



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

DISPOSICIÓN Nº **7859**

BUENOS AIRES, 19 NOV 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-024645-10-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO 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. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.



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

DISPOSICIÓN Nº

7 8 5 9

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 el mencionado Instituto, 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 General 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 del Decreto 1886/14.



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

DISPOSICIÓN Nº **7 8 5 9**

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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 PHARMAVIAL y nombre/s genérico/s ACIDO ZOLEDRONICO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO 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- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la



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

7 8 5 9

DISPOSICIÓN Nº

norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-024645-10-0

DISPOSICIÓN Nº: 7 8 5 9

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

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

7 8 5 9

Nombre comercial: ACIDO ZOLEDRONICO PHARMAVIAL.

Nombre/s genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BOGOTA 3921/25, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS
AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ACIDO ZOLEDRONICO PHARMAVIAL.

Clasificación ATC: M05BA08.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento de las metastasis osteolíticas,
osteoblásticas y mixtas de neoplasias sólidas y lesiones osteolíticas de mieloma
múltiple, conjuntamente con el tratamiento estándar antineoplásico. En el caso
de neoplasia de próstata, el paciente tiene que haber progresado con al menos
una línea de hormonoterapia. Tratamiento de la hipercalcemia inducida por
neoplasias (HIT), definido como calcio sérico corregido por albúmina (cCa > 12,0



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

mg/dl -3,0 mmol/L-).

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA FRASCO AMPOLLA CON LIOFILIZADO CONTIENE:

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

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

CADA AMPOLLA DE DISOLVENTE CONTIENE:

Genérico/s:-----

Excipientes: AGUA PARA INYECTABLE 5 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: PARENTERAL (IV).

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO, C/
TAPON DE BROMODUTILO Y PRECINTO DE SEGURIDAD + JERINGA + 2 AGUJAS
+ AMPOLLA VIDRIO TIPO I INCOLORO.

Presentación: ENVASES CONTNIENDO 1, 2,3, 4, 5, 6, 10, 25, 50 Y 100
FRASCOS AMPOLLA SON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLA DE DISOLVENTE.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTNIENDO 1, 2,3, 4, 5, 6, 10, 25,
50 Y 100 FRASCOS AMPOLLA SON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLA DE
DISOLVENTE.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PRODUCTO SIN RECONSTITUIR: CONSERVAR HASTA



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

30°C. PRODUCTO RECONSTITUIDO: CONSERVAR EN HELADERA ENTRE 2°C Y 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

7 8 5 9

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
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 INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°

7859

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

9. PROYECTO DE ROTULOS

**ACIDO ZOLEDRONICO PHARMAVIAL
ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg
Polvo liofilizado para inyectable
Industria Argentina**

Presentación:

Envases conteniendo 1, 2, 3, 4 y 5 viales con su correspondiente ampolla disolvente.

Fórmula Cualitativa - Cuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

Acido zoledrónico monohidrato (equivalente a 4 mg de ácido zoledrónico anhidro)	4.264 mg
Manitol	220.0 mg
Citrato de sodio	24.0 mg

Cada ampolla disolvente contiene:

Agua calidad inyectable	5.0 ml
-------------------------	--------

Posología y forma de administración:

Ver prospecto adjunto

Condición de venta:

Venta bajo receta.

Condiciones de almacenamiento

Producto sin reconstituir: Conservar hasta 30 °C.

Producto reconstituido: conservar en heladera entre 2 y 8 ° C.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Elaborado por Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Bogotá 3925 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Farm. Roberto Tamanaha - M.N. 7711.

~~JULIO SERRANO~~
ACERBERAGO

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEÚTICO - M.N. 7711

ACIDO ZOLEDRONICO PHARMAVIAL
ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg
Polvo liofilizado para inyectable
Industria Argentina

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Presentación:

Envases conteniendo 6, 10, 25, 50 y 100 viales.

Fórmula Cuall - Cuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

Acido zoledrónico monohidrato (equivalente a 4 mg de ácido zoledrónico anhidro)	4.264 mg
Manitol	220.0 mg
Citrato de sodio	24.0 mg

Cada ampolla disolvente contiene:

Agua calidad inyectable	5.0 ml
-------------------------	--------

Posología y forma de administración:

Ver prospecto adjunto

Condición de venta:

Venta bajo receta archivada.

