



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-56111362-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2018-56111362-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S. A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ACIDO ZOLEDRONICO MICROSULES / ACIDO ZOLEDRONICO Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE (IV) / ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg; aprobada por Certificado N° 52866.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S. A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ACIDO ZOLEDRONICO MICROSULES / ACIDO ZOLEDRONICO Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE (IV) / ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-09829527-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-09829636-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52866, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-56111362-APN-DGA#ANMAT

Proyecto de Prospecto para el profesional
Industria Argentina

ACIDO ZOLEDRONICO MICROSULES

ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg

Polvo liofilizado inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: IV



"Este Medicamento es Libre de Gluten"

Vía de administración: infusión intravenosa

Cada frasco ampolla contiene:

Ácido zoledrónico 4 mg

Excipientes: Manitol, Citrato de sodio

Cada ampolla disolvente contiene:

Agua para inyectable 5,0 ml

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la resorción osteoclástica. Clasificación ATC: M05BA08

INDICACIONES

- Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea, o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea.
- Tratamiento de pacientes adultos con hipercalcemia inducida por tumor (HIT)

ACCION FARMACOLOGICA

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

FARM. GABRIELA E. SAENZ
DIRECTOR TÉCNICO APODERADO
IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

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 de 5 ó 15 minutos de 2; 4; 8 ó 16 mg de Ácido Zoledrónico fueron administrados a 32 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 de $T_{1/2\alpha}$ a 0,23 horas y $T_{1/2\beta}$ 1,75 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.

Estudios In Vitro con Ácido Zoledrónico mostraron que no hay afinidad con los componentes celulares de la sangre humana. La unión a proteínas plasmáticas es baja, alrededor del 22 %, e independientemente de la concentración de Ácido Zoledrónico.

Metabolismo: El ácido Zoledrónico no inhibe las enzimas del citocromo P450 de los seres humanos in vitro y no sufre biotransformación in vivo. No se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. El resto se une al tejido óseo, de allí pasa a la circulación y se elimina inalterado por vía renal.

Excreción: En un estudio en pacientes con cáncer y metástasis óseas, el 44 ± 18 % de la dosis de ácido Zoledrónico administrado fue encontrada en la orina después de las 24 horas, mientras que el resto se une principalmente al tejido óseo, de este se libera lentamente volviendo a la circulación sistémica con una vida media de 167 horas. El área bajo la Curva (concentración plasmática a versus tiempo) fue lineal relativo a la 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 $4 \pm 2,3$ L/h y el clearance plasmático representando la eliminación renal mas la del hueso fue de 5.6 ± 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 a 15 minutos, provoco un

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

descenso del 30 % en la concentración del Ácido Zoledrónico hacia el final de la infusión, y un 21 % de incremento en el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Datos farmacocinéticos limitados en niños con osteogénesis imperfecta grave sugieren que la farmacocinética de ácido zoledrónico en niños de 3 a 17 años es similar a la de los adultos a niveles de dosis mg/kg similares. Parece que la edad, el peso, el género y el aclaramiento de creatinina no tienen ningún efecto sobre la exposición sistémica a ácido zoledrónico.

Insuficiencia renal

El aclaramiento renal de ácido zoledrónico se correlacionó con el aclaramiento de creatinina, representando el aclaramiento renal un $75 \pm 33\%$ del aclaramiento de creatinina, cuya media fue de 84 ± 29 ml/min (intervalo 22 a 143 ml/min) en los 64 pacientes estudiados. Se observaron pequeños incrementos en el AUC(0-24hr), de alrededor del 30% al 40% en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, comparado con pacientes con función renal normal, y una ausencia de acumulación del medicamento tras dosis múltiples independientemente de la función renal, sugieren que no son necesarios los ajustes de dosis de ácido zoledrónico en caso de insuficiencia renal leve (Clcr = 50–80 ml/min) y moderada hasta un aclaramiento de creatinina de 35 ml/min. El uso de ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 35 ml/min) está contraindicado debido a un incremento del riesgo de insuficiencia renal en esta población.

FARMACODINAMIA

Estudios clínicos en pacientes con hipercalcemia maligna 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.

POSOLOGIA Y MODO DE USO

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

Adultos y personas de edad avanzada

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.813
MICROSHILS ARGENTINA
S.A. DE S.C.I.A.

IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT

La dosis recomendada en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea es de 4 mg de ácido zoledrónico cada 3 ó 4 semanas.

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

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

Tratamiento de la HIT

Adultos y personas de edad avanzada

La dosis recomendada en hipercalcemia (concentración corregida de calcio sérico respecto a la albúmina $\geq 12,0$ mg/dl ó $3,0$ mmol/l) es una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico.

Insuficiencia renal HIT:

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

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

Cuando se inicia el tratamiento con Ácido Zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple o con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se deberá determinar la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina (CLcr). El CLcr se calcula a partir de la creatinina sérica utilizando la fórmula de Cockcroft- Gault. No se recomienda Ácido Zoledrónico en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida para esta población como CLcr < 30 ml/min, antes del inicio del tratamiento. En los ensayos clínicos con ácido zoledrónico, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 265 $\mu\text{mol/l}$ ó $> 3,0$ mg/dl.

Para pacientes con función renal normal (definida como CLcr > 60 ml/min), Ácido Zoledrónico puede administrarse directamente sin ninguna preparación adicional. En pacientes con metástasis

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT

óseas que presentaban insuficiencia renal de leve a moderada, definida para esta población como CLcr 30–60 ml/min, antes del inicio de tratamiento se recomiendan dosis reducidas de Ácido Zoledrónico .

Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	Dosis recomendada de ácido zoledrónico*
60	4.0 mg zoledronic acid
50–60	3.5 mg* zoledronic acid
40–49	3.3 mg* zoledronic acid
30–39	3.0 mg* zoledronic acid

* Las dosis se han calculado asumiendo un AUC objetivo de 0,66 (mg·hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Se espera que en los pacientes con insuficiencia renal las dosis reducidas alcancen la misma AUC que la observada en los pacientes con aclaramiento de creatinina de 75 ml/min.

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

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

En los ensayos clínicos, el tratamiento con ácido zoledrónico 4 mg/100 ml se reanudó únicamente cuando el nivel de creatinina volvió a hallarse dentro de un 10% del valor basal. El tratamiento con Ácido Zoledrónico deberá reanudarse a la misma dosis administrada antes de la interrupción del tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del ácido zoledrónico en menores de 18 años.

Uso en geriatría

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.813
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT

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

Preparación de la solución:

Cada vial de Ácido Zoledrónico Microsules se reconstituye con su disolvente, 5 ml de agua estéril para inyección, en forma aséptica, agitar hasta disolución total.

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

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 preconstitución, dilución y la administración no debe exceder las 24 horas en total.

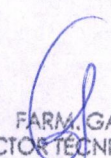
Los estudios realizados con frascos de vidrio y con diferentes tipos de bolsa (prellenadas con cloruro de sodio al 0,9 % p/v ó solución de glucosa al 5 %) de infusión y guías de infusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno, no revelaron incompatibilidad alguna con el Ácido Zoledrónico.

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.

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

Forma de administración

Vía intravenosa.


FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT

Ácido zoledrónico diluido se debe administrar como una perfusión intravenosa única durante, como mínimo, 15 minutos.

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis reducidas de ácido zoledrónico

CONTRAINDICACIONES

Esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Ácido Zoledrónico u otros bifosfonatos ó a algunos de los excipientes de la formulación del Ácido Zoledrónico Microsules.

Embarazo y Lactancia

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

General

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

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

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

Se han notificado casos de hipocalcemia grave que requieren hospitalización. En algunos casos, puede aparecer hipocalcemia con riesgo vital.

Los pacientes que están siendo tratados con Ácido Zoledrónico no deberán recibir tratamiento con ningún otro medicamento que contenga bisfosfonato de forma concomitante, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos agentes.

Hipercalcemia inducida por tumor

El Ácido Zoledrónico está indicado en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor. Una vigorosa hidratación salina y una terapia para hipercalcemia debe iniciarse rápidamente y debe

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

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). 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.

