



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° **4296**

BUENOS AIRES, **30 JUL 2010,**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003580-09-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TUTEUR S.A.C.I.F.I.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, 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 Artículo 3° 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.

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

DISPOSICIÓN N°

4296

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 Decretos 1490/92 y 425/10.



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

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

DISPOSICIÓN AF

4296

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 ACIDO ZOLEDRONICO TUTEUR 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 TUTEUR S.A.C.I.F.I.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 Nº **4296**

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

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

ARTICULO 7° - 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°:1-0047-0000-003580-09-9

DISPOSICIÓN N°:

4296

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°:

4296

Nombre comercial: ACIDO ZOLEDRONICO TUTEUR

Nombre/s genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54 DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS
AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE [1].

Nombre Comercial: ACIDO ZOLEDRONICO TUTEUR.

Clasificación ATC: M05BA08.

Indicación/es autorizada/s: HIPERCALCEMIA DE ORIGEN TUMORAL. MIELOMA
MULTIPLE Y METASTASIS OSEA DE TUMORES SÓLIDOS.

Concentración/es: 4 mg. de ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE:

Genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO) 4 mg.



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

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

4296

Excipientes: CITRATO DE SODIO 24,000 mg, MANITOL 220,000 mg.

CADA AMPOLLA DE DILUYENTE CONTIENE:

Excipientes: AGUA PARA INYECCIÓN 5 ML.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: ENVASES CON 1, 3, 5, 10 Y 50 FRASCOS CON SUS CORREONDIENTES AMPOLLAS DE DILUYENTE, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 3, 5, 10 Y 50 FRASCOS CON SUS CORREONDIENTES AMPOLLAS DE DILUYENTE, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA; hasta: 30 °C.

Período de vida útil del reconstituido: 24 MESES.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: ACIDO ZOLEDRONICO TUTEUR.

Clasificación ATC: MO5A08.

Indicación/es autorizada/s: HIPERCALCEMIA DE ORIGEN TUMORAL. MIELOMA



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

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

MULTIPLE Y METASTASIS OSEA DE TUMORES SÓLIDOS.

Concentración/es: 4 mg. de ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO) 4 mg.

Excipientes: CITRATO DE SODIO 24,000 mg, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 5,000 ml, MANITOL 220,000 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I)INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF

Presentación: ENVASES CON 1, 3, 5, 10 Y 50 FRASCOS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 3, 5, 10 Y 50 FRASCOS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA; hasta: 30 °C.

Período de vida útil del reconstituido: 24 MESES.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

4296

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"

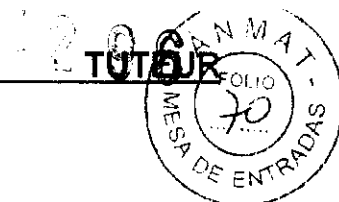
ANEXO II

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

DISPOSICIÓN ANMAT N°

4296

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A N M A T



PROYECTO DE PROSPECTO

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO TUTEUR
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado para perfusión intravenosa
Solución concentrada para perfusión intravenosa

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO TUTEUR 4 mg, Polvo liofilizado

Cada frasco ampolla contiene:

Ácido Zoledrónico monohidratado (equivalente a 4,00 mg de Ácido Zoledrónico anhidro)	4,264 mg
Manitol	220,000 mg
Citrato de sodio	24,000 mg

Cada frasco ampolla de diluyente contiene:

Agua para inyección 5,0 ml

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO TUTEUR 4 mg/ 5ml, Solución concentrada

Cada frasco ampolla de 5 ml contiene:

Ácido Zoledrónico monohidratado (equivalente a 4,00 mg de Ácido Zoledrónico anhidro)	4,264 mg
Manitol	220,000 mg
Citrato de sodio	24,000 mg
Agua para inyección c.s.p.	5,00 ml

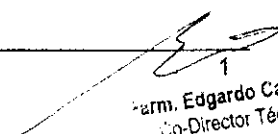
ACCIÓN TERAPÉUTICA

El Ácido Zoledrónico es un inhibidor de la resorción osteoclástica.

Clasificación ATC: M05BA 08

Febrero/2009


Ricardo M. López
Apoderado
TUTER S.A.C.I.F.I.A.


1
Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

4296

Ácido zoledrónico 4 mg. Polvo liofilizado – Solución concentrada

TUTEUR



INDICACIONES

Hipercalcemia de origen tumoral.

El Ácido Zoledrónico está indicado en el tratamiento de la hipercalcemia de origen tumoral. Debe iniciarse rápidamente, como parte integral de la terapia para hipercalcemia, una importante hidratación salina e intentar reponer el volumen urinario a aproximadamente 2 L/día durante el tratamiento. La hipercalcemia leve o asintomática puede ser tratada con medidas conservadoras (hidratación salina con o sin diuréticos). Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente durante el tratamiento, pero debe evitarse la sobrehidratación, especialmente en aquellos pacientes que padecen insuficiencia cardíaca. La terapia diurética no debe ser empleada antes de corregir la hipovolemia.

La seguridad y eficacia del Ácido Zoledrónico en el tratamiento de la hipercalcemia asociada al hiperparatiroidismo u otra afección no relacionada con tumores no ha sido establecida.

Mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos

El Ácido Zoledrónico está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple y pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos documentadas, en conjunto con la terapia antineoplásica estándar. En el caso de cáncer de próstata, el paciente tiene que haber progresado después del tratamiento con al menos una línea de terapia hormonal.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La principal acción farmacológica del Ácido Zoledrónico es la inhibición de la resorción ósea. Aunque el mecanismo de la acción antiresortiva no se conoce completamente, se cree que varios factores contribuyen a esta acción. *In vitro*, el Ácido Zoledrónico inhibe la actividad de los osteoclastos e induce la apoptosis de los mismos. El Ácido Zoledrónico también bloquea la resorción osteoclástica del hueso mineralizado y del cartílago a través de su unión al hueso. Además inhibe el aumento de la actividad osteoclástica y la liberación de calcio óseo inducido por varios factores estimulantes liberados por los tumores.

FARMACOCINÉTICA

Distribución

Perfusiones únicas de 5 ó 15 minutos de 2, 4, 8 ó 16 mg de Ácido Zoledrónico fueron administradas a pacientes con cáncer y metástasis óseas. Después de la perfusión las concentraciones de Ácido Zoledrónico en plasma declinan en un proceso trifásico, mostrando un rápido descenso desde las concentraciones pico al final de la perfusión hasta un 1% de $C_{máx}$ 24 horas luego de la misma, con una vida media de distribución $T_{1/2\alpha}$ de 0,24 horas y una vida media $T_{1/2\beta}$ de 1,87 horas para las etapas tempranas de disponibilidad de la droga. La fase de eliminación terminal del Ácido Zoledrónico se prolonga, mostrando bajas concentraciones en sangre después de 28 días de aplicada la dosis, con una vida media $T_{1/2\gamma}$ de 146 horas. El área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo fue proporcional a la dosis en el rango de 2 a 16 mg.

Febrero/2009

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

2



Estudios *in vitro* con Ácido Zoledrónico mostraron una baja afinidad con los componentes celulares de la sangre humana. La unión a proteínas plasmáticas es alrededor del 22%, independiente de la concentración de Ácido Zoledrónico.

Metabolismo

El Ácido Zoledrónico no inhibe las enzimas del citocromo P₄₅₀ humanas *in vitro* y no sufre biotransformación *in vivo*. En estudios en animales, menos del 3% de la dosis administrada fue encontrada en heces, siendo el resto recuperado en la orina o bien absorbido por el tejido óseo, indicando que la droga se elimina intacta por vía renal. Estudios con Ácido zoledrónico marcado radiactivamente, en los cuales se encontró un único compuesto radiactivo en la orina, sugieren que la droga no es metabolizada.

Excreción

En un estudio en pacientes con cáncer y metástasis óseas, el 39 ± 16% de la dosis de Ácido Zoledrónico administrado fue encontrado en la orina después de las 24 horas, mientras que sólo se encontraron trazas de la droga en orina luego del segundo día. El porcentaje acumulado de la droga excretada en orina en 0-24 horas fue independiente de la dosis. El resto de droga no recuperada en orina durante el primer día, representa la droga que se une al tejido óseo, la cual se libera lentamente a la circulación sistémica, generando las bajas concentraciones en plasma observadas. El clearance renal de 0-24 horas del Ácido Zoledrónico fue de 3,7 ± 2,0 L/h.

El clearance del Ácido Zoledrónico es independiente de la dosis, pero es dependiente del clearance de creatinina del paciente. En un estudio en pacientes con cáncer y metástasis óseas, incrementando el tiempo de perfusión de una dosis de 4 mg de 5 a 15 minutos, provocó un descenso del 34% en la concentración del Ácido Zoledrónico hacia el final de la perfusión y un 10% de incremento en el área total bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo. La diferencia entre los promedios del área bajo la curva no fue estadísticamente significativa.

Poblaciones especiales

No hay datos farmacocinéticos en pacientes con hipercalcemia.

Pediatría

No hay datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos, por lo tanto no debe ser recomendado.

Geriatría


La farmacocinética del Ácido Zoledrónico no fue afectada por la edad en pacientes con cáncer y metástasis óseas, cuyo rango de edad está entre los 38 y 84 años.


Raza

La farmacocinética del Ácido Zoledrónico no fue afectada por la raza en pacientes con cáncer o metástasis óseas.

Insuficiencia hepática

Febrero/2009


Ricardo M. López
Apoderado
TUTER S.A.C.I.F.I.A.


Fam. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



No se han realizado estudios clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del Ácido Zoledrónico.

Insuficiencia renal

Estudios de farmacocinética realizados en pacientes con cáncer representaron poblaciones con función renal normal o moderada insuficiencia. Comparado con pacientes con función renal normal, los pacientes con leve insuficiencia renal mostraron un incremento promedio del 15% en el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo, mientras que los pacientes con insuficiencia moderada mostraron un aumento promedio de 43%. No se dispone de datos farmacocinéticos suficientes del Ácido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina menor a 30 ml/min).

Farmacodinamia

Estudios clínicos en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor, muestran que perfusiones de dosis únicas están asociadas a una disminución del calcio y fósforo séricos y a un aumento de la excreción urinaria de calcio y fósforo.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Debido al riesgo clínicamente significativo de deterioro en la función renal, el cual puede avanzar hacia insuficiencia renal, la dosis única del Ácido Zoledrónico no debe exceder de los 4 mg y la duración de la perfusión no debe ser inferior a 15 minutos. (Ver **ADVERTENCIAS)**

Hipercalcemia inducida por tumor

Para la dosificación del Ácido Zoledrónico se debe tener en cuenta la severidad tanto de los síntomas como del tumor inductor de la hipercalcemia. Para el tratamiento de la hipercalcemia leve y asintomática puede ser suficiente con sólo una importante hidratación salina.