Condiciones de almacenamiento

Producto sin reconstituir: Conservar hasta 30 °C.

Producto reconstituido: Conservar entre 2 y 8 °C.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MEDICA"

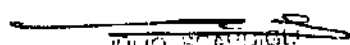
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Elaborado por Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Bogotá 3925 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

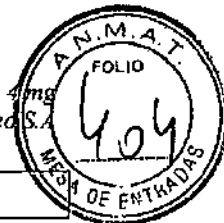
Director Técnico: Farm. Roberto Tamanaha - M.N. 7711.


JULIO SCARAFINO
APROBADO


INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
DR. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO - M.N. 7711

7859 202

Acido Zoledrónico Pharmavial - 4mg
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.



8. PROYECTO DE PROSPECTO

ACIDO ZOLEDRONICO PHARMAVIAL
ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta
Argentina

Industria

Fórmula Cualitativa – Cuantitativa:
Cada frasco ampolla contiene:

Acido zoledrónico monohidrato (equivalente a 4 mg de ácido zoledrónico anhidro)	4.264 mg
Manitol	220.0 mg
Citrato de sodio	24.0 mg

Cada ampolla disolvente contiene:

Agua calidad inyectable	5.0 ml
-------------------------	--------

Acción Terapéutica:
Inhibidor de la resorción ósea osteoclástica.

Código ATC:
M05BA 08

INDICACIONES

- Tratamiento de la hipercalcemia inducida por neoplasias (HIT) definido como calcio sérico corregido por albúmina (cCa) > 12.0mg/dL [3.0 mmol/L]
- Tratamiento de metástasis osteolíticas, osteoblásticas y mixtas de neoplasias sólidas y lesiones osteolíticas de mieloma múltiple, conjuntamente con el tratamiento estándar antineoplásico. En el caso de neoplasia de próstata, el paciente tiene que haber progresado con al menos una línea de homoterapia.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

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.

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO - M.P. 7111


PABLO A. FERRETTI
APODERADO
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.



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 $T_{1/2\alpha}$ 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 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 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 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 a 15 minutos, provocó un 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.

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 o cuyo rango de edad está entre los 40 y 85 años.

Raza: la farmacocinética del ácido zoledrónico no es afectada por la raza en pacientes con cáncer o metástasis óseas.

Insuficiencia hepática: no hay estudios clínicos sobre farmacocinética 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

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO - M.P. 7711


PABLO A. FERRETTI
APODERADO
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.

7859

204

Acido Zoledrónico Pharmavial - 4 mg
Instituto Biológico Contemporáneo S.A



clearance de creatinina de 81 ± 30 ml / min. ($4,9 \pm 1,8$ l / h), el clearance renal del ácido Zoledrónico fue encontrado estrechamente relacionado con el clearance creatinina. En promedio, el clearance del ácido zoledrónico en estos pacientes fue de 82 ± 35 % del clearance de creatinina.

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.

En pacientes con hipercalcemia inducida por tumor y metástasis óseas la excesiva hiperreactividad osteoclástica, ocasiona daño articular debido a la resorción ósea. 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 debida 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/DOSIFICACION – MODO DE ADMINSTRACION:

La solución reconstituída de Acido Zoledrónico 4mg/5mL debe ser diluida nuevamente en 100mL de cloruro de sodio al 0.9% o dextrosa al 5% antes de infusión. La solución final de Acido Zoledrónico debe ser administrada por vía intravenosa en un tiempo no menor a 15 min.


Prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias que involucran al hueso.

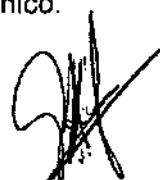
En adultos y pacientes de edad avanzada la dosis recomendada de Acido Zoledrónico es una infusión de 4mg cada 3 o 4 semanas.

A los pacientes también se les deberá administrar diariamente un suplemento de calcio vía oral de 500mg y de 4000 U.I. de vitamina D.