Insuficiencia renal

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

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

Ácido Zoledrónico se ha asociado con descripciones de disfunción renal. Los factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro de la función renal incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de Ácido Zoledrónico y otros bisfosfonatos y también el uso de otros medicamentos nefrotóxicos. A pesar de que el riesgo se reduce con una dosis de 4 mg de ácido zoledrónico administrada como mínimo durante 15 minutos, puede presentarse todavía deterioro de la función renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal con progresión a insuficiencia renal y diálisis después de la administración de la dosis inicial o de una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico. En algunos pacientes con administración crónica de Ácido Zoledrónico a las dosis recomendadas para prevención de eventos relacionados con el esqueleto también se presentan aumentos de creatinina sérica, aunque con menor frecuencia.

Antes de cada dosis de Ácido Zoledrónico deberán valorarse los niveles de creatinina sérica de los pacientes. Al inicio del tratamiento de pacientes con metástasis óseas con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis más bajas de ácido zoledrónico. En pacientes que muestren evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, deberá interrumpirse la administración de Ácido Zoledrónico. Solamente deberá reanudarse el tratamiento con Ácido

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.813
MICROSCOPÍA Y DIGITAL
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2019-104713683-ARNDGA#ANMAT

Zoledrónico cuando la creatinina sérica vuelva a hallarse dentro de un 10% del valor basal. El tratamiento con Ácido Zoledrónico se debe reanudar a la misma dosis administrada antes de la interrupción del tratamiento.

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

Insuficiencia hepática

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

Osteonecrósis

Osteonecrosis de mandíbula

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer, tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como Ácido Zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos descritos se han asociado con procesos dentales, tales como una extracción dental. Muchos mostraron signos de infección local incluyendo osteomielitis.

Se deben considerar los siguientes factores de riesgo al evaluar el riesgo individual de desarrollar ONM:

- Potencia del bisfosfonato (mayor riesgo para los compuestos más potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulada Cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, fumadores
- Antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procedimientos dentales invasivos y dentaduras postizas mal ajustadas

En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitante deberá considerarse un examen dental con una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos.

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia con bisfosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en pacientes que precisen procesos dentales. La valoración clínica del médico, debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio-riesgo.

Osteonecrosis otras localizaciones anatómicas

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Dolor musculoesquelético

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

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
C.A.N. 12.813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.

IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT

femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Hipocalcemia


Se ha descrito hipocalcemia en pacientes tratados con ácido zoledrónico. Se han notificado arritmias cardiacas y reacciones adversas neurológicas (incluidas convulsiones, hipoestesia y tetania) secundarias a casos de hipocalcemia graves. Se han notificado casos de hipocalcemia grave que han requerido hospitalización. En algunos casos, la hipocalcemia puede resultar potencialmente mortal. Se recomienda precaución cuando se administra ácido zoledrónico con medicamentos que causan hipocalcemia, ya que pueden tener un efecto sinérgico y provocar una hipocalcemia grave. Antes de iniciar el tratamiento con ácido zoledrónico se deberá controlar el nivel de calcio sérico y corregir la hipocalcemia. Los pacientes deberán recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

En ensayos clínicos, ácido zoledrónico se ha administrado simultáneamente con agentes anticancerosos, diuréticos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes. *In vitro*, ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450, aunque no se han realizado estudios clínicos estrictos de interacciones.

Se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglucósidos, calcitonina o diuréticos de asa, dado que estos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más largos de lo necesario.

Se recomienda precaución cuando se utilice ácido zoledrónico junto con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos. También debe prestarse atención a la posibilidad de que se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento.


FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.813
FARMACIAS ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT

En los pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de disfunción renal puede verse aumentado cuando se administre ácido zoledrónico en combinación con talidomida.

Se recomienda precaución cuando se administra ácido zoledrónico con fármacos antiangiogénicos dado que un incremento en la incidencia de ONM se ha observado en pacientes tratados de manera concomitante con estos fármacos.

Carcinogénesis: se realizaron estudios 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 glandular 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 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 sí toxicidad materna.

Disminución de la fertilidad: el Ácido Zoledrónico fue administrado a ratas hembras por vía subcutánea en dosis de 0,01; 0,03; 0 0,1 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: como no se tiene suficiente experiencia de uso durante el embarazo humano, el Ácido Zoledrónico no debe administrarse durante este periodo a menos que los beneficios para la madre superen los riesgos para 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 bifosfonatos no solo se absorben poco a partir del tracto gastrointestinal sino que además, cuando se excretan en la leche, lo hacen formando un complejo bifosfonato - calcio que no se absorbe.

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.813

IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT
S.A. de S.C.I.A.

