



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

DISPOSICIÓN Nº

4940

BUENOS AIRES, 30 AGO 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017204-09-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),  
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MR PHARMA 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.



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

DISPOSICIÓN Nº

14940

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.7.

DISPOSICIÓN N°

4940

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



*Ministerio de Salud*

*Secretaría de Políticas, Regulación*

*e Institutos*

*A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

**4940**

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. Inscríbese 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°:1-0047-0000-017204-09-8

DISPOSICIÓN N°:

5  
S

**4940**

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



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación  
e Institutos  
A.N.M.A. 7.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

**4940**

Nombre comercial: ACIDO ZOLEDRONICO MR PHARMA

Nombre/s genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ESTADOS UNIDOS 5105, EL TRIÁNGULO, MALVINAS ARGENTINAS, PROV. DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: ACIDO ZOLEDRONICO MR PHARMA.

Clasificación ATC: M05BA08.

Indicación/es autorizada/s: HIPERCALCAMIA INDUCIDA POR TUMOR. UNA VIGOROSA HIDRATACION SALINA Y UNA TERAPIA PARA HIPERCALCEMIA DEBE INICIARSE RAPIDAMENTE Y DEBEN REPONERSE 2 LITROS/DIA DE LIQUIDO PARA REEMPLAZAR LA ORINA QUE SE ELIMINA. LA HIPERCALCEMIA



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación*  
*e Institutos*  
*A.N.M.A.7.*

4940

LEVE O ASINTOMÁTICA DEBE SER TRATADA CON MEDIDAS CONSERVADORAS (HIDRATACION SALINA CON O SIN DIURETICOS) LA SOBrehIDRATACION DEBE EVITARSE EN PACIENTES QUE PADECEN INSUFICIENCIA CARDIACA. MIELOMA MULTIPLE Y METASTASIS OSEAS DE TUMORES SÓLIDOS JUNTO CON LA TERAPIA ANTINEOPLASICA ESTANDAR.

Concentración/es: 4,0 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) 4,0 MG.

Excipientes: CITRATO DE SODIO 24 MG, MANITOL 220 MG.

CADA AMPOLLA DE SOLVENTE CONTIENE

AGUA PARA INYECTABLE (DISOLVENTE), 5 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (1) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA CON SU CORRESPONDIENTE AMPOLLA DE SOLVENTE

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA CON SU CORRESPONDIENTE AMPOLLA DE SOLVENTE

Período de vida Útil: 24 meses.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación  
e Institutos  
A.N.M.A.7.

4940

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 15 Y 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: ACIDO ZOLEDRONICO MR PHARMA.

Clasificación ATC: M05BA08.

Indicación/es autorizada/s: HIPERCALCAMIA INDUCIDA POR TUMOR. UNA VIGOROSA HIDRATACION SALINA Y UNA TERAPIA PARA HIPERCALCEMIA DEBE INICIARSE RAPIDAMENTE Y DEBEN REPONERSE 2LITROS/DIA DE LIQUIDO PARA REEMPLAZAR LA ORINA QUE SE ELIMINA. LA HIPERCALCEMIA LEVE O ASINTOMATICA DEBE SER TRATADA CON MEDIDAS CONSERVADORAS (HIDRATACION SALINA CON O SIN DIURETICOS ) LA SOBREHIDRATACION DEBE EVITARSE EN PACIENTES QUE PADECEN INSUFICIENCIA CARDIACA. MIELOMA MULTIPLE Y METASTASIS OSEAS DE TUMORES SÓLIDOS JUNTO CON LA TERAPIA ANTINEOPLASICA ESTANDAR.

Concentración/es: 4,0 MG / 5 ML de ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO) 4,0 MG / 5 ML.

Excipientes: CITRATO DE SODIO 24 MG / 5 ML, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 5,0 ML, MANITOL 220 MG / 5 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.



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

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

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

Presentación: POR 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: POR 1 FRASCO AMPOLLA.


Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 15 Y 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

4940

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







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

ANEXO II

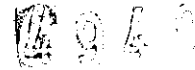
TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

**4940**

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



Ácido Zoledrónico



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**ACIDO ZOLEDRONICO MR PHARMA**

**ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg / vial  
INYECTABLE LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**

**ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg / 5 ml  
SOLUCION CONCENTRADA INYECTABLE PARA INFUSIÓN  
INTRAVENOSA**

**Venta bajo receta**

**Industria Argentina**

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

**Ácido zoledrónico liofilizado:**

**Cada frasco-ampolla contiene:**

Ácido zoledrónico monohidratado (equiv.

a 4,00 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

**Ácido Zoledrónico Solución concentrada para infusión:**

**Cada frasco-ampolla contiene:**

Ácido zoledrónico monohidratado (equiv.

a 4,00 mg de ácido zoledrónico anhidro)

4,264 mg

Manitol

220,000 mg

Citrato de sodio

24,000 mg

**M. R. PHARMA S.A.**

Sebastian Martinez Rios  
Presidente

**M.R. PHARMA S.A.**

Marcos Abel Di Gregorio  
D. N. 100100



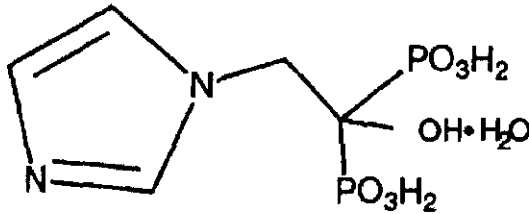
4940

Ácido Zoledrónico



Agua para inyectable

5,00 ml

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** inhibidor de la resorción osteoclástica.**Clasificación ATC:** M05BA 08**Formula estructural y molecular:** $C_3H_{10}N_2O_7P_2 \cdot H_2O$ **INDICACIONES:****Hipercalcemia inducida por tumor:**

El ácido zoledrónico está indicado en el tratamiento de hipercalcemia inducida por tumor.