Tratamiento de la hipercalcemia inducida por neoplasias (HIT)

En adultos y pacientes de edad avanzada la dosis de Acido Zoledrónico recomendada es de una infusión única de 4mg. Deben mantenerse bien hidratados los pacientes previo y posterior a la administración de Acido Zoledrónico.


INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO - M.P. 7711


PABLO A. FERRETTI
APODERADO
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.



Tratamiento de pacientes con insuficiencia renal

Tratamiento de la hipercalcemia inducida por neoplasias (HIT)

En pacientes con hipercalcemia maligna (HCM) e insuficiencia renal grave, se considerará al tratamiento con Acido Zoledrónico sólo después de sopesar los riesgos y beneficios del mismo.

Los ensayos clínicos excluyeron a los pacientes con valores de creatinina sérica $>400\mu\text{mol/L}$ o $>4,5\text{ mg/dL}$. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con HCM y valores de creatinina sérica $<400\mu\text{mol/L}$ o $<4,5\text{mg/dL}$.

Prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias avanzadas que involucran el hueso

Cuando se instaura un tratamiento con Acido Zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple o lesiones óseas metastásicas de tumores sólidos se deben determinar las concentraciones de creatinina sérica y el clearance de creatinina. El clearance de creatinina es calculado a partir de los niveles de creatinina sérica usando la fórmula de Cockcroft-Gault. Los pacientes con insuficiencia renal grave antes de iniciar la terapia, definida en esos pacientes como una depuración de creatinina inferior a 30mL/min , no deberían recibir Acido Zoledrónico. Los pacientes con creatinina sérica $\geq 265\mu\text{mol/L}$ o $\geq 3,0\text{mg/dL}$ fueron excluidos de los estudios clínicos realizados con Acido Zoledrónico.

Para los pacientes con metástasis óseas con insuficiencia renal leve o moderada antes de iniciar la terapia, definida en esas poblaciones, como una depuración de creatinina igual a $30\text{-}60\text{ mL/min}$, se recomiendan las siguientes dosis de Acido Zoledrónico.

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

(*)Las dosis se han calculado presuponiendo un ABC teórico de 0.66 (mg*hr/l) ($\text{Cl}_{\text{cr}}=75\text{mL/min}$). Cabe esperar que las dosis reducidas de los pacientes con insuficiencia renal logren el mismo ABC que el que observa en los pacientes con depuración de creatinina de 75mL/min .

Una vez iniciado el tratamiento se debe medir la concentración de la creatinina sérica antes de administrar cada dosis de Acido Zoledrónico, debiéndose suspender el tratamiento en caso de deterioro de la función renal. En los ensayos clínicos, el deterioro renal se definió de la siguiente manera:

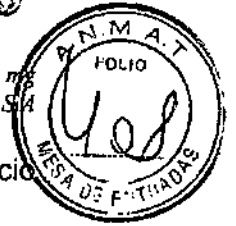
-En los pacientes con concentraciones de creatinina sérica normales al inicio ($<1,4\text{mg/dL}$), un aumento $\geq 0.5\text{mg/dL}$;

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA DIRECTOR TÉCNICO
PABLO A. FERRETTI APODERADO
FARMACEÚTICO - M.P. 7711 INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.

7839

26

Acido Zoledrónico Pharmavial - 4 mg
 Instituto Biológico Contemporáneo S.A.



-En los pacientes con concentraciones de creatinina sérica anómalas al inicio (<1mg/dL), un aumento $\geq 1,0$ mg/dL;

En los estudios clínicos, el tratamiento con Acido Zoledrónico solo fue reanudado cuando el nivel de creatinina volvió a estar dentro del 10% del valor basal. (Ver "ADVERTENCIAS"). La administración de Acido Zoledrónico debe reanudarse a la misma dosis que se administraba antes de la interrupción del tratamiento.