Conducción y uso de máquinas

Las reacciones adversas como mareo y somnolencia pueden tener influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, por lo tanto, se debe tener precaución con el uso de Ácido Zoledrónico para conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En los tres días posteriores a la administración de Ácido Zoledrónico, se ha notificado de forma frecuente una reacción de fase aguda, con síntomas que incluyen dolor óseo, fiebre, fatiga, artralgia, mialgia y escalofríos; estos síntomas habitualmente se resuelven en pocos días (ver descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

Los siguientes riesgos importantes son los que se han identificado con Ácido Zoledrónico en las indicaciones autorizadas:

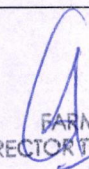
Alteración de la función renal, osteonecrosis de la mandíbula, reacción de fase aguda, hipocalcemia, efectos adversos oculares, fibrilación auricular, anafilaxis. En la Tabla se muestran las frecuencias para cada uno de estos riesgos identificados.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, relacionadas en la Tabla se han recopilado de los ensayos clínicos y de las notificaciones post-comercialización, principalmente tras el tratamiento crónico con 4 mg de ácido zoledrónico:

Las reacciones adversas están agrupadas por frecuencias, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Frecuentes:	Anemia
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, leucopenia
Raras:	Pancitopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Poco frecuentes:	Reacción de hipersensibilidad
Raras:	Edema angioneurótico


FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.813

IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT
S.A. de S.C.I.I.A.

<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Poco frecuentes:	Ansiedad, alteraciones de sueño
Raras:	Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Mareo, parestesia, alteración del gusto, hipoestesia, hiperestesia, temblores, somnolencia
<i>Trastornos oculares</i>	
Frecuentes:	Conjuntivitis
Poco frecuentes:	Visión borrosa, escleritis e inflamación orbital
Muy raras:	Uveitis, episcleritis
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Poco frecuentes:	Hipertensión, hipotensión, fibrilación auricular, hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio
Raras:	Bradycardia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Poco frecuentes:	Disnea, tos, broncoconstricción
Raras:	Enfermedad pulmonar intersticial
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, anorexia
Poco frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia estomatitis, sequedad de boca
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Poco frecuentes:	Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuentes:	Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado
Poco frecuentes:	Calambres musculares, osteonecrosis de la mandíbula
Muy raras:	Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos)
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Frecuentes:	Insuficiencia renal
Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria
Raras:	Síndrome de Fanconi adquirido
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y sofocos)
Poco frecuentes:	Astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso, reacción anafiláctica/shock, urticaria
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Muy frecuentes:	Hipofosfatemia
Frecuentes:	Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.813
MICROSULDES ARGENTINA
IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT

Poco frecuentes:

Hipomagnesemia, hipopotasemia

Raras:

Hiperpotasemia, hipernatremia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Alteración de la función renal

Ácido zoledrónico se ha asociado con notificaciones de alteración renal. En un análisis agrupado de los datos de seguridad de los ensayos de registro del ácido zoledrónico para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con procesos malignos avanzados que afectan al hueso, la frecuencia de acontecimientos adversos de insuficiencia renal que se sospechó que estaban relacionados con ácido zoledrónico (reacciones adversas) fue el siguiente: mieloma múltiple (3,2%), cáncer de próstata (3,1%), cáncer de mama (4,3%), pulmón y otros tumores sólidos (3,2%). El potencial deterioro de la función renal puede aumentar por factores que incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de ácido zoledrónico u otros bisfosfonatos, así como un uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o un tiempo de perfusión más corto del actualmente recomendado. Se han notificado casos de deterioro renal, progresión a insuficiencia renal y diálisis en pacientes después de la dosis inicial o de una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico.

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han descrito casos de osteonecrosis (especialmente de las mandíbulas) predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis, y la mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer tras una extracción dentaria u otras cirugías dentales. La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo documentados, incluyendo cáncer diagnosticado, tratamientos concomitantes (p.ej. quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y situaciones comórbidas (p.ej. anemia, coagulopatías, infección, afección oral preexistente). Aunque no se ha determinado la causalidad, se recomienda evitar la cirugía dental ya que la recuperación puede ser larga.