Una vigorosa hidratación salina y una terapia para hipercalcemia debe iniciarse rápidamente y deben reponerse 2 litros/día de líquido para reemplazar la orina que se elimina. La hipercalcemia leve o asintomática puede ser tratada con medidas conservadoras (hidratación salina con o sin diuréticos de asa). Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente durante el tratamiento, pero la sobrehidratación debe evitarse en aquellos pacientes que padecen de 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 con hiperparatiroidismo o con otra afección no relacionada con tumores no ha sido establecida.

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

El ácido zoledrónico está indicado en el tratamiento de mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos junto con la terapia antineoplásica estándar.

M. R. PHARMA S.A.  
Sebastián Martínez Ríos  
Presidente

M.R. PHARMA S.A.  
Marcos Ariel Di Gregorio  
Presidente



4940

Ácido Zoledrónico

**ACCION FARMACOLÓGICA:**

**General:** la acción farmacológica principal del ácido zoledrónico es la inhibición de la resorción ósea. Aunque el mecanismo de la acción antiresortiva no ha sido completamente conocido, se cree que varios factores son los que 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 de los osteoclastos del hueso mineralizado y del cartílago a través de su unión al hueso, además inhibe el aumento de la actividad de los osteoclastos y la liberación de calcio óseo inducido por varios factores estimulantes liberados por los tumores.

**Farmacocinética:**

**Distribución:** infusiones únicas o múltiples de 5 ó 15 minutos, en dosis de 2 ;4; 8 ó 16 mg de ácido zoledrónico fueron administrados a 64 pacientes con cáncer y metástasis óseas. Después de la infusión las concentraciones de ácido zoledrónico declinan en el plasma en un proceso trifásico, observando en los pacientes las siguientes vidas medias:  $T_{1/2\alpha}$  0,24 horas y  $T_{1/2\beta}$  1,87 horas, por distribución y eliminación rápida, seguida por una fase de eliminación terminal con una vida media de  $T_{1/2\gamma}$  167 horas mostrando bajas concentraciones en sangre después de 28 días de aplicada la dosis.

El área bajo la curva (AUC<sub>0-24h</sub>) fue proporcional a una concentración plasmática de 2 a 16 mg ácido zoledrónico.

Estudios in vitro con ácido zoledrónico mostraron baja afinidad por los componentes celulares de la sangre humana. La unión a proteínas plasmáticas es baja, alrededor del 22 %, e independiente de la concentración de ácido zoledrónico.

**Metabolismo:** el ácido zoledrónico no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450 in vitro y no sufre biotransformación in vivo. No se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. En estudios realizados en animales, menos del 3 % de la dosis administrada por vía intravenosa se encontró en las heces, mientras que el resto se recuperó en orina ó se depositó en el tejido óseo, eliminándose inalterado por vía renal.

**Excreción:** en un estudio en 64 pacientes con cáncer y metástasis óseas, el  $39 \pm 16$  % de la dosis de ácido zoledrónico administrado se recuperó en orina después de las 24 horas, mientras que el resto corresponde a la droga que presumiblemente se une al tejido óseo, de éste se libera lentamente volviendo a la circulación sistémica con una vida media de 167 horas. El área bajo la curva (concentración plasmática versus tiempo) fue lineal relativo a la

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios  
Presidente

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Arias  
Director



7940

Ácido Zoledrónico



dosis y el porcentaje acumulado de la droga excretada en 0-24 horas fue independiente de la dosis. El clearance renal de 0-24 horas en estos pacientes fue de  $3.7 \pm 2,0$  L/h y el clearance plasmático representando la eliminación renal más la del hueso, fue de  $5,6 \pm 2,5$  L/h. El clearance del ácido zoledrónico es independiente de la dosis y no se ve afectado por el peso corporal, sexo, edad y raza. En un estudio en pacientes con cáncer, incrementando el tiempo de infusión de una dosis de 4 mg de 5 minutos (n=5) a 15 minutos (n=7), provocó un descenso del 34 % en la concentración del ácido zoledrónico hacia el final de la infusión, y un 10 % de incremento en el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo.

Población especial: 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 es afectada por la raza en pacientes con cáncer o metástasis óseas.

Insuficiencia hepática: no hay datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: no hay datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal severa. En estudios con pacientes con cáncer y metástasis óseas quienes tenían una función renal de normal a moderada clearance de creatinina de  $81 \pm 30$  ml / min ( $4,9 \pm 1,8$  l / h), el clearance renal del ácido zoledrónico fue encontrado estrechamente relacionado con el clearance de creatinina. En promedio, el clearance del ácido zoledrónico en estos pacientes fue de  $82 \pm 35$  % del clearance de creatinina.

**Farmacodinamia:** estudios clínicos en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor con una única dosis de infusión muestran una disminución del calcio y fósforo en suero y un aumento de la excreción urinaria de calcio y fósforo.