Método de administración

Acido Zoledrónico sólo debe ser administrado a pacientes por un profesional de la salud experimentado en la administración de bifosfonatos intravenosos. No debe mezclarse con soluciones para infusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, tales como el lactato de Ringer,

En pacientes con deficiencia renal leve a moderada, la cual se define como CL_{cr} 30 a 60 mL/min, se recomienda reducir las dosis de Acido Zoledrónico, excepto en pacientes con HCM (Ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION")

Preparación de la solución

Cada vial de Acido Zoledrónico Pharmavial 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 reconstituyen 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 Dextrosa 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 debiéndose conservar en heladera entre 2 y 8 ° C. Antes de ser administrada, dejar que la solución refrigerada alcance la temperatura ambiente. El tiempo transcurrido entre la reconstitución, dilución y administración no debe exceder las 24 horas en total.

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 ser administradas y se deben desechar si se observan partículas en suspensión o cambios de coloración.

CONTRAINDICACIONES:

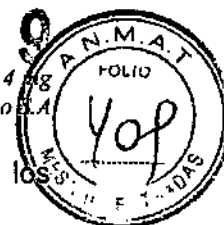
- Embarazo y lactancia (Ver "Embarazo y lactancia")

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
 Dr. ROBERTO TAMANAHA
 DIRECTOR TÉCNICO
 FARMACÉUTICO M.P. 7711


 PABLO A. FERRETTI
 APODERADO
 INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.

7859

Acido Zoledrónico Pharmavial - 4 mg
 Instituto Biológico Contemporáneo S.A.



- Hipersensibilidad al ácido zoledrónico, a otros bifosfonatos o a algunos de los excipientes de la formulación.

ADVERTENCIAS:

General

Previo a la administración de Acido Zoledrónico deberá evaluarse el estado de hidratación de todos los pacientes incluyendo a aquellos pacientes con deterioro de la función renal leve a moderado, para asegurar que los mismos estén adecuadamente hidratados.

Los parámetros metabólicos estándar, como por ejemplo los niveles en suero de calcio, fosfato y magnesio corregidos por albúmina así como también la creatinina sérica, deben ser cuidadosamente monitoreados después de iniciar la terapia con Acido Zoledrónico.

Si se desarrollara hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia, puede ser necesario suplemento terapéutico de corta duración

Los pacientes con hipercalcemia que no han recibido un tratamiento para la misma presentan generalmente un cierto grado de insuficiencia renal, por lo que debe considerarse una supervisión cuidadosa de la función renal.

El Acido Zoledrónico no debe ser administrado concomitantemente con otros bifosfonatos ya que los efectos combinados de estos agentes es desconocido.

La seguridad y eficacia del Acido Zoledrónico en pacientes pediátricos no fue establecida.

Si bien no se observó con Acido Zoledrónico, la administración de otros bifosfonatos, ha sido asociada con broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico

Deterioro de la función hepática

Debido a que los datos clínicos disponibles son limitados en pacientes con deterioro hepático severo, no se pueden dar recomendaciones específicas para ese grupo de pacientes.

Deterioro de la función renal

Los pacientes con hipercalcemia inducida por neoplasias con evidencia de deterioro de la función renal, deberá ser evaluados apropiadamente, tomando en consideración si el potencial beneficio en la continuación del tratamiento con Acido Zoledrónico supera los posibles riesgos.

La decisión de administrar el tratamiento a pacientes con metástasis óseas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto debe tomar en cuenta que el efecto terapéutico se manifiesta después de 2 a 3 meses.

Se han recibido informes de deterioro de la función renal con los bifosfonatos. Los factores que pueden promover el deterioro de la función renal son la deshidratación, la insuficiencia renal preexistente, la administración de varios ciclos de Acido Zoledrónico o de otros bifosfonatos, el uso de medicamentos nefrotóxicos o un tiempo de infusión más corto que el recomendado. Si bien se reduce el riesgo administrando la dosis de 4mg de Acido Zoledrónico durante por lo menos 15 min., aun así puede deteriorarse la función renal.

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
 Dr. ROBERTO TAMANAHA
 DIRECTOR TÉCNICO
 FARMACÉUTICO - M.P. 7711

PABLO A. FERRETTI
 APODERADO
 INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.



Acido Zoledrónico Pharmavial - 4 mg
Instituto Biológico Contemporáneo S.A

Se han notificado casos de pacientes que presentaron un deterioro de la función renal, insuficiencia renal con requerimiento dialítico después de la dosis inicial o de una sola dosis de Acido Zoledrónico.