Fibrilación auricular

En un ensayo clínico controlado, doble ciego, aleatorizado y de 3 años de duración que evaluó la eficacia y la seguridad de 5 mg de ácido zoledrónico administrados una vez al año frente a placebo

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.813
MICROSULES ARGENTINA

IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT

en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (OPM), la incidencia global de fibrilación auricular en pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico y placebo fue de un 2,5% (96 de 3.862) y de un 1,9% (75 de 3.852), respectivamente. La proporción de reacciones adversas graves de fibrilación auricular fue de 1,3% (51 de 3.862) y de 0,6% (22 de 3.852) en pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico y placebo, respectivamente. La diferencia observada en este ensayo no se ha observado en otros ensayos con ácido zoledrónico, incluyendo los ensayos con ácido zoledrónico 4 mg, administrado cada 3-4 semanas en pacientes oncológicos. Se desconoce el mecanismo causante del aumento de la incidencia de fibrilación auricular en este ensayo clínico en particular.

Reacción de fase aguda

Esta reacción adversa al fármaco consiste en un grupo de síntomas que incluyen fiebre, mialgia, cefalea, dolor en las extremidades, náuseas, vómitos, diarrea y artralgia. El tiempo de inicio es ≤ 3 días tras la perfusión de ácido zoledrónico, y la reacción también se describe con los términos de síntomas “similares a la gripe” o “post-administración”.

Fracturas atípicas del fémur

Durante la experiencia postcomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara): Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos).

Reacciones adversas asociadas con hipocalcemia

La hipocalcemia es un riesgo identificado importante en las indicaciones aprobadas de ácido zoledrónico. En base a la revisión de los casos procedentes de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización, existe evidencia suficiente para establecer una asociación entre el tratamiento con ácido zoledrónico, la hipocalcemia reportada como acontecimiento y el desarrollo secundario de arritmias cardíacas. Existe evidencia también de la asociación de acontecimientos neurológicos secundarios a hipocalcemia que incluyen: convulsiones, hipoestesia y tetania.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.813
IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT
S.A. de S.C.I.A.

los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Acido Zoledrónico a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

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 experimento toxicidad clínica y de Laboratorio. Una sobredosis puede causar una hipocalcemia, hipofosfatemia, e hipomagnesemia clínicamente significativas, estos trastornos pueden corregirse con administración intravenosa de gluconato de calcio, fosfato de sodio ó 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 8 mg de Ácido Zoledrónico, mostraron un aumento del riesgo de toxicidad comparado con 4 mg aun cuando se lo administro 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 una eventualidad de sobredosis concurrir al hospital más cercano ó comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital Alejandro Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.

Conservara temperatura entre 15° y 30°C.

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.813
MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT

“Este medicamento posee Plan de Gestión de Riesgo”

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

PRESENTACION

ACIDO ZOLEDRONICO MICROSULES

Envases con 1, 3, 5, 10 y 50 frascos-ampolla con liofilizado y 1, 3, 5, 10 y 50 ampollas disolventes, Siendo la última presentación para USO HOSPITALARIO.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.866

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

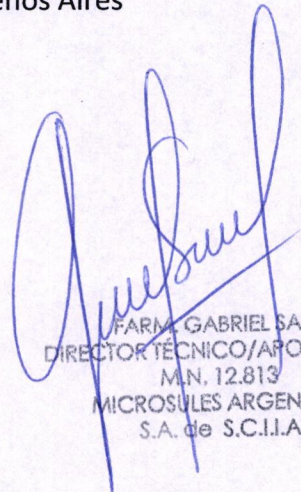
MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA - Garín – Pdo. De Escobar – Provincia de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar



FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-56111362 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.12 17:36:45 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.12 17:36:49 -03:00

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

ACIDO ZOLEDRONICO MICROSULES

ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg

Polvo liofilizado inyectable

Venta bajo receta Archivada

Vía de administración: IV



"Este Medicamento es Libre de Gluten"

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque presenten los mismos síntomas de la enfermedad, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es **ACIDO ZOLEDRONICO MICROSULES** y para que se utiliza?
- 2- ¿Qué necesito saber antes de tomar **ACIDO ZOLEDRONICO MICROSULES** y durante el tratamiento?
- 3- ¿Cómo debo tomar **ACIDO ZOLEDRONICO MICROSULES**?
- 4- ¿Cuáles son los efectos adversos?
- 5- ¿Cómo debo conservar **ACIDO ZOLEDRONICO MICROSULES**?
- 6- Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ácido Zoledrónico Microsules y para qué se utiliza

El principio activo de Ácido Zoledrónico Microsules es el ácido zoledrónico, que pertenece a un grupo de sustancias llamadas bifosfonatos. El ácido zoledrónico actúa uniéndose a los huesos y reduciendo la velocidad del remodelamiento óseo. Se utiliza para:

- **Prevenir las complicaciones óseas**, p.ej. fracturas, en pacientes adultos con metástasis óseas (diseminación del cáncer desde el lugar primario hasta el hueso).