En pacientes con hipercalcemia inducida por tumor y metástasis óseas la excesiva hiperreactividad osteoclástica, ocasiona daño articular debido a la resorción ósea.

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Pico  
Presidente

M.R. PHARMA S.A.

Marcos A. Di Gregorio  
Ejecutivo de Marketing



4940

Ácido Zoledrónico



El exceso de liberación de calcio desde el hueso a la sangre ocasiona poliuria y trastornos gastrointestinales, con deshidratación progresiva y disminución de la tasa de filtrado glomerular. Esto a su vez se traduce en una mayor reabsorción renal de calcio, ocasionando un ciclo de empeoramiento sistémico de hipercalcemia. Una reducción de la resorción ósea y una adecuada administración de líquidos, es esencial para el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores.

Los pacientes que poseen hipercalcemia inducida por tumores se pueden clasificar en general en dos grupos de acuerdo al mecanismo fisiopatológico: hipercalcemia humoral e hipercalcemia debido a metástasis óseas. En el primer caso se activan los osteoclastos y la resorción ósea es estimulada por factores sintetizados por las células tumorales, que circulan sistémicamente.

La invasión del hueso por células tumorales también puede dar lugar a hipercalcemia que produce la resorción ósea por los osteoclastos. Tumores normalmente asociados a este tipo de hipercalcemia incluyen cáncer de mama y mieloma múltiple.

#### **POSOLOGIA:**

##### 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. Una vigorosa hidratación salina puede ser suficiente para el tratamiento de la hipercalcemia leve y asintomática. La dosis máxima recomendada del ácido zoledrónico en hipercalcemia inducida por tumores (concentración de calcio sérico corregida según la albúmina  $\geq 12,0$  mg /dl ó 3,0 mmol / L) es de 4 mg administrada en única dosis por vía intravenosa en no menos de 15 minutos. Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados antes de la administración. Los pacientes que muestran una respuesta completa (normalización del calcio sérico  $\leq 2,7$  mmol/L) y recaen o que son refractarios al tratamiento inicial, pueden volver a ser tratados con 8 mg de ácido zoledrónico, administrado en una infusión única intravenosa de 15 minutos. Sin embargo se esperará por lo menos una semana antes de la repetición del tratamiento por si se produce una respuesta completa a la dosis inicial.

##### Mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos:



M. R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Ríos  
Presidente

M.R. PHARMA S.A.

Miguel Ángel Di Gregorio  
Director General  
RUC 11.122.000.000.000



4940

Ácido Zoledrónico



La dosis recomendada en pacientes con clearance de creatinina  $> 60$  ml/min es de 4 mg de ácido zoledrónico administrado en una infusión de 15 minutos, cada 3 a 4 semanas. La duración óptima del tratamiento no se conoce.

En pacientes con función renal reducida (insuficiencia renal leve o moderada) se enumeran en la siguiente tabla las dosis administradas:

Clearance de creatinina (ml/min)	Dosis recomendada de ácido zoledrónico
$> 60$ ml/min	4.0 mg
50-60	3.5 mg
40-49	3.3 mg
30-39	3.0 mg

Durante el tratamiento la concentración de creatinina sérica debe medirse antes cada dosis de ácido zoledrónico, y el tratamiento debe ser ajustado para evitar el daño renal (Ver advertencias y precauciones).

Además se recomienda administrar un suplemento de 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D diaria, por vía oral.

#### **Liofilizado:**

**Preparación de la solución:** cada vial de ácido zoledrónico se reconstituye con 5 ml de agua estéril para inyección, en forma aséptica, agitar hasta disolución total.

Para preparar una solución para infusión que contenga 8 mg de ácido zoledrónico, se reconstituye bajo condiciones asépticas dos frascos de 4 mg añadiendo a cada uno 5 ml de agua estéril para inyección como se ha descrito para el caso anterior.

Diluir en ambos casos la solución resultante con 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % p/v ó solución de glucosa al 5 % p/v.

#### **Solución concentrada**

##### **Preparación de la solución:**

Diluir la solución con 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % p/v ó solución de glucosa al 5 % p/v.

M. R. PHARMA S.A.  
Sebastian Martínez Ríos  
Presidente

M.R. PHARMA S.A.  
Miguel Ángel Gregorio  
M.N. 147.147.147



40

Ácido Zoledrónico



**No mezclar la solución reconstituida de ácido zoledrónico con soluciones que contengan calcio, como la solución Ringer.**

La solución preparada con ácido zoledrónico deberá ser utilizada preferentemente de inmediato, en caso contrario la conservación antes de su utilización es responsabilidad del profesional y deberá conservarse en heladera entre 2 y 8 ° C, dejar que la solución refrigerada alcance la temperatura ambiente antes de ser administrada. El tiempo transcurrido entre la reconstitución, dilución y la administración no debe exceder las 24 horas en total.

Los estudios realizados con frascos de vidrio y con diferentes tipos de bolsa (prellenadas con cloruro de sodio al 0,9 % p/v ó solución de glucosa al 5 %) de infusión y guías de infusión 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 infusión separada.**

Debido al riesgo significativo de deterioro de la función renal, la dosis única de ácido zoledrónico no debe exceder los 4 mg y debe administrarse como una única infusión intravenosa, en no menos de 15 minutos.

**NOTA:** las soluciones para uso parenteral deben ser inspeccionadas visualmente antes de inyectar, desecharlas si se observan partículas en suspensión o cambios de coloración.

