

Si ha recibido dosis superiores a las recomendadas debe ser controlado estrechamente por su médico. Esto se debe a que puede desarrollar alteraciones de los electrolitos séricos (p.ej. valores anormales de calcio, fósforo y magnesio en sangre) y/o cambios en la función del riñón, incluyendo insuficiencia renal grave.



Si el nivel de calcio llega a ser demasiado bajo, puede ser necesario que le administren un suplemento de calcio mediante perfusión

963

Adultos y personas de edad avanzada

La dosis recomendada en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea es de 4 mg de ácido zoledrónico. El concentrado debe ser diluido con 100 ml de cloruro sódico al 0,9% p/V estéril o solución de glucosa al 5% p/V y administrado como perfusión intravenosa durante 15 minutos como mínimo cada 3 ó 4 semanas.

Deberá administrarse a los pacientes diariamente un suplemento oral de calcio de 500 mg y 400 UI de vitamina D.

Tratamiento de la HIT

Adultos y personas de edad avanzada

La dosis recomendada en hipercalcemia (concentración corregida de calcio sérico respecto a la albúmina $\geq 12,0$ mg/dl ó $3,0$ mmol/l) es de 4 mg de ácido zoledrónico. El concentrado debe ser diluido con 100 ml de cloruro sódico al 0,9% p/V estéril o solución de glucosa al 5% p/V, y administrado como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo. Los pacientes deben mantenerse bien hidratados antes y después de la administración de Zoldron .

HIT:

Deberá considerarse solamente el tratamiento con Zoldron en los pacientes con HIT que también sufran insuficiencia renal grave tras la evaluación de los riesgos y los beneficios del tratamiento. En los ensayos clínicos, se excluyeron a los pacientes con creatinina sérica > 400 $\mu\text{mol/l}$ ó $> 4,5$ mg/dl. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica < 400 $\mu\text{mol/l}$ ó $< 4,5$ mg/dl .


Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea:


Cuando se inicia el tratamiento con Zoldron en pacientes con mieloma múltiple o con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se deberá determinar la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina (CrCl). El CrCl se calcula a partir de la creatinina sérica utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault. No se recomienda Zoldron en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida para esta población como CrCl < 30 ml/min, antes del inicio del tratamiento. En los

ensayos clínicos con Zoldron , se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 265 $\mu\text{mol/l}$ ó > 3,0 mg/dl.



19631


LABORATORIO I. K. M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492


LABORATORIO I. K. M. S.A. 5
FARM. VERNERSE ZIGMUND
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MN 8230



En pacientes con metástasis óseas que presentaban insuficiencia renal de leve a moderada, definida para esta población como CrCl 30-60 ml/min, antes del inicio de tratamiento se recomienda la siguiente dosis de Zoldron :

31

Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	Dosis recomendada de Zoldron *
> 60	4,0 mg
50-60	3,5 mg*
40-49	3,3 mg*
30-39	3,0 mg*

*Las dosis se han calculado asumiendo un AUC objetivo de 0,86 (mg·hr/l) (CrCl = 75 ml/min). Se espera que en los pacientes con insuficiencia renal las dosis reducidas alcancen la misma AUC que la observada en los pacientes con aclaramiento de creatinina de 75 ml/min.

Una vez iniciado el tratamiento deberá medirse la creatinina sérica antes de cada dosis de Zoldron y el tratamiento deberá interrumpirse si se ha deteriorado la función renal. En los ensayos clínicos, el deterioro renal se definió como se indica a continuación:

- Para pacientes con creatinina sérica basal normal (< 1,4 mg/dl ó < 124 µmol/l), un aumento de 0,5 mg/dl ó 44 µmol/l;
- Para pacientes con creatinina basal anormal (> 1,4 mg/dl, ó > 124 µmol/l), un aumento de 1,0 mg/dl ó 88 µmol/l.

En los ensayos clínicos, el tratamiento con Zoldron se reanudó únicamente cuando el nivel de creatinina volvió a hallarse dentro de un 10% del valor basal (ver sección 4.4). El tratamiento con Zoldron deberá reanudarse a la misma dosis que tenía antes de la interrupción del tratamiento.

Instrucciones para preparar dosis reducidas de Zoldron

Retirar un volumen apropiado del concentrado necesario, como se indica a continuación:

- 4,4 ml para una dosis de 3,5 mg
- 4,1 ml para una dosis de 3,3 mg
- 3,8 ml para una dosis de 3,0 mg

La cantidad de concentrado retirada debe diluirse posteriormente en 100 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9% p/V o en solución de glucosa al 5% p/V.