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO APODERADO
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT

- **Reducir la cantidad de calcio** en la sangre en pacientes adultos en que es demasiado alto debido a la presencia de un tumor. Los tumores pueden acelerar el remodelamiento óseo normal de manera que la liberación de calcio desde el hueso esté aumentada. Esta condición se conoce como hipercalcemia inducida por tumor (HIT).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar **Ácido Zoledrónico Microsules**

Siga cuidadosamente todas las instrucciones que le dé su médico.

Su médico le realizará análisis de sangre antes de empezar el tratamiento con **Ácido Zoledrónico Microsules** y controlará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares.

No se le debe administrar **Ácido Zoledrónico Microsules**

si está embarazada

si está en periodo de lactancia.

si es alérgico al ácido zoledrónico, otro bifosfonato (grupo de sustancias a la que pertenece **Ácido Zoledrónico Microsules**), o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la composición).

Advertencias y precauciones

Antes de que le administren **Ácido Zoledrónico Microsules informe a su médico**

- si tiene o ha tenido un **problema de riñón**.

- si tiene o ha tenido **dolor, hinchazón o adormecimiento** de la mandíbula, o una sensación de pesadez en la mandíbula o se le mueve un diente. Su médico le recomendará exámenes dentales antes de comenzar el tratamiento con **Ácido Zoledrónico**

- Si está recibiendo **tratamiento dental** o va a someterse a cirugía dental, informe a su dentista que está siendo tratado con **Ácido zoledrónico** además informe a su médico sobre sus tratamientos dentales.

Mientras esté en tratamiento con ácido zoledrónico, debe mantener una buena higiene oral (incluyendo un cepillado de dientes regular) y chequeos dentales rutinarios.

Contacte inmediatamente con su médico y dentista si tiene algún problema con la boca o los dientes como los dientes sueltos, dolor o hinchazón, o la no curación de heridas o descargas, ya que estos síntomas pueden ser de una enfermedad llamada osteonecrosis de la mandíbula.

Pueden tener un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula los pacientes que se someten a quimioterapia y / o radioterapia, que tomen esteroides, que se sometan a cirugía dental, que no reciben atención dental de rutina, que tienen enfermedades de las encías, que son

PHARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.813
MICROSULES ARGENTINA

IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT

fumadores, o que fueron tratados previamente con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir los trastornos óseos).

Se han descrito niveles reducidos de calcio en la sangre (hipocalcemia), que a veces se manifiestan con calambres musculares, piel seca y sensación de quemazón en pacientes que han recibido ácido zoledrónico.

Se ha descrito ritmo irregular del corazón (arritmia cardíaca), convulsiones, espasmos y contracciones musculares involuntarias (tetania) secundarios a hipocalcemia grave. En algunos casos, la hipocalcemia puede resultar potencialmente mortal. Si tiene alguna de las condiciones descritas, informe a su médico inmediatamente. Si sufre una hipocalcemia previa, esta se deberá corregir antes de recibir la primera dosis de ácido zoledrónico. Le proporcionarán suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

Pacientes de 65 años y mayores

El ácido zoledrónico puede ser administrado a personas de 65 años y mayores. No existen evidencias que sugieran que son necesarias precauciones adicionales.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de ácido zoledrónico en adolescentes y niños menores de 18 años.

Uso de Ácido Zoledrónico Microsules con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Es especialmente importante que informe a su médico si también está tomando:

Aminoglucósidos (medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones graves), calcitonina (un tipo de medicamento utilizado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y la hipercalcemia), diuréticos de asa (un tipo de medicamento para el tratamiento de la tensión arterial alta o edema) u otros medicamentos que disminuyen el calcio, dado que la combinación de éstos con bifosfonatos puede disminuir acentuadamente la concentración de calcio en sangre.