**CONTRAINDICACIONES:** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al ácido zoledrónico u otros bisfosfonatos o a algunos de los excipientes de la formulación del ácido zoledrónico .

#### **ADVERTENCIAS:**

**Debido a los riesgos clínicamente significativos del deterioro en la función renal los cuales pueden progresar a insuficiencia renal, la dosis única del ácido zoledrónico no debe exceder de los 4 mg y la duración de la infusión no menos de 15 minutos.**

M. R. PHARMA S.A.  
Sebastian Martinez Rios  
Presidente

M. R. PHARMA S.A.  
Marcos Ariel Di Gregorio  
Director General





4940

Ácido Zoledrónico



Los bisfosfonatos, incluido el ácido zoledrónico han sido asociados con manifestaciones de toxicidad renal como deterioro de la función renal y una potencial insuficiencia renal. En estudios clínicos, el riesgo por el deterioro de la función renal (definida con un aumento de la creatinina sérica) aumentó significativamente en pacientes que recibieron ácido zoledrónico durante 5 minutos comparado con pacientes que recibieron la misma dosis durante 15 minutos. En pacientes que reciben 8 mg de ácido zoledrónico y administrados durante 15 minutos, los riesgos del deterioro de la función renal y la insuficiencia renal están significativamente incrementados.

- Los pacientes que reciben ácido zoledrónico deben ser sometidos a estudios de los parámetros de la función renal antes del tratamiento y periódicamente después del tratamiento para monitorear la función renal.
- El riesgo potencial de la insuficiencia renal y las consecutivas dosis con ácido zoledrónico debe ser evaluado cuidadosamente frente los potenciales beneficios del tratamiento.
- No se recomienda el tratamiento en pacientes con metástasis óseas y con insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia renal pre-existente y múltiples ciclos con ácido zoledrónico u otros bisfosfonatos son factores de riesgo para el deterioro de la función renal.
- Factores predisponentes para el deterioro renal como deshidratación, uso de drogas nefrotóxicas, deben ser en lo posible identificadas y consideradas cuidadosamente.
- En los pacientes con hipercalcemia inducida por tumores con insuficiencia renal grave, el tratamiento con ácido zoledrónico debe ser considerado solo después de evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento.
- En los pacientes con mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos, se debe ajustar el tratamiento si la función renal se deteriora.
- El ácido zoledrónico no debe utilizarse en mujeres embarazadas, debido al posible daño fetal. En estudios con ratas preñadas, se observaron pérdidas pre y post implantación, disminución de fetos viables, y malformaciones fetales esqueléticas, viscerales y externas. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas.

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios  
Presidente

M.R. PHARMA S.A.

Marcelo Arce de Goyardo  
Gerente General  
M.R. PHARMA S.A.



14/10/14

Ácido Zoledrónico



- Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con ácido zoledrónico debe ser informada sobre los posibles daños al feto, como también se debe advertir a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos en el caso que queden embarazadas.

## PRECAUCIONES

**Generales:** después de la iniciación del tratamiento con ácido zoledrónico deben controlarse los niveles de calcio, magnesio y fosfato así como los niveles de creatinina sérica. Si apareciera hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia, una terapia sustitutiva debe implementarse rápidamente.

Los pacientes con hipercalcemia inducida por tumor deben ser hidratados adecuadamente antes de la administración del ácido zoledrónico, no deben usarse diuréticos de asa hasta que el paciente esté adecuadamente hidratado y debe utilizarse con precaución en combinación con ácido zoledrónico a fin de evitar la hipocalcemia.

El ácido zoledrónico debe ser administrado con precaución en combinación con otros fármacos nefrotóxicos.

**Insuficiencia renal:** hay estudios limitados respecto al uso del ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal. El ácido zoledrónico se excreta inalterado por los riñones y el riesgo de reacciones adversas renales puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes sometidos a esta terapia deben ser estrictamente monitoreados en la función renal. La creatinina sérica debe ser controlada antes de cada dosis de ácido zoledrónico.

Estudios con ácido zoledrónico en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores excluye pacientes con creatinina sérica  $\geq 400 \mu\text{mol/L}$  ó  $4,5 \text{ mg/dl}$ . No hay datos clínicos y farmacocinéticos disponibles para seleccionar la dosis o normas previstas como asegurar el uso del ácido zoledrónico sin riesgos en pacientes con disfunción renal, debe ser usado únicamente si los posibles beneficios superan los posibles riesgos y después de considerar otros tratamientos opcionales. En pacientes que requieren la repetición del tratamiento para hipercalcemia inducida por tumores, los niveles de creatinina sérica deben ser evaluados antes de cada dosis. Pacientes con deterioro de la función renal deben ser evaluados si los posibles beneficios superan los posibles riesgos.

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martínez Ríos  
Presidente

M.R. PHARMA S.A.

Marcelo Adán Di Gregorio

14/10/14



4940

Ácido Zoledrónico



Los siguientes criterios deben aplicarse en pacientes que repiten el tratamiento con ácido zoledrónico y quienes experimenten una disminución de la función renal después del tratamiento

- Si los pacientes poseen un nivel normal de creatinina sérica antes del tratamiento con ácido zoledrónico, pero experimentan un incremento de 0,5 mg/dl dentro de las dos semanas de la próxima dosis, en estos casos debe discontinuarse el tratamiento hasta que los niveles de creatinina estén al menos dentro de un 10 % de su valor basal.
- Si los pacientes poseen un nivel normal de creatinina anterior al tratamiento con ácido zoledrónico pero experimentan un incremento de 1,0 mg/dl dentro de las dos semanas de la próxima dosis, en estos casos debe discontinuarse el tratamiento hasta que los niveles de creatinina estén al menos dentro de un 10 % de su valor basal.