Los aumentos de creatinina sérica ocurren también en algunos pacientes que reciben administración crónica de Acido Zoledrónico a las dosis recomendadas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto, si bien con menor frecuencia.

Debe medirse los niveles de creatinina sérica previo a cada administración de Acido Zoledrónico. En pacientes con deterioro renal leve a moderado al inicio de la terapia con Acido Zoledrónico, se les recomienda niveles de dosis reducidos en todos los pacientes adultos con HCM. Si se observan signos de deterioro de la función renal durante el tratamiento, la administración de Acido Zoledrónico no deberá reanudarse hasta que las concentraciones de creatinina hayan regresado a 10% del valor inicial. (VER POSOLOGIA).

El uso de Acido Zoledrónico no es recomendado en pacientes con falla renal severa ya que hay datos de seguridad clínica y farmacocinéticos limitados en esta población, y hay un riesgo de deterioro de la función renal en pacientes tratados con bifosfonatos, incluyendo Acido Zoledrónico.

En estudios clínicos pacientes con falla renal severa fueron definidos como aquellos con creatinina sérica basal $\geq 400 \mu\text{mol/L}$ ó $\geq 4.6 \text{ mg/dL}$ para pacientes con HIT y $\geq 265 \mu\text{mol/L}$ ó $\geq 3.0 \text{ mg/dL}$ para todos los otros pacientes, respectivamente). En estudios farmacocinéticos los pacientes con severa falla renal fueron definidos como aquellos con clearance de creatinina basal $< 30 \text{ mL/min}$.

PRECAUCIONES:

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

Debe evitarse la sobrehidratación en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca. No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Acido Zoledrónico en pacientes pediátricos.

Osteonecrosis de la mandíbula

Se ha observado osteonecrosis de la mandíbula (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer que recibían tratamiento farmacológico con regímenes que incluían bifosfonatos, incluyendo Acido Zoledrónico.

Muchos de estos pacientes recibían asimismo quimioterapia y corticosteroides. Muchos presentaban signos de infección local, por ejemplo, osteomielitis.

La experiencia adquirida tras la comercialización del fármaco y los datos existentes en la literatura médica indican que la frecuencia de la osteonecrosis mandibular puede aumentar en determinados tipos de tumores (cáncer de mama avanzado y mieloma múltiple) y en función del estado dental (extracciones, enfermedad periodontal o traumatismos locales, entre ellos los producidos por prótesis mal ajustadas).

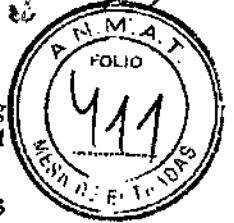
Los pacientes con cáncer deben mantener una buena higiene bucodental y ser sometidos a un examen odontológico, acompañado de las medidas odontológicas preventivas que correspondan, antes de ser tratados con bifosfonatos.

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO MANA NANA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO - M.P. 7711


PABLO A. FERRETTI
APODERADO
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.

7853 208

Acido Zoledrónico Pharmavial - 4 mg
 Instituto Biológico Contemporáneo S.A.



En la medida de lo posible, estos pacientes deben evitar los procedimientos dentales invasivos mientras reciben tratamiento. Si el paciente contrae una osteonecrosis de mandíbula en el transcurso del tratamiento con bifosfonatos, la cirugía dental puede agravar la situación. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en los pacientes que necesitan intervenciones dentales. El criterio clínico del médico terapeuta debe proporcionar orientación sobre el plan terapéutico de cada paciente, sobre la base de un balance individual de los beneficios y los riesgos.

