



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

DISPOSICIÓN Nº **7623**

BUENOS AIRES, **01 DIC 2010**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000137-09-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS IMA S.A.I.C. 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.

5. Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

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



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

DISPOSICIÓN Nº 7623

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 el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN Nº 7623

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 ACIDO ZOLEDRONICO IMA 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 Nº 1.2.1 , por LABORATORIOS IMA S.A.I.C., 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 CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

v



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

DISPOSICIÓN N° **7 6 2 3**

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. Inscribáse 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°:1-0047-0000-000137-09-0

DISPOSICIÓN N°: **7 6 2 3**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

7 6 2 3

Nombre comercial: ACIDO ZOLEDRONICO IMA.

Nombre/s genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: PALPA 2870, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS
AIRES.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: ACIDO ZOLEDRONICO IMA .

Clasificación ATC: M05 BA .

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCEMIA DE
NEOPLASIA MALIGNA (hnm). PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES OSEAS
TALES COMO FRACTURAS PATOLOGICAS, COMPRESIÓN MEDULAR,
IRRITACIÓN O CIRUGIA DEL HUESO , O DE LA HIPERCALCEMIA INDUCIDA
POR TUMOR, EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MALIGNAS AVANZADAS QUE
AFECTAN AL HUESO.



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

7 6 2 3

Concentración/es: 4.000 MG / 5 ML de ACIDO ZOLEDRONICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO 4.000 MG / 5 ML.

Excipientes: CITRATO DE SODIO 24.000 MG / 5 ML, AGUA PARA INYECCION

C.S.P. 5.000 ML, MANITOL 220.00 MG / 5 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: 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: POR 1, 25 y 50 FRASCOS AMPOLLAS (LAS DOS ÚLTIMAS DE
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 1, 25 y 50 FRASCOS AMPOLLAS (LAS
DOS ÚLTIMAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: T. AMBIENTE; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

7 6 2 3

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

7 6 2 3

**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

8- PROYECTO DE PROSPECTO 706 2 3

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO IMA
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg/5 mL
SOLUCION CONCENTRADA PARA PERFUSION



7

Industria Argentina	Venta Bajo Receta Archivada
Fórmula cualicuantitativa: Cada frasco ampolla de 4 mg/5 mL contiene:	
Ácido Zoledrónico Monohidrato (equivalente a 4mg de Ácido Zoledrónico)	4,264 mg
Citrato de sodio	24,000 mg
Manitol	220,000 mg
Agua para inyectables c.s.p.	5,000 mL

Denominación genérica: Ácido Zoledrónico - Bifosfonato - M05BA.

Indicaciones: Tratamiento de la hipercalcemia de neoplasia maligna (HNM).
Prevención de complicaciones óseas tales como fracturas patológicas, compresión medular, irritación o cirugía del hueso, o de la hipercalcemia inducida por tumor, en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso.

Farmacocinética: Perfusiones únicas y múltiples durante 5 y 15 minutos de 2, 4, 8 y 16 mg de ácido Zoledrónico en pacientes con metástasis ósea dieron los siguientes datos independientemente de la dosis administrada. Iniciada la perfusión con Ácido Zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del fármaco alcanzaron el pico al final del periodo de perfusión, seguido de un rápido descenso después de 4 horas, con un periodo prolongado subsiguiente de concentraciones muy bajas antes de la segunda perfusión del fármaco a los 28 días. El Ácido Zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina en forma bifásica rápida de la circulación sistémica, seguida por una fase de eliminación prolongada con una semivida de eliminación terminal. Administradas dosis múltiples cada 28 días no hubo acumulación del fármaco en plasma. El Ácido Zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal, en el transcurso de las primeras 24 horas, se recupera en la orina el $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada, mientras que la dosis restante se une principalmente al tejido óseo; del tejido óseo se libera muy lentamente volviendo a la circulación sistémica y eliminándose finalmente por vía renal. El clearance total es $5,04 \pm 2,5$ l/h, independiente de la dosis, y no se relaciona con la edad, sexo, raza o 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. No se dispone de datos farmacocinéticos del Ácido Zoledrónico en pacientes con hipercalcemia ni en pacientes con insuficiencia hepática. El Ácido Zoledrónico in vitro no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450, no acusa biotransformación, y en animales, menos del 3% de la dosis se recuperó en heces, esto indicaría que la función hepática no cumple una función importante en la farmacocinética del fármaco. El clearance renal del Ácido Zoledrónico se correlacionó de forma positiva con el clearance de creatinina, representando el clearance renal el $75 \pm 33\%$ del clearance de creatinina, que mostró una media de 84 ± 29 mL/min. (rango de 22 a 143 mL/min.) en los pacientes con cáncer estudiados. Para un paciente con un clearance de creatinina de 20 mL/min. (insuficiencia renal grave), o 50 mL/min. (insuficiencia moderada), el correspondiente clearance esperado de ácido Zoledrónico sería de 37% ó 72% respectivamente. El Ácido Zoledrónico carece de afinidad por los componentes celulares de la sangre; su unión a proteínas plasmáticas es baja e independiente de la concentración del fármaco.