La dosis máxima recomendada del Ácido Zoledrónico en hipercalcemia inducida por tumor (definida como concentración de calcio sérico corregido por albúmina ≥ 12 mg/dl ó 3 mmol/L) es de 4 mg, administrada en una única dosis de perfusión intravenosa, cuya duración no debe ser inferior a 15 minutos.

Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados antes de la administración (Ver **PRECAUCIONES**).

La repetición del tratamiento con 4 mg de Ácido Zoledrónico puede considerarse si los niveles de calcio sérico no retornan a los valores normales o no permanecen normales luego del tratamiento inicial. Se recomienda esperar un lapso de 7 días antes de repetir el tratamiento, a fin de permitir una respuesta completa a la dosis inicial. La función renal debe ser monitoreada cuidadosamente en todos los pacientes que reciben Ácido Zoledrónico y debe evaluarse un posible deterioro de la función renal previamente a la repetición del tratamiento (Ver **PRECAUCIONES** y **ADVERTENCIAS**).

**Mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos**

La dosis recomendada de Ácido Zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple y lesiones óseas metastásicas de tumores sólidos, para pacientes con clearance de creatinina mayor a 60 ml/min es de 4 mg en una perfusión de no menos de 15 minutos de duración cada tres o cuatro semanas. La duración óptima de la terapia no está determinada.

Para pacientes con función renal reducida (insuficiencia leve a moderada), las dosis de Ácido Zoledrónico recomendadas para la iniciación del tratamiento se listan en la siguiente tabla. Estas dosis son calculadas para lograr la misma concentración plasmática en función del tiempo que la lograda en pacientes con un clearance de creatinina de 75 ml/min.

Clearance de creatinina basal (ml/min)	Dosis recomendada
Mayor a 60	4,0 mg
50-60	3,5 mg
40-49	3,3 mg
30-39	3,0 mg

Durante el tratamiento, debe medirse la creatinina sérica antes de la aplicación de cada dosis, el tratamiento debe suspenderse si se observa deterioro renal. En estudios clínicos se definió el deterioro renal según lo siguiente:

Para pacientes con creatinina basal normal: aumento de 0,5 mg/ml.

Para pacientes con creatinina basal anormal: aumento de 1,0 mg/ml.

En los estudios clínicos, el tratamiento con Ácido Zoledrónico se reanudó solamente cuando la creatinina regresó a valores dentro del 10% del valor basal. La terapia debe reiniciarse con la misma dosis establecida antes de la interrupción del tratamiento.

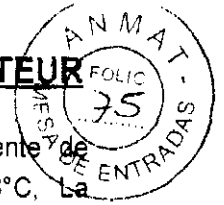
Los pacientes deben recibir, a su vez, un suplemento oral de calcio de 500 mg y un multivitamínico que contenga 400 UI de vitamina D, diariamente.

Preparación de la solución para perfusión

ACIDO ZOLEDRÓNICO TUTEUR 4 mg, Polvo liofilizado: Cada frasco ampolla de Ácido Zoledrónico debe ser reconstituido en forma aséptica con 5 ml de agua para inyección estéril, agitando hasta disolución total. Diluir la solución resultante con 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v ó solución de dextrosa al 5 % p/v.

ACIDO ZOLEDRÓNICO TUTEUR 4 mg/ 5ml, Solución concentrada: La solución concentrada de Ácido Zoledrónico debe ser diluida con 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v ó solución de dextrosa al 5 % p/v.

El Ácido Zoledrónico no debe ser mezclado con soluciones que contengan calcio, tales como la solución Ringer.



La solución preparada con Ácido Zoledrónico deberá ser utilizada preferentemente de inmediato. En caso contrario, deberá conservarse en heladera entre 2°C y 8°C. La conservación previa a su utilización es responsabilidad del profesional. En caso de que la solución haya sido refrigerada, debe procurarse que la misma alcance la temperatura ambiente antes de ser administrada. El tiempo transcurrido entre la reconstitución y/o dilución y la administración no debe exceder las 24 horas en total.

Estudios realizados con frascos de vidrio y con diferentes tipos de bolsas de perfusión (prellenadas con cloruro de sodio al 0,9% p/v ó solución de glucosa al 5%) y guías de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno, no revelaron incompatibilidad alguna con el Ácido Zoledrónico.

Dado que no se dispone de datos sobre la compatibilidad del Ácido Zoledrónico con otras sustancias administradas por vía intravenosa, no debe mezclarse con otros medicamentos / sustancias y debe administrarse siempre por una guía de perfusión separada.

NOTA: Las soluciones para uso parenteral deben ser inspeccionadas visualmente antes de inyectar, y deben desecharse si se observan partículas en suspensión o cambios de coloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Ácido Zoledrónico u otros bifosfonatos, o a algunos de los excipientes de la formulación del Ácido Zoledrónico Tuteur.

ADVERTENCIAS

Debido al riesgo clínicamente significativo de deterioro en la función renal, el cual puede avanzar hacia insuficiencia renal, la dosis única del Ácido Zoledrónico no debe exceder de los 4 mg y la duración de la perfusión no debe ser inferior a 15 minutos.

Los bifosfonatos, incluido el Ácido Zoledrónico han sido asociados con manifestaciones de toxicidad renal, como deterioro de la función renal y potencial insuficiencia renal.