Talidomida (un medicamento utilizado para tratar un tipo de cáncer de la sangre que afecta al hueso) o cualquier otro medicamento que pueda perjudicar los riñones.

Otros medicamentos que contengan ácido zoledrónico o cualquier otro bifosfonato, ya que se desconocen los efectos combinados de estos medicamentos administrados junto a Ácido Zoledrónico Microsules

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

Medicamentos antiangiogénicos (utilizados para tratar el cáncer), puesto que la combinación de estos medicamentos con ácido zoledrónico se ha asociado con un riesgo mayor de osteonecrosis de mandíbula (ONM).

Embarazo y lactancia

No le deben administrar Ácido zoledrónico si está embarazada. Informe a su médico si está embarazada o cree que podría estarlo.

No le deben administrar Ácido zoledrónico si está en periodo de lactancia.

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

Conducción y uso de máquinas

Se ha observado somnolencia y adormecimiento con el uso de ácido zoledrónico. Por lo tanto debe tener cuidado al conducir, utilizar máquinas o realizar otras actividades que requieran mucha atención.

Ácido Zoledrónico Microsules contiene sodio

Los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta que este medicamento lo contiene.

3. Cómo usar Ácido Zoledrónico Microsules

Ácido Zoledrónico Microsules sólo debe ser administrado por profesionales sanitarios experimentados en la administración de bifosfonatos por vía intravenosa, es decir, administrados en una vena.

Su médico le recomendará beber una cantidad suficiente de agua antes de cada tratamiento para ayudar a prevenir la deshidratación.

Siga cuidadosamente todas las demás instrucciones dadas por su médico.

Qué cantidad de Ácido Zoledrónico Microsules se administra

La dosis única normal administrada es de 4 mg.

Si sufre un problema de riñón, su médico le dará una dosis más baja en función de la gravedad de su problema de riñón.

Con qué frecuencia se administra Ácido Zoledrónico Microsules

Si está siendo tratado para la prevención de complicaciones óseas debidas a metástasis óseas, le

administrarán una perfusión de Ácido Zoledrónico Microsules cada tres a cuatro semanas.

Si está siendo tratado para reducir la cantidad de calcio en la sangre, normalmente sólo le administrarán una perfusión de Ácido Zoledrónico Microsules.

Cómo se administra Ácido Zoledrónico Microsules

Ácido Zoledrónico Microsules se administra como un goteo (perfusión) en vena que debe durar como mínimo 15 minutos y que debe administrarse como una solución intravenosa única en una vía de perfusión distinta.

A los pacientes que no tienen niveles de calcio en la sangre demasiado altos también se les prescribirá suplementos de calcio y vitamina D para tomar cada día.

Si le administran más Ácido Zoledrónico Microsules del que deben

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

“Ante una eventualidad de sobredosis concurrir al hospital más cercano ó comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital Alejandro Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente si sufre alguno de los siguientes efectos adversos:

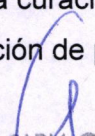
Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

Alteración grave del riñón (normalmente lo determinará su médico con un análisis de sangre específico).

Nivel bajo de calcio en la sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

Dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o dificultad en la curación de las llagas dentro de la boca o de la mandíbula, secreción, adormecimiento o sensación de pesadez en la


FABIAN GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
IF-2019-104713683-APN-DGA#ANMAT
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

mandíbula o pérdida de un diente. Éstos pueden ser signos de daño en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis). Informe a su médico y dentista inmediatamente si presenta estos síntomas mientras está siendo tratado con ácido zoledrónico o después de finalizar el tratamiento.

Se ha observado ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular) en pacientes tratados con ácido zoledrónico para osteoporosis postmenopáusicas. Se desconoce actualmente si el ácido zoledrónico causa este ritmo cardíaco irregular pero debe informar a su médico si presenta estos síntomas después de haber recibido ácido zoledrónico.

Reacción alérgica grave: dificultad para respirar, hinchazón sobre todo de la cara y la garganta.

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas):

Como consecuencia de niveles de calcio bajos: ritmo irregular del corazón (arritmia cardíaca; secundaria a hipocalcemia).