LABORATORIO IMA S.A.T.C.
ALEJANDRA FERNANDES
DIRECTORA TECNICA

Farmacodinamia: El Ácido Zoledrónico pertenece a la clase de los bifosfonatos, actuando principalmente en los huesos, inhibe la resorción ósea osteoclástica; la acción ósea selectiva de los bifosfonatos se debe a su afinidad por el hueso mineralizado, el mecanismo molecular preciso que da lugar a la inhibición de la actividad osteoclástica aún no se ha determinado. El Ácido Zoledrónico también posee propiedades antitumorales que pueden contribuir en el tratamiento de la metástasis ósea. En ensayos preclínicos las siguientes propiedades han sido demostradas:

In vivo: Inhibe la resorción ósea osteoclástica, lo cual altera el microentorno de la médula ósea haciéndolo menos favorable al crecimiento de la célula tumoral, tiene actividad analgésica y antiangiogénica.

In vitro: Inhibe la proliferación osteoblástica, presenta actividad citostática directa y pro-apoptótica sobre células tumorales, con otros fármacos anticancerígenos tiene efecto citostático sinérgico, presenta actividad antiadhesiva e invasiva.

Prevención en los casos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea: El Ácido Zoledrónico administrado a pacientes con cáncer de próstata disminuyó los efectos relacionados con el esqueleto, los pacientes que recibieron Ácido Zoledrónico registraron un menor incremento del dolor, alcanzando diferencias significativas entre los 3 a 24 meses. Un menor número de pacientes tratados sufrió fracturas patológicas. Los efectos del tratamiento fueron menos pronunciados en pacientes con lesiones blásticas. En pacientes con tumores sólidos diferentes del cáncer de mama y de próstata, el Ácido Zoledrónico redujo significativamente la proporción de pacientes con efectos relacionados con el esqueleto y redujo la tasa de morbilidad esquelética. La puntuación en la escala de dolor obtenida en pacientes tratados con Ácido Zoledrónico fue consistentemente inferior a la basal y la reducción de dolor se acompañó de una tendencia decreciente en las puntuaciones obtenidas en la escala de uso de analgésicos.

Ensayos clínicos en hipercalcemia inducida por tumor (HIT) demostraron que el Ácido Zoledrónico se caracteriza por disminuir el calcio sérico y la excreción urinaria del calcio.

Contraindicaciones: Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de su formulación. El Ácido Zoledrónico concentrado está contraindicado en el embarazo, en mujeres en periodo de lactancia, se debe considerar la posibilidad que pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a otros bifosfonatos sean sensibles al Ácido Zoledrónico.

Advertencias: Generales: Debe evaluarse la adecuada hidratación de los pacientes antes de la administración de Ácido Zoledrónico. En pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca debe evitarse la sobrehidratación.

Luego de iniciado el tratamiento con Ácido Zoledrónico deben ser cuidadosamente evaluados los parámetros metabólicos habituales relacionados con hipercalcemia, y las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio; para el caso de presentarse cuadros de hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia puede resultar necesaria la aplicación de un tratamiento adicional a corto plazo según criterio médico. Los pacientes con hipercalcemia no tratada generalmente presentan algún grado de alteración en la función renal, debido a esto, se deberá considerar el seguimiento de la función renal.

Dolor músculo esquelético: Se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular grave y ocasionalmente incapacitante, en pacientes tratados con bifosfonatos, el periodo hasta la aparición de los síntomas varió desde un día hasta varios meses posteriores al inicio del tratamiento, presentándose mejoras al suspender el tratamiento, en ocasiones se observó recurrencia de los síntomas al administrarse nuevamente el mismo u otro Bifosfonato.