En estudios clínicos, la administración de una perfusión intravenosa de 5 minutos de 4 mg de Ácido Zoledrónico, ha demostrado incrementar el riesgo de toxicidad renal, determinado como un aumento de creatinina sérica, lo cual puede progresar hacia insuficiencia renal. La incidencia de toxicidad renal y riesgo de insuficiencia renal se mostró reducida cuando se administró Ácido Zoledrónico 4 mg en una perfusión intravenosa de 15 minutos.

En estudios con pacientes que recibieron 8 mg de Ácido Zoledrónico administrados durante 15 minutos, los riesgos de deterioro de la función renal y de insuficiencia renal aumentaron significativamente, y no se observaron beneficios adicionales.

Son limitados los datos de seguridad y farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal severa y el riesgo de deterioro renal está incrementado en estos casos. El tratamiento con

4708



Ácido zoledrónico 4 mg. Polvo liofilizado – Solución concentrada

TUTEUR

Ácido Zoledrónico en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor con insuficiencia renal severa, debe considerarse solamente luego de evaluar los riesgos y beneficios. El tratamiento con Ácido Zoledrónico no está recomendado en pacientes con metástasis óseas con insuficiencia renal severa.

La preexistencia de insuficiencia renal y los múltiples ciclos de tratamiento con Ácido Zoledrónico y otros bifosfonatos son factores de riesgo para el deterioro renal subsecuente. Dentro de lo posible, deben identificarse y manejarse otros factores concomitantes, tales como deshidratación o uso de otras drogas nefrotóxicas, que predispongan al deterioro renal.

El riesgo potencial de insuficiencia renal con las consecutivas dosis con Ácido Zoledrónico debe ser evaluado cuidadosamente frente los potenciales beneficios del tratamiento.

Los pacientes que reciben Ácido Zoledrónico deben ser sometidos a estudios de los parámetros de funcionalidad renal antes del tratamiento, tales como determinación de creatinina sérica, y debe monitorearse su función renal periódicamente después del tratamiento.

Los pacientes tratados con Ácido Zoledrónico por mieloma múltiple y metástasis ósea de tumores sólidos, deben tener la dosis retenida si la función renal se ha deteriorado. Los pacientes con hipercalcemia inducida por tumor con evidencia de deterioro en la función renal, deben ser apropiadamente evaluados y debe considerarse si el potencial beneficio de continuar el tratamiento supera los posibles riesgos.

PRECAUCIONES

Generales

Los parámetros metabólicos relacionados con la hipercalcemia, tales como niveles séricos de calcio, magnesio y fosfato, así como los niveles de creatinina sérica, deben controlarse cuidadosamente después de la iniciación del tratamiento con Ácido Zoledrónico. Si apareciera hipocalcemia, hipomagnesemia o hipofosfatemia, una terapia sustitutiva de corto plazo podría ser necesaria.

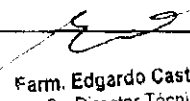
Los pacientes con hipercalcemia inducida por tumor deben ser rehidratados adecuadamente antes de la administración del Ácido Zoledrónico. No deben usarse diuréticos hasta que el paciente esté hidratado y deben ser usados con precaución en combinación con Ácido Zoledrónico a fin de evitar la hipocalcemia. El Ácido Zoledrónico debe ser usado con precaución en combinación con otras drogas nefrotóxicas.

Insuficiencia renal

Existen datos clínicos limitados respecto al uso del Ácido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal. El Ácido Zoledrónico se excreta inalterado principalmente por vía renal, y el riesgo de reacciones adversas, particularmente renales, puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debe monitorearse la creatinina sérica antes de cada dosis en todos los pacientes tratados con Ácido Zoledrónico.

Febrero/2009


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.


Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.



Los estudios realizados con Ácido Zoledrónico en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor excluyeron pacientes con creatinina sérica $\geq 400 \mu\text{mol/L}$ ó 4,5 mg/dl. Los ensayos para metástasis ósea excluyeron pacientes con creatinina sérica mayor a $256 \mu\text{mol/L}$ o 3,0 mg/dl. No hay datos clínicos o farmacocinéticos disponibles para seleccionar la dosis o para proveer una guía sobre como administrar en forma segura el Ácido Zoledrónico en pacientes con disfunción renal severa. Debe ser usado únicamente si los posibles beneficios superan los posibles riesgos y después de considerar otros tratamientos opcionales (Ver **ADVERTENCIAS**). En pacientes con hipercalcemia que presentan insuficiencia renal leve a moderada (creatinina sérica menor a $400 \mu\text{mol/L}$ ó 4,5 mg/dl) antes de iniciar el tratamiento, no es necesario un ajuste de la dosis de Ácido Zoledrónico.

Los pacientes que reciben Ácido Zoledrónico por hipercalcemia inducida por tumor con evidencia de deterioro en la función renal, deben ser apropiadamente evaluados y debe considerarse si el potencial beneficio de continuar el tratamiento supera los posibles riesgos.

Para iniciar el tratamiento en pacientes con mieloma múltiple o lesiones óseas metastásicas de tumores sólidos, con insuficiencia renal leve a moderada, se recomiendan dosis más bajas de Ácido Zoledrónico. En pacientes que muestran evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, el Ácido Zoledrónico sólo debe ser reanudado cuando la creatinina sérica regrese a valores dentro del 10% de valores basales (Ver **ADVERTENCIAS** y **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia hepática

Hay datos limitados sobre el uso del Ácido Zoledrónico para tratar la hipercalcemia inducida por tumor en pacientes con insuficiencia hepática, y estos datos no son suficientes para seleccionar la dosis o para asegurar su uso sin riesgos en estos pacientes.