En pacientes con mieloma múltiple y con metástasis de tumores sólidos, con evidencia de una insuficiencia renal grave, el uso de ácido zoledrónico no es recomendado.

En pacientes con mieloma múltiple y con metástasis de tumores sólidos, con evidencia de una insuficiencia renal moderada se recomiendan dosis bajas de ácido zoledrónico.

En aquellos pacientes que se evidencia un deterioro renal, el tratamiento debe ser suspendido y se debe reanudar únicamente cuando la creatinina sérica retorne al 10 % del nivel basal.

Insuficiencia hepática: hay datos limitados sobre el uso del ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor con insuficiencia hepática y estos datos no son suficientes para seleccionar la dosis o como asegurar su uso sin riesgos en estos pacientes.

Pacientes con asma: en estudios clínicos no se ha observado broncoconstricción asociado con la administración del ácido zoledrónico mientras con otros bisfosfonados se observó broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles a la Aspirina.

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 lleven a cabo estas actividades.

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios  
Presidente

M.R. PHARMA S.A.

México, A.C. 28 Gregorio  
P.O. Box 14787  
M.N. 1239- N/A 14,787



4940

Ácido Zoledrónico



Osteonecrosis de la mandíbula: estudios clínicos recientes han demostrado la presencia de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con cáncer que reciben regímenes de tratamientos que incluyen bisfosfonatos; algunos de estos pacientes estaban medicados con quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos reportados se habían asociado con procedimientos invasivos como extracciones dentales; algunos de ellos habían presentado signos locales de infección que incluía osteomielitis. Un examen dental llevado a cabo por un odontólogo es recomendado antes de la instauración del tratamiento con ácido zoledrónico en pacientes con factores de riesgo concomitante como cáncer, quimioterapia, uso de corticosteroides y en paciente con poca higiene oral.

Mientras el paciente esté en tratamiento activo con ácido zoledrónico deberá evitarse cualquier procedimiento oral invasivo para los pacientes que desarrollan osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, las cirugías dentales pueden exacerbar esta condición. Para pacientes que requieren procedimientos dentales, no existe información disponible que sugiera que la discontinuidad del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula.

Dolor musculoesquelético:

Se han reportados casos de dolores graves y en ocasiones incapacitante de huesos, articulaciones y/o músculos en pacientes tratados con bisfosfonatos. Sin embargo dichos informes han sido infrecuentes.

El tiempo para el inicio de los síntomas ha sido desde un día hasta varios meses después de comenzar la terapia con ácido zoledrónico. En la mayoría de los pacientes los síntomas se aliviaron al interrumpir el tratamiento. En algunos casos hubo recurrencia de los síntomas cuando el paciente se expuso nuevamente al mismo fármaco u otro bisfosfonato.

Tests de Laboratorio: calcio sérico, electrolitos, fosfatos, magnesio, creatinina y CBC, hematocrito/hemoglobina deben ser cuidadosamente monitoreados en pacientes tratados con ácido zoledrónico.

La creatinina sérica debe ser controlada antes de cada dosis de ácido zoledrónico.

**Interacciones:** estudios clínicos in vitro han demostrado que aproximadamente el 22 % del ácido zoledrónico está unido a las proteínas plasmáticas. Asimismo en otros estudios in vitro

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios  
Presidente

M. R. PHARMA S.A.

México, A. P. D. I. Querétaro  
Dirección: Toluca  
MEX. 36200 - TEL. 14747



4940

Ácido Zoledrónico



se observó que no inhibe las enzimas microsomales del citocromo P450. No se han realizado estudios in vivo de interacciones con otras drogas, pero se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglucósidos, dado que ambos agentes ejercen una acción aditiva dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante períodos prolongados, además debe prestarse atención que no se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento. Administrando ácido zoledrónico concomitantemente con agentes antineoplásicos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente, no se observaron interacciones clínicas evidentes. Debe tenerse especial precaución el uso junto con diuréticos debido a un aumento del riesgo de hipocalcemia.

**Carcinogénesis:** se realizaron estudios en ratones y ratas, con dosis orales de 0,1; 0,5 ó 2,0 mg/Kg /día, se observó un aumento en la incidencia de adenomas glandulas de Harderian en hembras y machos en todos los grupos tratados con dosis  $\geq$  a 0,002 veces la dosis intravenosa humana de 4 mg y en comparación con la superficie corporal relativa. En ratas se les administró dosis de 0,1; 0,5; ó 2,0 mg/Kg/día no se observó aumento de la incidencia de tumores, con dosis  $\leq$  a 0,2 veces la dosis intravenosa humana de 4 mg en comparación con la superficie corporal relativa.

**Mutagénesis:** el ácido zoledrónico no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad realizados.

**Teratogénesis:** el ácido zoledrónico es teratogénico en ratas en dosis subcutáneas  $\geq$  0,2 mg/Kg no se observó teratogenicidad ni genotoxicidad en los conejos, pero si toxicidad materna.