La dosis deberá administrarse como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo.

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARM. VECHEWSKI ZIGMUND
CO-DIRECTOR TECNICO
MN 4230



No se ha estudiado el uso de Zoldron en pacientes pediátricos. No deberá utilizarse Zoldron en esta población de pacientes hasta que no se disponga de más datos.

Contraindicaciones

Zoldron polvo para solución para perfusión está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia y en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa al ácido zoledrónico, otros bisfosfonatos o a alguno de los excipientes de la formulación de Zoldron .

Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Los pacientes deben ser evaluados antes de la administración de Zoldron para asegurar que están adecuadamente hidratados.

Debe evitarse la sobrehidratación en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

Los parámetros metabólicos habituales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio, deben ser cuidadosamente vigilados después de iniciar la terapia con Zoldron . Puede ser necesario un tratamiento adicional a corto plazo si se produce hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia. Los pacientes con hipercalcemia no tratada, presentan generalmente algún grado de alteración de la función renal, por lo tanto, deberá considerarse la monitorización cuidadosa de la función renal.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zoldron en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

Deberá evaluarse apropiadamente a los pacientes con HIT y evidencia de deterioro de la función renal, teniendo en consideración si el beneficio potencial del tratamiento con Zoldron supera el posible riesgo.

La decisión de tratar a pacientes con metástasis óseas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto deberá tener en consideración que el inicio del efecto del tratamiento es de 2-3 meses.

Al igual que sucede con otros bisfosfonatos, Zoldron se ha asociado con descripciones de disfunción renal. Los factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro de la función renal incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de Zoldron y otros bisfosfonatos y también el uso de otros fármacos nefrotóxicos. A pesar de que el riesgo se reduce con una dosis de Zoldron 4 mg administrada durante 15 minutos, puede presentarse todavía

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARM. VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MN #230

deterioro de la función renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal con progresión a insuficiencia renal y diálisis después de la administración de la dosis inicial o de una dosis única de Zoldron .



963

En algunos pacientes con administración crónica de Zoldron a las dosis recomendadas para prevención de eventos relacionados con el esqueleto también se presentan aumentos de creatinina sérica, aunque con menor frecuencia. Antes de cada dosis de Zoldron deberán valorarse los niveles de creatinina sérica de los pacientes. Al inicio del tratamiento de pacientes con metástasis óseas con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis más bajas de Zoldron . En pacientes que muestren evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, deberá interrumpirse la administración de Zoldron . Solamente deberá reanudarse el tratamiento con Zoldron cuando la creatinina sérica vuelva a hallarse dentro de un 10% del valor basal.

En vista del impacto potencial de los bisfosfonatos incluyendo Zoldron sobre la función renal, la ausencia de datos clínicos de seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave (definida en los ensayos clínicos como creatinina sérica $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ para pacientes con HIT y $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ para pacientes con cáncer y metástasis óseas, respectivamente) a nivel basal y los limitados datos de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal grave a nivel basal (aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$), no se recomienda el uso de Zoldron en pacientes con insuficiencia renal grave.

Dado que sólo se dispone de datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave, no pueden darse recomendaciones específicas para esta población de pacientes.

Osteonecrosis de mandíbula

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula predominantemente en pacientes con cáncer, tratados con bisfosfonatos, incluyendo Zoldron . Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos descritos se han asociado con procesos dentales, tales como una extracción dental. Muchos mostraron signos de infección local incluyendo osteomieltis.

En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitante (p.ej. cáncer, quimioterapia, corticosteroides, una higiene oral pobre), deberá considerarse un examen dental con una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos.

Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que

desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia con bisfosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en pacientes que precisen procesos dentales.



1963

La valoración clínica del médico, debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio-riesgo).

Dolor musculoesquelético

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular grave y ocasionalmente incapacitante, en pacientes que toman bisfosfonatos. Sin embargo, estos informes han sido infrecuentes. Esta categoría de fármacos incluye Zoldron (ácido zoledrónico). El tiempo hasta la aparición de los síntomas varió desde un día hasta varios meses tras el inicio del tratamiento. La mayor parte de los pacientes mejoró al suspender el tratamiento. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al administrar otra vez el mismo fármaco u otro bisfosfonato.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

En ensayos clínicos, Zoldron se ha administrado simultáneamente con agentes anticancerosos, diuréticos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes. *In vitro*, el ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450, aunque no se han realizado ensayos clínicos estrictos de Interacciones. Se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglucósidos, dado que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante períodos más largos de los necesarios. Se recomienda precaución cuando se utilice Zoldron junto con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. También debe prestarse atención a la posibilidad de que se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento.