Pacientes con asma

Mientras que en estudios clínicos con Ácido Zoledrónico no se observó broncoconstricción, la administración de otros bifosfonatos se asoció a broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles a la aspirina. El Ácido Zoledrónico debe usarse con precaución en pacientes con asma sensibles a la aspirina.

Osteonecrosis de mandíbula

Se han reportado casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes con cáncer que recibieron regímenes de tratamiento que incluyeron bifosfonatos. Muchos de estos pacientes también recibieron quimioterapia y corticoesteroides. La mayoría de los casos reportados se asociaron a procedimientos dentales, tales como extracciones. Muchos tuvieron signos locales de infección, incluyendo osteomielitis.

Se recomienda un examen dental preventivo previo al tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes (por ejemplo: cáncer, quimioterapia, corticoesteroides, pobre higiene oral).

Durante el tratamiento, estos pacientes deben evitar en lo posible procedimientos dentales invasivos. Para pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula mientras estén bajo terapia con bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar la condición. Para pacientes que



requieran procedimientos dentales, no hay datos disponibles para sugerir si la discontinuación del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis. El médico a cargo de la terapia deberá evaluar el plan para cada paciente, en base a un análisis de los beneficios y riesgos individuales.

Dolor músculo-esquelético

En experiencias post-venta se han reportado casos de dolor severo, y ocasionalmente incapacitante, de huesos, articulaciones y/o músculos en pacientes que reciben bifosfonatos. Sin embargo, dichos reportes fueron infrecuentes. El tiempo de instauración de los síntomas varió desde un día a varios meses luego de iniciado el tratamiento. Los síntomas se aliviaron en la mayoría de los pacientes, una vez finalizado el mismo. Un subgrupo de pacientes tuvo recurrencia de los síntomas cuando fueron tratados nuevamente con la misma droga o con otros bifosfonatos.

Análisis de Laboratorio

Debe monitorearse la creatinina sérica antes de cada dosis de Ácido Zoledrónico. También deben ser cuidadosamente monitoreados el calcio sérico, electrolitos, fosfato, magnesio, creatinina y hematocrito/hemoglobina en pacientes tratados con Ácido Zoledrónico.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios en estos casos, por lo tanto se debe tener cuidado cuando se lleven a cabo estas actividades.

Interacciones

Estudios clínicos *in vitro* han demostrado que el 22% del Ácido Zoledrónico se une a proteínas plasmáticas. Estudios *in vitro* también indicaron que el Ácido Zoledrónico no inhibe las enzimas microsomales del citocromo P₄₅₀. Estudios *in vivo* mostraron que el Ácido Zoledrónico no se metaboliza, y se excreta inalterado en la orina. Sin embargo, no se han realizado estudios *in vivo* de interacciones con otras drogas.

Se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos con aminoglucósidos, dado que estos agentes pueden tener un efecto aditivo en la reducción de calcio sérico durante periodos prolongados. También debe tenerse precaución cuando el Ácido Zoledrónico se use en combinación con diuréticos debido a un riesgo incrementado de hipocalcemia. Se indica precaución cuando se administre Ácido Zoledrónico con otras drogas potencialmente nefrotóxicas.

En pacientes con mieloma múltiple el riesgo de disfunción renal puede estar incrementado si el Ácido Zoledrónico se usa en combinación con talidomida.

No se observaron interacciones clínicas evidentes administrando Ácido Zoledrónico concomitantemente con agentes antineoplásicos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente.

Carcinogénesis



En estudios realizados en ratones, con dosis orales de 0,1, 0,5 ó 2,0 mg/kg/día, se observó un aumento en la incidencia de adenomas glandulares de Harderian en hembras y machos en todos los grupos tratados (dosis \geq 0,002 veces la dosis intravenosa humana de 4 mg en relación a la superficie corporal relativa). En estudios con ratas, se les administró dosis de 0,1, 0,5; ó 2,0 mg/kg/día, y no se observó incidencia de tumores (con dosis \leq 0,2 veces la dosis intravenosa humana de 4 mg en relación a la superficie corporal relativa).

Mutagénesis

El Ácido Zoledrónico no fue genotóxico en los ensayos de mutagenicidad realizados.

Disminución de la Fertilidad

El Ácido Zoledrónico fue administrado a ratas hembras por vía subcutánea en dosis de 0,01, 0,03 ó 0,1 mg/Kg./día, comenzando 15 días antes del apareamiento y continuando durante la gestación. Se observó en el grupo de dosis alta disminución de la ovulación y del número de ratas preñadas. Efectos observados en la dosis media y en la dosis alta incluyeron un aumento en la pérdida de preimplantaciones y una disminución en el número de implantaciones y fetos vivos.

Teratogénesis

El Ácido Zoledrónico puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En estudios reproductivos en ratas preñadas, dosis subcutáneas equivalentes a 2,4 ó 4,8 veces la exposición sistémica en humanos, resultaron en pérdida de pre y post implantaciones, disminución de fetos viables y malformaciones fetales esqueléticas, viscerales y externas. En estudios en conejos no se observaron efectos fetales adversos, pero sí toxicidad materna.