Fracturas atípicas del fémur

Las fracturas atípicas subtrocantericas y diafisiales del fémur han sido informadas con terapias de bifosfonatos, primariamente en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo para osteoporosis estas fracturas cortas y transversas pueden ocurrir en cualquier lugar del fémur desde abajo del trocánter menor hasta por encima de la región supracondilea. Estas fracturas ocurren después de traumas mínimos o sin traumas y algunos pacientes experimentan dolores de muslo e ingle, a menudo asociado con figuras de fracturas por stress, semanas a meses antes de presentar de presentar una fractura femoral completa. Las fracturas son comúnmente bilaterales; por ello el fémur contralateral debe ser examinado en pacientes tratados con Acido Zoledrónico, los cuales han tenido una fractura femoral de eje. La curación pobre de estas fracturas también ha sido informada. La discontinuación de la terapia con Acido Zoledrónico en pacientes que se sospecha tienen fracturas de fémur atípicas debe considerarse dependiendo de la evaluación del paciente, basado en la relación riesgo/ beneficio individual. Informes de fractura femoral atípica han sido recibidos en pacientes tratados con Acido Zoledrónico; sin embargo la causalidad de la terapia de Acido Zoledrónico no ha sido establecida. Durante el tratamiento con Acido Zoledrónico los pacientes deben ser aconsejados acerca del informe de cualquier dolor de muslo, cadera o ingle y cualquier paciente que presenta esos síntomas debe ser evaluado para una fractura de fémur incompleta.

Dolor osteomuscular

En experiencias postmarketing, ocasionalmente se ha reportado la aparición de dolores óseos, musculares o articulares incapacitantes en pacientes tratados con bifosfonatos. Esta categoría de drogas incluye al zoledronato. El tiempo a la aparición de este efecto adverso puede variar entre 1 día a varios meses luego de haber comenzado el tratamiento. La mayoría de los pacientes experimentan una mejoría de los síntomas luego de la suspensión del tratamiento. Una minoría de estos pacientes experimenta la reaparición de estos efectos adversos ante el retratamiento con el mismo u otros bifosfonatos.

Hipocalcemia

Ha sido reportada hipocalcemia en pacientes tratados con Acido Zoledrónico. Las arritmias cardíacas y los eventos adversos neurológicos (convulsiones, tetanias y entumecimiento) han sido reportados secundariamente a los casos de hipocalcemia severa. En algunas instancias, la hipocalcemia puede poner en riesgo la vida.

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
 Dr. ROBERTO TAMANHA
 DIRECTOR TÉCNICO
 FARMACÉUTICO - M.P. 7711

PABLO A. FERRETTI
 APODERADO
 INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.

7859

210

Acido Zoledrónico Pharmavial - 4 mg
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.



Embarazo y lactancia

Embarazo

En estudios de reproducción en animales el ácido zoledrónico se administró por vía s.c., a ratas y conejos. Se observó que era teratogénico en dosis $\geq 0.2\text{mg/kg}$ de peso corporal en ratas. En conejos, no se observó teratogenicidad ni fetotoxicidad, aunque sí toxicidad materna. No debe usarse Acido Zoledrónico durante el embarazo.

Lactancia

No es conocido si el ácido zoledrónico es excretado hacia la leche materna. Acido Zoledrónico no debe ser utilizado en mujeres que están amamantando.

Interacciones

Se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos con Acido Zoledrónico con aminoglucósidos y diuréticos de asa, dado que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante períodos más largos de los requeridos. Se recomienda precaución al utilizar Acido Zoledrónico con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos. También se recomienda cautela a la hora de administrar Acido Zoledrónico con medicamentos antiangiogénicos, pues se han observado casos de ONM en pacientes tratados simultáneamente con tales medicamentos.

Ausencia de interacciones

En ensayos clínicos, Acido Zoledrónico ha sido administrado concomitantemente con agentes antineoplásicos, diuréticos (excepto para diuréticos de asa), antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente aparentes.

No se necesita ajuste de dosis para Acido Zoledrónico al administrarse concomitantemente con talidomida, excepto en pacientes con deterioro renal moderado en línea basal. La administración concomitante de talidomida (100mg una vez al día) con Acido Zoledrónico (4mg administrado como una infusión de 15 minutos) no cambió significativamente la farmacocinética del ácido zoledrónico y el clearance de creatinina de los pacientes con mieloma múltiple.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con ácido zoledrónico en las indicaciones aprobadas son reacciones anafilácticas, acontecimientos adversos oculares, osteonecrosis de la mandíbula, fracturas femorales atípicas, fibrilación auricular, disfunción renal, reacciones de fase aguda e hipocalcemia. La frecuencia de cada reacción adversa se indica en la Tabla 1.