En los pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de disfunción renal puede verse aumentado cuando se utilicen bisfosfonatos por vía intravenosa en combinación con talidomida.

Embarazo y lactancia

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°:18.097.492


LABORATORIO L.K.M. S.A
FARM. VEGHERS, ZIGMUND
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MN 8230



963

No existen datos suficientes sobre la utilización de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Estudios de reproducción en animales con ácido zoledrónico han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Zoldron no debe utilizarse durante el embarazo.

Se desconoce si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. Zoldron está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas para Zoldron 4 mg está basada principalmente en la recogida de datos de tratamiento crónico. Las reacciones adversas con Zoldron son similares a las observadas con otros bisfosfonatos y puede esperarse que tengan lugar en aproximadamente un tercio de los pacientes. La administración intravenosa se ha asociado comúnmente con un síndrome similar a la gripe en aproximadamente el 9% de los pacientes, incluyendo dolor óseo (9,1%), fiebre (7,2%), fatiga (4,1%) y escalofríos (2,9%). Ocasionalmente se han descrito casos de artralgia y mialgia en aproximadamente el 3%. No se dispone de información sobre la reversibilidad de estas reacciones adversas.

Con frecuencia, la reducción de la excreción renal de calcio se acompaña de un descenso de las concentraciones séricas de fosfato (en aproximadamente el 20% de los pacientes), el cual es asintomático y no requiere tratamiento. El calcio sérico puede descender hasta concentraciones hipocalcémicas asintomáticas en aproximadamente el 3% de los pacientes.

Se han descrito reacciones gastrointestinales, como náuseas (5,8%) y vómitos (2,6%), después de la perfusión intravenosa de Zoldron. Ocasionalmente también se han observado reacciones locales en el punto de perfusión, como enrojecimiento o tumefacción y/o dolor en menos del 1% de los pacientes.

En el 1,5% de los pacientes tratados con Zoldron 4 mg se ha descrito anorexia.

Se han observado pocos casos de erupción o prurito (inferior al 1%).

Al igual que con otros bisfosfonatos, se han descrito casos de conjuntivitis en aproximadamente el 1% de los pacientes.

Ha habido algunos casos de disfunción renal, (2,3%) a pesar de que la etiología parece ser en muchos casos multifactorial.

En base a un análisis conjunto de estudios controlados con placebo, se describió anemia grave (Hb < 8,0 g/dl) en el 5,2% de los pacientes que recibieron Zoldron, frente al 4,2% de los pacientes con placebo.



Las siguientes reacciones adversas del fármaco (Tabla 1) se han recopilado de los ensayos clínicos principalmente tras el tratamiento crónico con ácido zoledrónico:

8 6 31

Las reacciones adversas están ordenadas de mayor a menor frecuencia, utilizando la siguiente estimación: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo notificaciones aisladas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuente:	Anemia
Poco frecuente:	Trombocitopenia, leucopenia
Rara:	Panцитopenia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente:	Cefalea
Poco frecuente:	Vértigo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia, hiperestesia, temblor
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuente:	Ansiedad, alteraciones de sueño
Rara:	Confusión
Trastornos oculares	
Frecuente:	Conjuntivitis
Poco frecuente:	Visión borrosa
Muy rara:	Uveítis, episcleritis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente:	Náuseas, vómitos, anorexia
Poco frecuente:	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia estomatitis, sequedad de boca
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuente:	Disnea, tos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuente:	Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos	
Frecuente:	Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado
Poco frecuente:	Calambres musculares
Trastornos cardiovasculares	
Poco frecuente:	Hipertensión, hipotensión
Rara:	Bradicardia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuente:	Insuficiencia renal
Poco frecuente:	Fallo renal agudo, hematuria, proteinuria
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuente:	Reacción de hipersensibilidad
Rara:	Edema angioneurotico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuente:	Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y sofocos)
Poco frecuente:	Astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor,



	Irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso
Exploraciones complementarias	
Muy frecuente:	Hipofosfatemia
Frecuente:	Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia
Poco frecuente:	Hipomagnesemia, hipopotasemia
Rara:	Hiperpotasemia, hipernatremia

9 6 31

Incompatibilidades

Para evitar incompatibilidades potenciales, la solución reconstituida de Zoldron se diluye con una solución de cloruro sódico al 0,9% p/V o una solución de glucosa al 5% p/V.