**Disminución de la fertilidad:** el ácido zoledrónico fue administrado a ratas hembras por vía subcutánea en dosis de 0,01; 0,03; ó 0,10 mg/Kg/día, comenzando 15 días antes del apareamiento y continuando durante la gestación. Se observó en el grupo de dosis altas, disminución de la ovulación y del número de ratas preñadas. Efectos observados en la dosis media y en las dosis altas incluyeron un aumento en la pérdida de preimplantaciones y una disminución en el número de implantaciones y vidas fetales.

**Embarazo (categoría D):** como no se tiene suficiente experiencia de uso durante el embarazo humano, el ácido zoledrónico no debe administrarse durante este período a menos que los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto.

Los bisfosfonatos son incorporados en la matriz ósea, desde donde son liberados gradualmente durante períodos que comprenden desde semanas a años. El grado de

M. R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Brios  
Presidente

M.R. PHARMA S.A.

Marco Ariel Di Gregorio  
Presidente  
M.N. 10000-000-101387



1940

Ácido Zoledrónico



incorporación de los bisfosfonatos en los huesos de adultos, y por lo tanto la cantidad disponible para la liberación a circulación sistémica, está directamente relacionada con el total de la dosis y la duración del uso de los bisfosfonatos.

No han sido establecidos el impacto de la variable como el tiempo entre el cese de la terapia con bisfosfonatos y la concepción, el tipo de bisfosfonato utilizado, la vida de administración (oral o intravenosa).

En ratas hembras tratadas con dosis de 0.01, 0.03 o 0.1 mg/Kg/día de ácido zoledrónico 15 días antes del apareamiento y durante la gestación, el número de muertes y la supervivencia de los recién nacidos se redujo en los grupos de dosis medias y altas

La mortalidad materna puede estar relacionada con la inhibición de movilización de calcio del esqueleto, lo que resulta en una hipocalcemia pos parto. Esto parece ser un efecto tipo de los bisfosfanatos.

En ratas gestantes tratadas con dosis subcutáneas de ácido zoledrónico de 0.1, 0.2 o 0.4 mg/Kg/día durante la gestación, se observaron en los grupos tratados con dosis medias y altas efectos adversos fetales. Estos efectos incluyen: aumentos de pérdidas pre- y post-implantación, disminución de fetos viables, malformaciones esqueléticas, viscerales y externas en el feto.

**Lactancia:** como no se sabe si el ácido zoledrónico es excretado por la leche materna, no debe ser administrado a mujeres que amamantan. Cabe señalar, sin embargo, que los bisfosfonatos no sólo se absorben poco a partir del tracto gastrointestinal sino que además, cuando se excretan en la leche, lo hacen formando un complejo bisfosfonato - calcio que no se absorbe.

**Uso en pediatría:** la seguridad y eficacia del ácido zoledrónico no ha sido establecida en esta población. Debido a la retención en los huesos largos el ácido zoledrónico solo debe administrarse en niños si los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales.

**Uso en geriatría:** en estudios clínicos con ácido zoledrónico en hipercalcemia inducida por tumor sobre 34 pacientes de 65 años o más no se observaron diferencias significativas en la respuesta o en las reacciones adversas cuando se administró a estos pacientes comparado con pacientes jóvenes.

En estudios clínicos con ácido zoledrónico a pacientes con mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos, mayores a 65 años se puso de manifiesto una seguridad y eficacia similar comparado con pacientes jóvenes.

M. R. PHARMA S.A  
Sebastian Martínez Rio  
Presidente

M.R. PHARMA S.A.  
Mónica María Di Gregorio  
Directora Ejecutiva  
M.N. 1.400.200.14.001



4940

Ácido Zoledrónico



Sin embargo debido a que en pacientes geriátricos es mayor la frecuencia de disminución de las funciones hepáticas, renal y cardíaca y concomitantemente otras enfermedades y terapias, debe ser administrado con precaución.

#### **REACIONES ADVERSAS:**

Después de la administración intravenosa del ácido zoledrónico, las reacciones adversas más comunes son leves y transitorias, similares a los reportados con otros bisfosfonatos.

Los pacientes experimentan un estado gripal: fiebre, escalofríos, dolor óseo y/o artralgias y mialgias. Ocasionalmente se han reportado reacciones gastrointestinales tales como náuseas y vómitos. Reacciones en el lugar de la infusión tal como enrojecimiento o tumefacción, son poco frecuentes. En la mayoría de los casos no se requiere de tratamiento específico y desaparece a las 24 ó 48 horas. Casos aislados de rash, prurito y/o dolor torácico, se han reportado luego de la administración con ácido zoledrónico. Al igual que ocurre con otros bisfosfonatos 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 disódico 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:

**Generales:** astenia, dolor torácico, edema en las piernas, mucositis,metastásis.

**Aparato digestivo:** disfagia.

**Sistema linfático y hemático:** granulocitopenia, trombocitopenia, pancitopenia.

**Infecciones:** infecciones inespecíficas.

**Anormalidades de Laboratorio:** hipocalcemia.

**Metabólicas y nutricionales:** deshidratación.

**Músculo-esqueléticas:** artralgias, osteonecrosis de mandíbula (crónico)

**Sistema nervioso:** dolor de cabeza, somnolencia.

M. R. PHARMA S.A

Sebastian Martinez Rio  
Presidente

M.R. PHARMA S.A

Marco Antonio Orexorio  
Director Médico



4940

Ácido Zoledrónico



**Aparato respiratorio: derrame pleural.**

**SOBREDOSIFICACION:** no hay experiencia de una sobredosis aguda con ácido zoledrónico. Dos pacientes recibieron 32 mg durante 5 minutos en estudios clínicos; ninguno de los dos pacientes experimentó toxicidad clínica ni de Laboratorio. Una sobredosis puede causar una hipocalcemia, hipofosfatemia, e hipomagnesemia clínicamente significativas, éstos 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 un aumento del riesgo de toxicidad renal comparado con la misma dosis administrada durante 15 minutos. En estudios clínicos controlados administrando 8mg de ácido zoledrónico, mostraron un aumento del riesgo de toxicidad comparado con 4 mg aún cuando se lo administró durante 15 minutos y no fue asociado con beneficios adicionales

en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor.

**El ácido zoledrónico debe ser administrado con una única dosis de 4 mg y con un tiempo de duración de la infusión de 15 minutos.**

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutierrez: Tel.: (11) 4962-6666 / 2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel.: (11) 4941-6191 / 6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (11) 4801-5555.

Hospital Alejandro Posadas: Tel.: (11) 4654-6648 / 4658-7777.

**Presentación:**

**Acido zoledronico MR Pharma - Liofilizado:** envase conteniendo 1 frasco ampolla con liofilizado y 1 ampolla con disolvente.

M. R. PHARMA S.A

Sebastian Martinez Rio  
President

MR PHARMA S.A

Marcos Ariel M. Gregorio  
DIRECCION GENERAL  
M.N. 1400-140-01/07





4940  
Ácido Zoledrónico



**Acido zoledronico MR Pharma - Solución concentrada:** envase conteniendo 1 frasco ampolla con solución concentrada

**Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C**  
**Mantener fuera del alcance de los niños.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas,  
Provincia de Buenos Aires. Argentina

Rev. 09-2009

M. R. PHARMA S.A

Sebastian Martinez Rio  
Presidente

M.R. PHARMA S.A

Marcos Ariel Di Gregorio  
Director Técnico  
M.N. 1235 - 14787



4940

Ácido Zoledrónico



**PROYECTO DE RÓTULO**

**ACIDO ZOLEDRONICO MR PHARMA**

**ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg**

**Injectable liofilizado para infusión intravenosa**

**Venta bajo receta**

**Industria Argentina**

**Contenido:** envase conteniendo 1 frasco-ampolla con liofilizado y 1 ampolla con disolvente.

**Composición:**

**Cada frasco ampolla contiene:**

Acido zoledrónico monohidratado (equiv. a 4,00 mg de ácido zoledrónico anhidro)	4,264 mg
Manitol	220,000 mg
Citrato de sodio	24,000 mg

**Cada ampolla disolvente contiene:**

Agua calidad inyectable	5,0 ml
-------------------------	--------

**Posología:** ver prospecto adjunto.

**Via administración:** IV

**Lote:**

**Fecha de vencimiento:**

**Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C**

**Mantener fuera del alcance de los niños.**

**M. R. PHARMA S.A**

Sebastian Martinez Rio  
Presidente

**M.R. PHARMA S.A.**

Miguel Angel Di Gregorio  
Presidente  
M.R. PHARMA S.A. 16187



14940

Ácido Zoledrónico



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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas,  
Provincia de Buenos Aires. Argentina

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios  
Presidente

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio  
Farmacéutico  
M.R. PHARMA S.A.



4940

Ácido Zoledrónico



**PROYECTO DE ETIQUETA (LIOFILIZADO)**

**ACIDO ZOLEDRONICO MR PHARMA**

**ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg**

**Inyectable liofilizado para infusión intravenosa**

**Venta bajo receta**

**Industria Argentina**

**Cada frasco ampolla contiene:**

Acido zoledrónico monohidratado (equiv.

a 4,00 mg de ácido zoledrónico anhidro)

4,264 mg

Manitol

220,000 mg

Citrato de sodio

24,000 mg

**Vía administración: IV**

**Lote:**

**Fecha de vencimiento:**

**Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C**

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martínez Ríos  
Presidente

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio  
M. R. PHARMA S.A. 10.187



4940



Ácido Zoledrónico

**PROYECTO DE ETIQUETA (SOLVENTE)**

**SOLVENTE PARA ACIDO ZOLEDRONICO MR PHARMA**

**Venta bajo receta**

**Industria Argentina**

**Cada ampolla contiene:**

Agua calidad inyectable

5,0 ml

**Lote:**

**Fecha de vencimiento:**

**Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C**

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A

M. R. PHARMA S.A

Sebastian Martinez Rio  
Presidente

M.R. PHARMA S.A

Marcos Ariel Di Gregorio  
Farmacéutico  
M.R. PHARMA S.A



4940

Ácido Zoledrónico

**PROYECTO DE RÓTULO****ACIDO ZOLEDRONICO MR PHARMA****ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg /5ml****Solución inyectable concentrada para infusión intravenosa****Venta bajo receta****Industria Argentina****Contenido:** envase conteniendo 1 frasco-ampolla con solución concentrada**Composición:****Cada frasco ampolla contiene:**

Acido zoledrónico monohidratado (equiv. a 4,00 mg de ácido zoledrónico anhidro)	4,264 mg
Manitol	220,000 mg
Citrato de sodio	24,000 mg
Agua calidad inyectable	5,0 ml