Insuficiencia hepática: No se dispone de datos clínicos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo cual no pueden darse recomendaciones



específicas para esta población de pacientes quedando a criterio médico evaluar si el beneficio potencial del tratamiento con Ácido Zoledrónico supera el posible riesgo. Insuficiencia renal: Deberán evaluarse apropiadamente los pacientes con HIT y evidente deterioro de la función renal, evaluando si el beneficio potencial del tratamiento con Ácido Zoledrónico supera el posible riesgo. La decisión de tratar a pacientes con metástasis óseas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto deberá considerar que los efectos del tratamiento son a partir de los 2 a 3 meses de iniciado.

Ácido Zoledrónico, al igual que otros bifosfonatos, 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 tratamiento con Ácido Zoledrónico y otros bifosfonatos como así también el uso de otros fármacos nefrotóxicos. A pesar de que con una dosis de Ácido Zoledrónico de 4 mg administrada durante 15 minutos el riesgo se reduce aun puede presentarse 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 Ácido Zoledrónico. En algunos pacientes con administración crónica de Ácido Zoledrónico a las dosis recomendadas para prevención de eventos relacionados con el esqueleto también se presentan aumentos de creatinina sérica, aunque con menor frecuencia. Previo a la administración de cada dosis de Ácido Zoledrónico deberán valorarse los niveles de creatinina sérica de los pacientes. En pacientes con metástasis óseas e insuficiencia renal de leve a moderada, al inicio del tratamiento se recomiendan utilizar dosis más bajas de Ácido Zoledrónico. En pacientes que muestren evidencia clínica de deterioro renal durante el tratamiento, el mismo deberá ser interrumpido y solamente deberá reanudarse cuando la creatinina sérica vuelva a hallarse dentro de un 10% del valor basal. Considerando el impacto potencial de los bifosfonatos, incluyendo Ácido Zoledrónico, 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 insuficientes 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 Ácido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal grave.

Osteonecrosis de mandíbula: Se ha observado osteonecrosis de mandíbula en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos, incluyendo Ácido Zoledrónico, en forma conjunta con tratamientos de quimioterapia y corticosteroides, la mayoría de estos casos han sido asociados con procesos dentales tales como extracción de piezas dentales, mostrando signos de infección local incluyendo osteomielitis. En pacientes con factores de riesgo concomitante (cáncer, corticosteroides, quimioterapia, higiene dental pobre), deberá considerarse un examen dental y una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos.

Durante el tratamiento, estos pacientes deberán evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia con bifosfonatos. No hay datos que indiquen si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula. Quedando a criterio médico evaluar si el beneficio potencial del tratamiento con Ácido Zoledrónico supera el posible riesgo según la evaluación individual de cada paciente.

Restricciones de uso durante embarazo y lactancia, uso pediátrico: salvo indicación expresa del profesional médico no debería utilizarse ningún medicamento durante el embarazo y/o lactancia.

Embarazo: El Ácido Zoledrónico en dosis subcutáneas $\geq 0,2 \text{ mg/kg}$ es teratogénico en ratas; no se observó teratogenicidad o fetotoxicidad en conejos, pero sí toxicidad



materna. No se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas. Estudios de reproducción en animales han mostrado toxicidad reproductiva. A la dosis mínima ensayada en rata (0,01 mg/kg de peso corporal) se observó distocia. No se han realizado estudios en seres humanos por tanto se desconoce el riesgo. Dado que no siempre la predicción en estudios con animales responde de la misma forma en humanos el tratamiento con Ácido Zoledrónico está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si el Ácido Zoledrónico es excretado a través de la leche materna. El tratamiento con Ácido Zoledrónico está contraindicado en mujeres que se encuentren amamantando.

Uso pediátrico: no ha sido demostrada la eficacia y la seguridad en niños, por lo tanto su uso está contraindicado.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Fertilidad: El Ácido Zoledrónico no fue mutagénico y los ensayos de carcinogénesis no revelaron signo alguno de potencial carcinogénico. No se han efectuado estudios adecuados y bien controlados en humanos, no obstante, teniendo en cuenta los datos disponibles en animales, no se puede descartar riesgo por lo cual, no se recomienda el uso de Ácido Zoledrónico durante el embarazo.