La solución de Zoldron reconstituida no debe mezclarse con otras soluciones para perfusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de Ringer lactato, debiendo administrarse como una solución intravenosa única en una vía de perfusión distinta.

Los estudios realizados con frascos de vidrio y con diferentes tipos de bolsas para perfusión y líneas de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno (previamente llenadas con cloruro sódico al 0,9% p/V o solución de glucosa al 5% p/V) no revelaron incompatibilidad con Zoldron.

Sobredosis

La experiencia clínica sobre la sobredosis con Zoldron es limitada. Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas deben someterse a una monitorización estrecha, dado que se han observado alteración de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). Si se produce una hipocalcemia, debe administrarse perfusiones de gluconato cálcico, según criterio clínico.

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

Atención especializada para niños:

Hospital de Niños Dr Ricardo Gutiérrez, Sánchez de Bustamante 1399 Capital Federal

(011)-4-962-2247 ó (011)-4-962-6666

Atención especializada para adultos:

Hospital Fernández, Cerviño 3356 Capital Federal (011)-4-801-5555

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.401

LABORATORIO L.K.M. S.A. 12
FARM. VEGIEREK SZIGMUND
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MN 8230



Hospital Posadas: (011)4-654-6648/658-7777

1963

ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. Hecha la mezcla, adminístrese de inmediato, si no es así, el tiempo transcurrido entre la reconstitución, dilución y conservación en refrigeración a 2-8°C y la administración completa no debe exceder de 24 horas.

Presentaciones:

Envase con 1 frasco ampolla con liofilizado y 1 ampolla con solvente, 4 frasco ampollas con liofilizado y 4 ampollas con solvente, y para uso hospitalario exclusivo :10 frasco ampollas con liofilizado y 10 ampollas con solvente, y 20 frasco ampollas con liofilizado y 20 ampollas con solvente.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE AL MEDICO

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:.....**

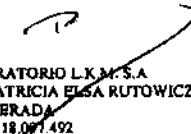
Lote Nro.:

Vencimiento:

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2436 (1428) CABA
Dirección Técnica: Dr. Marlo Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en: Villegas 1320/1510

Fecha de última revisión"...../...../....."


LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.067.492


LABORATORIO LKM S.A. 13
FARM. WIEŚLUJ ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MN 8230



**PROYECTO DE ROTULO
ZOLDRON
AMPOLLA DISOLVENTE
AGUA DESTILADA APIROGENA**

963

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lote:.....

Vencimiento:.....

Cada ampolla disolvente contiene:

Agua para inyectable	5,0 ml
----------------------	--------

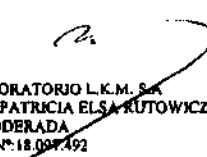
Contenido: ampolla x 5 ml.


ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

<p>LABORATORIO LKM S.A. Artilleros 2436 (1428) CABA Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico</p>

Elaborado en: Villegas 1320/1510


LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N° 18.097.492


LABORATORIO L.K.M. S.A. 14
FARM. WOJCIECH ZIOMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MN 8230



PROYECTO DE ROTULO

ZOLDRON
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg

7963

Inyectable liofilizado para infusión intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada Frasco -ampolla contiene:

Ácido zoledrónico monohidratado (equivalente a 4 mg de Ácido zoledrónico anhidro)	4,264 mg
Manitol	220,000 mg
Citrato de sodio	24,000 mg

Contenido: 1 frasco ampolla con liofilizado

Posología: Ver prospecto adjunto.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. Hecha la mezcla, adminístrese de inmediato, si no es así, el tiempo transcurrido entre la reconstitución, dilución y conservación en refrigeración a 2-8°C y la administración completa no debe exceder de 24 horas.

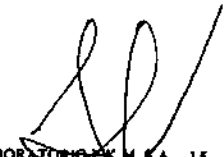
**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

CERTIFICADO N°:.....