**Posología:** ver prospecto adjunto.**Via administración:** IV (diluir antes de administrar)**Lote:****Fecha de vencimiento:****Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C****Mantener fuera del alcance de los niños.**

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

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).****M. R. PHARMA S.A.**  
Sebastián Martínez  
Presidente**M.R. PHARMA S.A.**Marcos Ariel Di Gregorio  
D. N. 14.747  
M. R. PHARMA S.A. 14.747



4940



Ácido Zoledrónico

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio - Farmacéutico

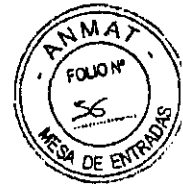
M.R. Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas,  
Provincia de Buenos Aires. Argentina

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martínez Rio:  
President

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio  
Director Técnico



Ácido Zoledrónico

**PROYECTO DE ETIQUETA (SOLUCIÓN CONCENTRADA)**

**ACIDO ZOLEDRONICO MR PHARMA**

**ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg /5ml**

**Solución inyectable concentrada para infusión intravenosa**

**Venta bajo receta**

**Industria Argentina**

**Cada frasco ampolla contiene:**

Acido zoledrónico monohidratado (equiv. a 4,00 mg de ácido zoledrónico anhidro)	4,264 mg
Manitol	220,000 mg
Citrato de sodio	24,000 mg
Agua calidad inyectable	5,0 ml

**Posología:** ver prospecto adjunto.

**Vía administración:** IV (diluir antes de administrar)

**Lote:**

**Fecha de vencimiento:**

**Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A

M. R. PHARMA S.A

Sebastian Martinez Rilo:  
Presidente

M.R. PHARMA S.A

Marcos Ariel Di Gregorio  
Director Técnico





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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-017204-09-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4940, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por MR PHARMA 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: ACIDO ZOLEDRONICO MR PHARMA

Nombre/s genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ESTADOS UNIDOS 5105, EL TRIÁNGULO, MALVINAS ARGENTINAS, PROV. DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: ACIDO ZOLEDRONICO MR PHARMA.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación*  
*e Institutos*  
*A.N.M.A.7.*

Clasificación ATC: M05BA08.

Indicación/es autorizada/s: HIPERCALCAMIA INDUCIDA POR TUMOR. UNA VIGOROSA HIDRATACION SALINA Y UNA TERAPIA PARA HIPERCALCEMIA DEBE INICIARSE RAPIDAMENTE Y DEBEN REPONERSE 2 LITROS/DIA DE LIQUIDO PARA REEMPLAZAR LA ORINA QUE SE ELIMINA. LA HIPERCALCEMIA LEVE O ASINTOMATICA DEBE SER TRATADA CON MEDIDAS CONSERVADORAS (HIDRATACION SALINA CON O SIN DIURETICOS) LA SOBREHIDRATACION DEBE EVITARSE EN PACIENTES QUE PADECEN INSUFICIENCIA CARDIACA. MIELOMA MULTIPLE Y METASTASIS OSEAS DE TUMORES SÓLIDOS JUNTO CON LA TERAPIA ANTINEOPLASICA ESTANDAR.

Concentración/es: 4,0 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) 4,0 MG.

Excipientes: CITRATO DE SODIO 24 MG, MANITOL 220 MG.

CADA AMPOLLA DE SOLVENTE CONTIENE

AGUA PARA INYECTABLE (DISOLVENTE), 5 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

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



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación*  
*e Institutos*  
*A.N.M.A. 7.*

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA CON SU CORRESPONDIENTE AMPOLLA DE SOLVENTE

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA CON SU CORRESPONDIENTE AMPOLLA DE SOLVENTE

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 15 Y 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: ACIDO ZOLEDRONICO MR PHARMA.

Clasificación ATC: M05BA08.

Indicación/es autorizada/s: HIPERCALCAMIA INDUCIDA POR TUMOR. UNA VIGOROSA HIDRATACION SALINA Y UNA TERAPIA PARA HIPERCALCEMIA DEBE INICIARSE RAPIDAMENTE Y DEBEN REPONERSE 2LITROS/DIA DE LIQUIDO PARA REEMPLAZAR LA ORINA QUE SE ELIMINA. LA HIPERCALCEMIA LEVE O ASINTOMATICA DEBE SER TRATADA CON MEDIDAS CONSERVADORAS (HIDRATACION SALINA CON O SIN DIURETICOS ) LA SOBREHIDRATACION DEBE EVITARSE EN PACIENTES QUE PADECEN INSUFICIENCIA CARDIACA. MIELOMA MULTIPLE Y METASTASIS OSEAS DE TUMORES SÓLIDOS JUNTO CON LA TERAPIA ANTINEOPLASICA ESTANDAR.

Concentración/es: 4,0 MG / 5 ML de ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO).



*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) 4,0 MG / 5 ML.

Excipientes: CITRATO DE SODIO 24 MG / 5 ML, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P.  
5,0 ML, MANITOL 220 MG / 5 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

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

Presentación: POR 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: POR 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses.


Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 15 Y 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a MR PHARMA S.A. el Certificado N° **55750**, en la Ciudad de Buenos  
Aires, a los \_\_\_\_ días del mes de **30 AGO 2010** de \_\_\_\_, siendo su vigencia por  
cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**4940**

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