Reacciones Adversas: Las reacciones adversas observadas con el uso del Ácido Zoledrónico en dosis de 4 mg se basan en datos obtenidos en tratamientos crónicos. Las reacciones adversas con Ácido Zoledrónico son similares a las observadas con otros bifosfonatos y se presentan en alrededor de un tercio de los pacientes tratados. La administración intravenosa comúnmente se asocia con síntomas similares a la gripe incluyendo dolor óseo, fiebre, fatiga y escalofríos. Ocasionalmente se han descrito casos de artralgia y mialgia. No se dispone de información sobre la reversión de estas reacciones. Con frecuencia, la reducción de la excreción renal de calcio se acompaña de un descenso de las concentraciones séricas de fosfato, el cual es asintomático y no requiere tratamiento. El calcio sérico puede descender hasta concentraciones hipocalcémicas asintomáticas. Después de la perfusión intravenosa de Ácido Zoledrónico se han descrito reacciones gastrointestinales tales como náuseas y vómitos. En ocasiones también se han observado reacciones locales como enrojecimiento o tumefacción y/o dolor en el punto de perfusión. En pacientes tratados con Ácido Zoledrónico 4 mg se ha descrito anorexia. Se han observado pocos casos de erupción o prurito. Al igual que con otros bifosfonatos, se han descrito casos de conjuntivitis. Ha habido algunos casos de disfunción renal. En base al análisis conjunto de estudios controlados con placebo se observó anemia grave.

En ensayos clínicos posteriores al tratamiento crónico con Ácido Zoledrónico se observaron las siguientes reacciones adversas:

- Cardiovasculares: Hipertensión, hipotensión. Bradicardia.
- Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, anorexia. Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia estomatitis, sequedad de boca.
- Generales y locales en el punto de perfusión: Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y sofocos). Astenia, edema periférico, reacciones en el punto de perfusión (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso.
- Músculo esqueléticos, tejido conjuntivo y óseos: Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado. Calambres musculares.
- Oculares: Conjuntivitis. Visión borrosa. Uveitis, episcleritis.
- Piel y tejido subcutáneo: Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración.
- psiquiátricos: Ansiedad, alteraciones de sueño. Confusión.
- Retales y urinarios: Insuficiencia renal. Fallo renal agudo, hematuria, proteinuria.
- Respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea, tos.
- Sangre y sistema linfático: Anemia. Trombocitopenia, leucopenia. Pancitopenia.
- Sistema inmunológico: Reacción de hipersensibilidad. Edema angioneurotico.

7623



- Sistema nervioso: Cefalea. Vértigo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia, hiperestesia, temblores.
- Otras: Hipofosfatemia. Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia. Hipomagnesemia, hipopotasemia. Hiperpotasemia, hipernatremia.

Interacciones: El Ácido Zoledrónico administrado simultáneamente con agentes anticancerígenos, diuréticos, antibióticos y analgésicos no presenta interacciones clínicamente evidentes. Aunque no se han realizado ensayos clínicos estrictos de interacciones, el Ácido Zoledrónico in vitro no se une considerablemente a proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450. Se recomienda precaución al administrar en forma conjunta bifosfonatos y aminoglucósidos dado que pueden ejercer un efecto aditivo dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más largos de los necesarios. Se recomienda precaución cuando se realicen tratamientos con Ácido Zoledrónico administrados en forma conjunta con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. Así mismo debe prestarse especial atención a la posibilidad de que se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento. El riesgo de disfunción renal puede verse aumentado en pacientes con mieloma múltiple cuando se utilicen bifosfonatos por vía intravenosa en combinación con talidomida.

Precauciones: Toxicidad aguda: en ratones, la dosis única máxima intravenosa no letal fue de 10 mg/kg de peso corporal y de 0,6 mg/kg en ratas. Toxicidad crónica y subcrónica: el Ácido Zoledrónico en dosis de hasta 0,02 mg/kg/día fue bien tolerado administrado durante 4 semanas por vía subcutánea o intravenosa en animales. La administración en dosis de 0,001 mg/kg/día por vía subcutánea y de 0,005 mg/kg por vía intravenosa una vez cada 2-3 días durante 52 semanas inclusive, también fue bien tolerada. Los márgenes de seguridad relativos a los efectos renales fueron restringidos en estudios con animales a largo plazo con dosis parenterales repetidas, los niveles sin efectos adversos acumulados en estudios a dosis única de 1,6 mg/kg/día y dosis múltiples de 0,06 a 0,6 mg/kg/día administradas durante un mes no indicaron efectos renales a dosis equivalentes o superiores a la dosis terapéutica mayor recomendada en humanos. La administración a largo plazo de dosis repetidas cercanas a la máxima dosis terapéutica recomendada en humanos produjo efectos toxicológicos en el tracto gastrointestinal, hígado, bazo, pulmones y en los puntos de perfusión.