LABORATORIO LKM S.A. Artilleros 2436 (1428) CABA Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico
--

Elaborado en : Villegas 1320/1510


LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492


LABORATORIO L.K.M. S.A. 15
FARM VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MN 8230



1963

PROYECTO DE ESTUCHE

ZOLDRON
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg

Inyectable liofilizado para infusión intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada Frasco -ampolla contiene:

Ácido zoledrónico monohidratado (equivalente a 4 mg de Ácido zoledrónico anhidro)	4,264 mg
Manitol	220,000 mg
Citrato de sodio	24,000 mg

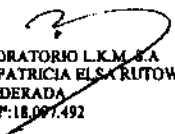
Cada ampolla disolvente contiene:

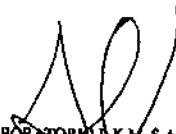
Agua para inyectable	5,0 ml
----------------------	--------

Contenido: 1 frasco ampolla con liofilizado y 1 ampolla con solvente.

Posología: Ver prospecto adjunto.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. Hecha la mezcla, adminístrese de inmediato, si no es así, el tiempo transcurrido entre la reconstitución, dilución y conservación en refrigeración a 2-8°C y la administración completa no debe exceder de 24 horas.


LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA EL SA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492


LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARM. VEG. E. S. ZIMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MN 8230

16



1963

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2436 (1428) CABA

Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en : Villegas 1320/1510

Nota : igual texto para los envases conteniendo 4 frasco ampollas con liofilizado y 4 ampollas con solvente, y para uso hospitalario exclusivo :10 frasco ampollas con liofilizado y 10 ampollas con solvente, y 20 frasco ampollas con liofilizado y 20 ampollas con solvente.

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492


LABORATORIO L.K.M. S.A. 17
FARM. VEIGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MN 8230

EXPEDIENTE :

1-0047-0000-002715-09-1

ENCUADRE

1.2.1.a

LABORATORIO:

LABORATORIO LKM S.A.

PRODUCTO:

ZOLDRON

Acreditación de la Representación Legal

No corresponde.

Acreditación de Personería

Se acredita con la documentación conservada en los legajos de esta Dependencia Legal.

Documentación probatoria del consumo del Producto similar en el mercado interno de un País que integra la nómina del Anexo I del Decreto 150/92, según RC 748/92 (MSAS) y 988/92 (MEyOSP)(Evidencia de Comercialización).

El similar inscripto en el R.F.M., aprobado por el INAME, luce a fs. 45.

Encuadre del trámite

Artículo 3º del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93).

Intervención de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos.

Tomó la intervención de su competencia.

Intervención del I.N.A.M.E.

Tomó la intervención de su competencia.

Intervención del Departamento de Registro:

Tomó la intervención de su competencia.

En caso de intervención de terceros, Nota o contrato.

Los contratos de elaboración suscriptos entre la recurrente y los Laboratorios Quality Pharma SA e Instituto Biológico Contemporáneo SA, lucen a fs. 24/32 y 204/213 respectivamente.

En virtud de lo expuesto, y encontrándose cumplidos los recaudos exigidos por el Artículo 3ro. del Decreto 150/92, esta Dirección de Asuntos Jurídicos no formula objeciones de orden legal y/o formal respecto de lo actuado, por lo que eleva los obrados con el visado del proyecto de disposición adjunto, como constancia de su intervención.


Dra. NORA ADELA DONATO
DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS

Firma y Sello

DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS

Buenos Aires, 22 de marzo de 2010

DICTAMEN : 853/10



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-002715-09-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1963 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO LKM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ZOLDRON

Nombre/s genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PCIA. DE BUENOS AIRES (LABORATORIO QUALITY PHARMA S.A.) y GRAL. RODRÍGUEZ ESQ. ACONQUIJA, ITUZAINGO, PCIA. DE BUENOS AIRES (INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO SA).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ZOLDRON.

Clasificación ATC: M05BA08.



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCEMIA INDUCIDAS POR
NEOPLASIA.

FRASCO AMPOLLA:

Concentración/es: 4.000 mg de ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO) 4.000 mg.

Excipientes: CITRATO DE SODIO 24.000 mg, MANITOL 220.000 mg.

AMPOLLA SE SOLVENTE:

Excipientes: AGUA PARA INYECTABLE 5.00 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON
DE GOMA PRECINTO DE ALLUMNIO Y TAPA FLIP OFF

Presentación: ENVASES CON 1, 4, 10 Y 20 FRASCOS AMPOLLA CON SUS
CORREONDIENTES AMPOLLAS DE SOLVENTE, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE
USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 4, 10 Y 20 FRASCOS AMPOLLA CON
SUS CORREONDIENTES AMPOLLAS DE SOLVENTE, SIENDO LAS ULTIMAS DOS
DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

F 55531

Se extiende a LABORATORIO LKM S.A. el Certificado N° _____, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **28 ABR 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1963


**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**