Embarazo Categoría C

El Ácido Zoledrónico no debe ser administrado durante el embarazo. Aunque no hay datos disponibles sobre riesgo fetal en humanos, los bifosfonatos causan daño fetal en animales, y los datos de estudios en animales sugieren que la captación de bifosfonato por el hueso fetal es mayor que en el hueso materno. Por lo tanto, existe riesgo teórico de daño fetal en humanos. Además, en estudios con animales se observaron efectos adversos y signos de toxicidad materna, asociados a la inhibición de la movilización de calcio esquelético mediada por la droga, y la hipocalcemia resultante.

Lactancia

No se conoce si el Ácido Zoledrónico se excreta en la leche materna. Dado que muchas drogas son excretadas por esta vía, y teniendo en cuenta que el Ácido Zoledrónico se une al hueso por un largo plazo, no debe ser administrado a mujeres que amamantan.

Uso en pediatría

La seguridad y eficacia del Ácido Zoledrónico no ha sido establecida en esta población.

Uso en geriatría

En estudios clínicos con Ácido Zoledrónico en hipercalcemia inducida por tumor en pacientes de 65 años o más, no se observaron diferencias significativas en la respuesta o reacciones adversas en comparación con pacientes jóvenes. Sin embargo, debido a que en pacientes geriátricos es mayor la frecuencia de disminución de las funciones hepática, renal y cardíaca, y otras enfermedades y terapias concomitantes, debe ser administrado con precaución, y debe tenerse especial cuidado de monitorear regularmente la función renal.

REACCIONES ADVERSAS

Hipercalcemia inducida por tumor

Después de la administración intravenosa del Ácido Zoledrónico, las reacciones adversas más comunes son similares a un estado gripal: fiebre, escalofríos, dolor óseo y muscular. En la mayoría de los casos no requiere tratamiento específico y desaparecen después de algunas horas o días.

Ocasionalmente se reportaron reacciones gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.

Muy poco frecuentes son las reacciones en el lugar de la perfusión, tales como enrojecimiento o tumefacción. En la mayoría de los casos no se requiere de tratamiento específico y desaparece a las 24 ó 48 horas.

Se reportaron casos aislados de rash y dolor torácico, luego de la administración con Ácido Zoledrónico. También, como con otros bifosfonatos, se observaron casos de conjuntivitis e hipomagnesemia.

Con frecuencia, la reducción de la excreción renal de calcio se acompaña con un descenso de las concentraciones séricas de fosfato, el cual no requiere tratamiento. El calcio sérico puede descender hasta concentraciones de hipocalcemia que son asintomáticas.

Aumentos de creatinina de grado 3 (criterios comunes de toxicidad) se observaron en el 2,3%, 3,1% y 3,0% de los pacientes que habían recibido Ácido Zoledrónico 4 y 8 mg y 90 mg de Pamidronato de sodio respectivamente, tal como se esperaba en este estadio de la enfermedad y con este tipo de compuestos. Fueron reportados algunos informes de daño de la función renal, sin embargo no pudo establecerse una relación causal.

Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos:

A continuación se mencionan los eventos adversos reportados durante estudios clínicos. Sin embargo, su relación causal con la droga no ha sido establecida.



Eventos adversos	Ocasionales (<10%)	Frecuentes (≥10%)
Generales	Astenia, dolor torácico, edema en las piernas, mucositis, metástasis.	Fiebre, progresión del cáncer.
Aparato digestivo	Disfagia	Náuseas, constipación, diarrea, dolor abdominal, vómitos, anorexia.
Sistema linfático y hemático	Granulocitopenia, trombocitopenia y pancitopenia.	Anemia
Infecciones	Infecciones inespecíficas.	Moniliasis
Anormalidades de Laboratorio	Hipocalcemia.	Hipofosfatemia, hipocalemia, hipomagnesemia.
Metabólicas y nutricionales	Deshidratación	---
Músculo-esqueléticas	Artralgias	Dolor óseo.
Sistema nervioso	Cefalea, somnolencia	Insomnio, ansiedad, confusión, agitación
Aparato respiratorio	Efusión pleural.	Disnea, tos.
Cardiovasculares	---	Hipotensión.
Urogenitales	---	Infecciones del tracto urinario.

Mieloma múltiple y metástasis ósea

Los análisis de seguridad incluyeron pacientes tratados en fases básica y de extensión de ensayos clínicos.

Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos:

A continuación se mencionan los eventos adversos reportados por del 10% o más de los pacientes, durante estudios clínicos. Sin embargo, su relación causal con la droga no ha sido establecida.

Generales: Fatiga, fiebre, debilidad, edema de miembros inferiores, rigidez.

Ricardo M. López
 Apoderado
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
 Co-Director Técnico
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ácido zoledrónico 4 mg, Polvo liofilizado – Solución concentrada

Aparato digestivo: Náusea, vómitos, constipación, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, dolor de garganta.

Sistema linfático y hemático: Anemia, neutropenia, trombocitopenia.

Infecciones: Infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio superior.

Metabólicas y nutricionales: Anorexia, disminución del peso, deshidratación, disminución del apetito.

Músculo-esqueléticas: Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor en los miembros.

Sistema nervioso: Cefalea, mareos (excluyendo vértigo), insomnio, parestesia, hipoestesia.

Psiquiátricas: Depresión, ansiedad, confusión.

Aparato respiratorio: Disnea, tos.

Neoplasmas: Neoplasma maligno agravado.

Piel: Alopecia, dermatitis.