Posología: Según prescripción médica. La dosis recomendada debe ser utilizada únicamente por profesionales médicos experimentados en la administración intravenosa de bifosfonatos.

La dosis recomendada en la prevención de casos relacionados con el esqueleto en pacientes adultos o de edad avanzada con neoplasias avanzadas con afectación ósea es de: 4 mg de Ácido Zoledrónico. El concentrado debe ser diluido con 100 mL de solución fisiológica salina al 0,9% p/v estéril o solución de glucosa al 5% p/v estéril y administrarse como perfusión intravenosa durante un mínimo de 15 minutos cada 3 ó 4 semanas según criterio médico. Asimismo deberá acompañarse el tratamiento con la administración diaria de un suplemento oral de calcio de 500 mg y 400 UI de vitamina D.

La dosis recomendada en pacientes adultos o de edad avanzada en casos de 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 solución fisiológica salina al 0,9% p/v estéril o solución de glucosa al 5% p/v estéril y administrarse como perfusión intravenosa durante un mínimo de 15 minutos. Los pacientes deberán mantenerse bien hidratados antes y después de la administración de Ácido Zoledrónico.

El tratamiento en pacientes con HIT que además presenten evidencia clínica de insuficiencia renal grave queda a criterio médico quien deberá evaluar si el beneficio


LABORATORIOS IMA SAIC
ALEJANDRA FERNANDES
DIRECTORA TÉCNICA



potencial del tratamiento con Ácido Zoledrónico supera el posible riesgo según la evaluación individual de cada paciente.

Previo al inicio del tratamiento con Ácido Zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple o con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se deberán determinar los valores de creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina basal. No se recomienda la utilización de Ácido Zoledrónico en pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida como aclaramiento de creatinina basal < 30 mL/min., antes de iniciar el tratamiento.

En pacientes con metástasis óseas que además presentan evidencia clínica de insuficiencia renal de leve a moderada, definida como aclaramiento de creatinina basal 30–60 mL/min. antes de iniciar el tratamiento, las dosis recomendadas son:

Dosis recomendada:	Aclaramiento de creatinina basal:
4,0 mg	> 60 mL/min.
3,5 mg	50 a 60 mL/min.
3,3 mg	40 a 49 mL/min.
3,0 mg	30 a 39 mL/min.

Una vez iniciado el tratamiento debe controlarse la creatinina sérica antes de la aplicación de cada nueva dosis de Ácido Zoledrónico interrumpiéndose inmediatamente el tratamiento si se observa deterioro de la función renal, reanudándose el mismo, a igual dosis, únicamente si el nivel de creatinina se encuentra dentro del 10% del valor basal.

Preparación de la perfusión:

- Desinfecte el tapón del frasco ampolla con una gasa impregnada de alcohol,
- Coloque una aguja nueva descartable en una jeringa nueva descartable,
- Extraiga la dosis recomendada de la solución concentrada de Ácido Zoledrónico de acuerdo a las siguientes indicaciones:

Para dosis de:	Solución concentrada:
3,5 mg	4,4 mL
3,3 mg	4,1 mL
3,0 mg	3,8 mL

- Diluya la solución concentrada en la bolsa para perfusión que contiene 100 mL de solución fisiológica salina al 0,9% p/v estéril o 100 mL de solución de glucosa al 5% p/v estéril,
- Agite suavemente, la solución será límpida e incolora.
- La dosis deberá administrarse como perfusión intravenosa única durante un mínimo de 15 minutos.
- Si la solución se ha refrigerado, esta deberá alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

Información para los pacientes: Para evitar incompatibilidades potenciales el Ácido Zoledrónico concentrado se diluye con una solución fisiológica salina al 0,9% p/v estéril o solución de glucosa al 5% p/v estéril. El Ácido Zoledrónico concentrado no debe mezclarse con soluciones que contengan calcio, como por ej. la solución de Ringer.

Sobredosificación: No se cuenta con suficiente información sobre la sobredosis con Ácido Zoledrónico. Los pacientes tratados con dosis superiores a las recomendadas pueden evidenciar alteraciones de la función renal (incluyendo la insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). Si

7623



se produce hipocalcemia, deberá administrarse perfusiones de gluconato cálcico según criterio médico.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, TE (01) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas TE: (01) 4654-6648/4658/7777

Presentaciones:

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de vidrio con 5ml de solución concentrada.