Una alteración en la función del riñón denominada síndrome de Fanconi (normalmente será determinado por su médico con ciertos análisis de orina).

Muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas):

Como consecuencia de los niveles de calcio bajos: convulsiones, adormecimiento y tetania (secundarias a hipocalcemia).

Consulte a su médico si usted tiene dolor de oído, el oído le supura o sufre una infección de oído. Éstos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.

También se han observado, de forma rara, casos de osteonecrosis en otros huesos aparte de la mandíbula, especialmente en la cadera o el muslo.

Informe a su médico inmediatamente si tiene síntomas como la aparición o un empeoramiento de molestias, dolor o rigidez mientras está recibiendo tratamiento con ácido zoledrónico o después de interrumpir el tratamiento.

Informe a su médico tan pronto como sea posible de cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

Bajo nivel de fosfatos en la sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

Dolor de cabeza y síndrome similar a la gripe que consiste en fiebre, fatiga, debilidad,

somnolencia, escalofríos y dolor de huesos, articulaciones y/o músculos. En la mayoría de los casos no se requiere tratamiento específico y los síntomas desaparecen después de un corto periodo de tiempo (un par de horas o días).

Reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, así como pérdida de apetito.

Conjuntivitis.

Nivel bajo de glóbulos rojos en la sangre (anemia).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

Reacciones de hipersensibilidad.

Tensión arterial baja.

Dolor en el pecho.

Reacciones en la piel (enrojecimiento e hinchazón) en el lugar de la perfusión, erupción, picor.

Tensión arterial elevada, dificultad para respirar, mareo, ansiedad, trastornos del sueño, alteraciones del gusto, temblores, hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de la boca.

Disminución del número de glóbulos blancos y plaquetas.

Nivel bajo de magnesio y potasio en la sangre. Su médico lo controlará y tomará cualquier medida necesaria.

Aumento de peso.

Aumento de la sudoración.

Adormecimiento.

Visión borrosa, lagrimeo en los ojos, sensibilidad de los ojos a la luz.

Repentino enfriamiento con desmayo, flojedad o colapso.

Dificultad para respirar con silbidos o tos.

Urticaria.

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas):

Disminución del ritmo cardiaco.

Confusión.

Fracturas atípicas del fémur (hueso del muslo) que pueden ocurrir en raras ocasiones sobre todo en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Informe a su médico si nota dolor, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle, ya que pueden ser síntomas precoces e indicativos de una posible fractura del fémur.

Enfermedad intersticial del pulmón (inflamación del tejido que rodea los sacos de aire de los

pulmones).

Síntomas parecidos a la gripe que incluyen artritis e hinchazón de las articulaciones.

Enrojecimiento doloroso y/o hinchazón del ojo.

Muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas):

Desvanecimiento debido a una tensión arterial baja.

Dolor intenso en los huesos, las articulaciones y/o los músculos, ocasionalmente incapacitante.

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a Microsules Argentina. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

5- ¿Cómo debo conservar ACIDO ZOLEDRONICO MICROSULES?

Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y en el frasco ampolla. La fecha del vencimiento es el último día del mes que se indica.

6- Contenido del envase e información adicional

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Ácido zoledrónico 4 mg

Excipientes: Manitol, Citrato de sodio

Cada ampolla disolvente contiene:

Agua para inyectable 5,0 ml

PRESENTACION

Envases con 1, 3, 5, 10 y 50 frascos-ampolla con liofilizado y 1, 3, 5, 10 y 50 ampollas

disolventes, Siendo la última presentación para USO HOSPITALARIO.
No todas las presentaciones se comercializan.

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.

“Este medicamento posee Plan de Gestión de Riego”

“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° 52.866

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

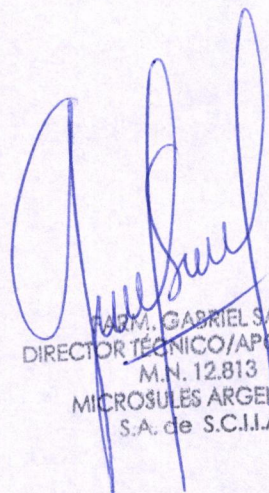
B 1619 IEA - Garín – Pdo. De Escobar – Provincia de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaboración:

Fecha última revisión:



FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-56111362 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.12 17:37:09 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.12 17:37:11 -03:00