En ensayos clínicos en pacientes con metástasis óseas, se observaron anormalidades de laboratorio, respecto a los niveles de creatinina, calcio, fosfato, y magnesio séricos. En pacientes tratados con Ácido Zoledrónico, se observaron las siguientes anormalidades grado 3: aumento de creatinina sérica (1,3%), hipocalcemia (0,6%), hipofosfatemia (11,8%), hipermagnesemia (2,0%) e hipomagnesemia (0,1%). Se observaron a su vez, las siguientes anormalidades grado 4: aumento de creatinina sérica (0,4%), hipocalcemia (0,7%), hipofosfatemia (0,5%) e hipomagnesemia (0,2%).

Entre los eventos adversos menos frecuentes (menos del 15% de los pacientes), rigidez, hipocalcemia, síntomas semejantes a estado gripal, e hipocalcemia mostraron tendencia a presentarse en mayor número con la administración de bifosfonatos, en comparación con el grupo tratado con placebo.

Los eventos adversos menos comunes reportados más a menudo con Ácido Zoledrónico que con otros bifosfonatos incluyeron disminución de peso y del apetito, aunque la significación clínica de estas diferencias no está clara.

Toxicidad renal

En los ensayos de metástasis óseas, se observó un porcentaje de pacientes que presentaron deterioro de la función renal (definido como aumento de la creatinina en relación a niveles basales) ante el tratamiento con Ácido Zoledrónico para distintos tumores. Dichos porcentajes fueron: 10,7% para mieloma múltiple y cáncer de mama, 10,9% para tumores sólidos y 17,4% para cáncer de próstata.

El riesgo de deterioro de la función renal pareció estar relacionado al tiempo en estudio.

Se recomienda evaluar creatinina sérica antes de cada ciclo de terapia con Ácido Zoledrónico. En pacientes que reciben Ácido Zoledrónico para el mieloma múltiple y metástasis óseas de los tumores sólidos, que muestren evidencia de deterioro en la función renal, el tratamiento

3296



debe interrumpirse hasta que la creatinina sérica regrese a valores dentro del 10% de valores basales.

En los ensayos y experiencias post-venta, el deterioro renal, progresión a insuficiencia renal y diálisis han ocurrido en pacientes con función renal basal normal y anormal, incluyendo pacientes tratados con una perfusión de Ácido Zoledrónico de 4 mg durante 15 minutos. Ha habido instancias de que esto ocurrió luego de la dosis inicial.

Reacciones adversas post-venta

Se han reportados casos de osteonecrosis (principalmente de mandíbula) en pacientes tratados con bifosfonatos. La mayoría de los casos reportados fueron en pacientes con cáncer asistiendo a procedimientos dentales. La osteonecrosis de mandíbula tiene múltiples y bien documentados factores de riesgo, tales como diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides) y otras condiciones (por ejemplo, anemia, coagulopatías, infecciones, enfermedad oral preexistente). Aunque no se puede determinar la causalidad, es prudente evitar la cirugía dental en estos pacientes hasta que presenten recuperación (Ver **PRECAUCIONES**).

Las siguientes reacciones adversas se reportaron en uso post-venta:

Sistema nervioso: Alteración del gusto, hiperestesia, temblor.

Sentidos especiales: Visión borrosa.

Aparato Gastrointestinal: Sequedad bucal.

Piel: Sudoración aumentada.

Músculo-esquelética: Calambre muscular.

Aparato Cardiovascular: Hipertensión, bradicardia, hipotensión (asociada con síncope o colapso circulatorio en pacientes con factores de riesgo subyacentes).

Sistema Renal: Hematuria, proteinuria.

Reacciones Alérgicas: Reacción de hipersensibilidad, edema angioneurótico.

Alteraciones Generales: Aumento de peso.

Anormalidades de Laboratorio: Hipercalemia, hipernatremia.

Casos de uveítis y epiescleritis también han sido reportados.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia de sobredosis aguda con Ácido Zoledrónico. Pacientes que recibieron 32 mg durante 5 minutos en estudios clínicos, no experimentaron toxicidad clínica, ni de laboratorio. Una sobredosificación puede causar hipocalcemia, hipofosfatemia, e hipomagnesemia clínicamente significativas. Estos trastornos pueden corregirse con administración intravenosa de gluconato de calcio, fosfato de sodio o de potasio y sulfato de magnesio respectivamente.

En estudios clínicos controlados, la administración intravenosa de Ácido Zoledrónico de 4 mg durante 5 minutos ha demostrado aumentar del riesgo de toxicidad renal comparado con la misma dosis administrada durante 15 minutos. En estudios clínicos controlados administrando 8 mg de Ácido Zoledrónico se demostró un aumento del riesgo de toxicidad renal comparado



con la dosis de 4 mg, aún cuando se lo administró durante 15 minutos, y no fue asociado con beneficios adicionales en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor. **La dosis única del Ácido Zoledrónico no debe exceder de los 4 mg y la duración de la perfusión no debe ser inferior a 15 minutos (Ver ADVERTENCIAS).**

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

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: Tel (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL JUAN A. FÉRNANDEZ: Tel (011) 4808-2655 / 4801-7767

PRESENTACIÓN

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO TUTEUR 4 mg, Polvo liofilizado

Envases conteniendo 1, 3, 5, 10 y 50 frascos ampolla de Ácido zoledrónico liofilizado más frasco ampolla de diluyente (agua para inyección), siendo la última presentación exclusivamente para uso hospitalario.