Envase conteniendo 25 y 50 frascos ampolla de vidrio con 5ml de solución concentrada **PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.**

Condiciones de Conservación y Almacenamiento: La solución tal cual debe mantenerse a temperatura ambiente menor a 30°C. Luego de ser diluido de manera aséptica en 100 mL de solución fisiológica salina o solución de glucosa al 5%, la solución de Ácido Zoledrónico se mantiene estable durante 24 horas en heladera a una temperatura entre 2°C a 8°C no obstante, se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de su dilución. El tiempo máximo transcurrido entre la conservación en heladera y el final de la administración no deberá exceder de 24 horas.

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

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N°:

Directora Técnica: Alejandra Fernandes- Farmacéutica

LABORATORIOS IMA S.A.I.C.

Palpa 2862 - C1426DPB - Buenos Aires - Argentina

Te.: (54-11) 4551-5109

LABORATORIOS IMA SAIC
ALEJANDRA FERNANDES
DIRECTORA TECNICA

7623



9- PROYECTO DE ROTULO

ACIDO ZOLEDRONICO IMA
ÁCIDO ZOLEDRONICO 4 mg/5 mL
SOLUCION CONCENTRADA PARA PERFUSION

Industria Argentina	Venta Bajo Receta Archivada
Fórmula cualicuantitativa: Cada frasco ampolla de 4 mg/5 mL contiene:	
Ácido Zoledrónico Monohidrato (equivalente a 4mg de Ácido Zoledrónico)	4,264 mg
Citrato de sodio	24,000 mg
Manitol	220,000 mg
Agua para inyectables c.s.p.	5,000 mL

Denominación genérica: Ácido Zoledrónico - Bifosfonato - M05BA.

Indicaciones: Tratamiento de la hipercalcemia de neoplasia maligna (HNM).
Prevención de complicaciones óseas tales como fracturas patológicas, compresión medular, irritación o cirugía del hueso, o de la hipercalcemia inducida por tumor, en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso.

Posología - Modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Presentaciones:

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de vidrio con 5ml de solución concentrada.
Envase conteniendo 25 y 50 frascos ampolla de vidrio con 5ml de solución concentrada **PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.**

Condiciones de Conservación y Almacenamiento: La solución tal cual debe mantenerse a temperatura ambiente menor a 30°C. Luego de ser diluido de manera aséptica en 100 mL de solución fisiológica salina o solución de glucosa al 5%, la solución de Ácido Zoledrónico se mantiene estable durante 24 horas en heladera a una temperatura entre 2°C a 8°C no obstante, se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de su dilución. El tiempo máximo transcurrido entre la conservación en heladera y el final de la administración no deberá exceder de 24 horas.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.
Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N°:

Partida N°.....
Fecha de vencimiento.....

Directora Técnica: Alejandra Fernandes- Farmacéutica
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
Palpa 2862 - C1426DPB - Buenos Aires - Argentina
Te.: (54-11) 4551-5109

LABORATORIOS IMA SAIC
ALEJANDRA FERNANDES
DIRECTORA TECNICA



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-000137-09-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **7623**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIOS IMA S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ACIDO ZOLEDRONICO IMA.

Nombre/s genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: PALPA 2870, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: ACIDO ZOLEDRONICO IMA .



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

Clasificación ATC: M05 BA .

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCEMIA DE NEOPLASIA MALIGNA (hnm). PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES OSEAS TALES COMO FRACTURAS PATOLÓGICAS, COMPRESIÓN MEDULAR, IRRITACIÓN O CIRUGÍA DEL HUESO , O DE LA HIPERCALCEMIA INDUCIDA POR TUMOR, EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MALIGNAS AVANZADAS QUE AFECTAN AL HUESO.

Concentración/es: 4.000 MG / 5 ML de ACIDO ZOLEDRONICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO 4.000 MG / 5 ML.

Excipientes: CITRATO DE SODIO 24.000 MG / 5 ML, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 5.000 ML, MANITOL 220.00 MG / 5 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: 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: POR 1, 25 y 50 FRASCOS AMPOLLAS (LAS DOS ÚLTIMAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 1, 25 y 50 FRASCOS AMPOLLAS (LAS DOS ÚLTIMAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: T. AMBIENTE; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.



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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS IMA S.A. I.C. el Certificado N°
▶ **55923**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
_____ de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

7 6 2 3


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.