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO TUTEUR 4 mg/ 5ml, Solución concentrada

Envases conteniendo 1, 3, 5, 10 y 50 frascos ampolla con 5 ml de solución, siendo la última presentación exclusivamente para uso hospitalario.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C. Una vez preparada la solución para perfusión, deberá ser utilizada de inmediato. En caso contrario, deberá conservarse en heladera entre 2°C y 8°C. El tiempo transcurrido entre la reconstitución y/o dilución y la administración no debe exceder las 24 horas en total.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

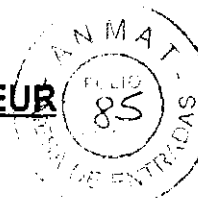
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 848, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Josefina Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: KEMEX S.A., Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



PROYECTO DE RÓTULO

**ÁCIDO ZOLEDRÓNICO TUTEUR
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg**

Polvo liofilizado para perfusión intravenosa

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Ácido Zoledrónico monohidratado (equivalente a 4,00 mg de Ácido Zoledrónico anhidro)	4,264 mg
Manitol	220,000 mg
Citrato de sodio	24,000 mg

Cada frasco ampolla de diluyente contiene:

Agua para inyección 5,0 ml

CONTENIDO

Envases conteniendo 1 frasco ampolla con Ácido Zoledrónico liofilizado más frasco ampolla con diluyente.

Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C.

La solución diluida puede conservarse en heladera entre 2°C y 8°C por no más de 24 horas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

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

Lote N°:

Fecha de Vto:

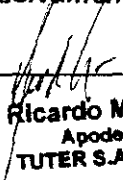
LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 848, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

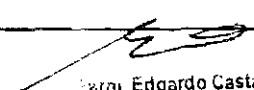
DIRECCIÓN TÉCNICA: Josefina Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: KEMEX S.A., Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Iguales rótulos presentarán los envases conteniendo 3, 5, 10 y 50 frascos ampolla de Ácido zoledrónico liofilizado más frasco ampolla de diluyente, siendo esta última presentación exclusivamente para uso hospitalario.

Febrero/2009


Ricardo M. López
Apoderado
TUTER S.A.C.I.F.I.A.

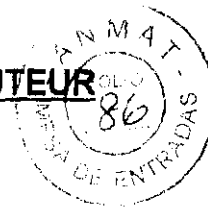

Par. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

16

4296

Ácido zoledrónico 4 mg. Polvo liofilizado – Solución concentrada

TUTEUR

**PROYECTO DE RÓTULO****ÁCIDO ZOLEDRÓNICO TUTEUR
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg/ 5 ml*****Solución concentrada para perfusión intravenosa*****Venta bajo receta****Industria Argentina****COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla contiene:

Ácido Zoledrónico monohidratado (equivalente a 4,00 mg de Ácido Zoledrónico anhidro)	4,264 mg
Manitol	220,000 mg
Citrato de sodio	24,000 mg
Agua para inyección c.s.p.	5,00 ml

CONTENIDO

Envases conteniendo 1 frasco ampolla con 5 ml de solución.

Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C.**La solución diluida puede conservarse en heladera entre 2°C y 8°C por no más de 24 horas.****MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS****ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


Certificado N°:

Lote N°:

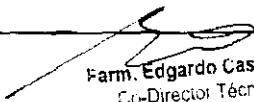
Fecha de Vto:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 848, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Josefina Gaeta, Farmacéutica.**Elaborado por:** KEMEX S.A., Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.**NOTA: Iguales rótulos presentarán los envases conteniendo 3, 5, 10 y 50 frascos ampolla con 5 ml de solución, siendo esta última presentación exclusivamente para uso hospitalario.**

Febrero/2009



Ricardo M. López
Aporado
TUTER S.A.C.I.F.I.A.



Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

17



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°: 1-0047-0000-003580-09-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4296 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., 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 TUTEUR

Nombre/s genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54 DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE [1].

Nombre Comercial: ACIDO ZOLEDRONICO TUTEUR.

Clasificación ATC: MO5BA08.

Indicación/es autorizada/s: HIPERCALCEMIA DE ORIGEN TUMORAL. MIELOMA MULTIPLE Y METASTASIS OSEA DE TUMORES SÓLIDOS.



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

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

Concentración/es: 4 mg. de ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE:

Genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO) 4 mg.

Excipientes: CITRATO DE SODIO 24,000 mg, MANITOL 220,000 mg.

CADA AMPOLLA DE DILUYENTE CONTIENE:

Excipientes: AGUA PARA INYECCIÓN 5 ML.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: ENVASES CON 1, 3, 5, 10 Y 50 FRASCOS CON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLAS DE DILUYENTE, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 3, 5, 10 Y 50 FRASCOS CON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLAS DE DILUYENTE, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA; hasta: 30 °C.

Período de vida útil del reconstituido: 24 MESES.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



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

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: ACIDO ZOLEDRONICO TUTEUR.

Clasificación ATC: MO5AO8.

Indicación/es autorizada/s: HIPERCALCEMIA DE ORIGEN TUMORAL. MIELOMA MULTIPLE Y METASTASIS OSEA DE TUMORES SÓLIDOS.

Concentración/es: 4 mg. de ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO) 4 mg.

Excipientes: CITRATO DE SODIO 24,000 mg, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 5,000 ml, MANITOL 220,000 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I)INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF

Presentación: ENVASES CON 1, 3, 5, 10 Y 50 FRASCOS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 3, 5, 10 Y 50 FRASCOS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA; hasta: 30 °C.

Período de vida útil del reconstituido: 24 MESES.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



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


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

55706

Se extiende a TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. el Certificado N° _____, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **30 JUL 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4296


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