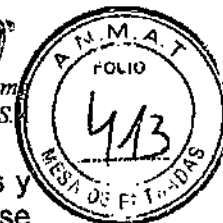
La frecuencia de las reacciones adversas a Acido Zoledrónico están basadas principalmente a en la recolección de datos de tratamiento crónico.

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A. PABLO A. FERRETTI
Dr. ROBERTO TAMANAHA DIRECTOR TÉCNICO APODERADO
FARMACÉUTICO A.M.P. 7711 INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.

7859

211

Acido Zoledrónico Pharmavial - 4 mg
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.



Las reacciones adversas a Acido Zoledrónico son en general leves y transitorias y similares a las reportadas con otros bifosfonatos y puede esperarse que se produzcan en aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con Acido Zoledrónico.

En los tres días siguientes a la administración de Acido Zoledrónico se ha registrado con frecuencia una reacción de fase aguda, con síntomas como pirexia, fatiga, dolor óseo, escalofríos y seudogripales; estos síntomas suelen resolverse en unos días. Casos de artralgia y mialgia fueron reportados con frecuencia.

Muy frecuentemente, la reducción de la excreción renal de calcio se acompaña de un descenso de las concentraciones séricas de fosfato, el cual es asintomático y no requiere tratamiento. Frecuentemente, el calcio sérico puede descender hasta concentraciones de hipocalcemia que son asintomáticas.

Se han descrito frecuentemente reacciones gastrointestinales, como náuseas y vómitos después de la infusión I.V. de Acido Zoledrónico. Infrecuentemente, también se han observado reacciones locales en el sitio de infusión, como enrojecimiento o tumefacción y/o dolor.

Se ha descrito frecuente anorexia en los pacientes tratados con Acido Zoledrónico. Infrecuentemente se han observado casos de erupción o prurito.

Al igual que con otros bifosfonatos, se han descrito frecuentemente casos de conjuntivitis.

Se informaron algunos casos de alteración de la función renal (2,3%) en la población con metástasis ósea, sin embargo otros factores de riesgo también pueden haber contribuido en esta población de paciente con enfermedad avanzada. Basado en el análisis conjunto de los estudios controlados con placebo, se ha informado frecuentemente anemia severa (Hb <8,0g/dL) en pacientes que recibían 4mg de Acido Zoledrónico.

Las reacciones adversas se encuentran clasificadas según su frecuencia, las más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan de acuerdo a gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente utilizando la siguiente convención:

- Muy frecuente: $\geq 1/10$
- Frecuente: $\geq 1/100$; $< 1/10$
- Poco frecuentes: $\geq 1/1000$; $< 1/100$
- Rara: $\geq 1/10000$; $< 1/1000$
- Muy rara: $< 1/10000$

Tabla 1

Alteraciones hemáticas y del sistema linfático

Frecuente: Anemia

Poco frecuentes: Trombocitopenia, leucopenia

Raras: Pancitopenia

Alteraciones del sistema inmunológico

Poco frecuente: Reacción de hipersensibilidad

Rara: Angioedema

Alteraciones del sistema nervioso

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMAYANA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO C.M.P. 7711


PABLO A. FERRETTI
APODERADO
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.



Frecuentes: Cefaleas, parestesia

Poco frecuentes: Mareos, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblor

Alteraciones psiquiátricas

Frecuente: Desórdenes del sueño

Poco frecuente: Ansiedad

Rara: Confusión

Alteraciones oculares

Frecuente: Conjuntivitis

Poco frecuente: Visión borrosa

Alteraciones gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, anorexia, constipación

Poco frecuentes: Diarrea, dolor abdominal dispepsia, estomatitis, sequedad de boca

Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino

Poco frecuentes: Disnea, tos

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo

Frecuente: Hiperhidrosis

Poco frecuentes: Prurito, exantema (incluye eritematoso y macular)

Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo

Frecuentes: Dolor óseo*, mialgia*, artralgia*, dolor generalizado, rigidez articular

Poco frecuentes: Osteonecrosis de la mandíbula, Calambres musculares*

Alteraciones cardíacas

Rara: Bradicardia

Alteraciones vasculares

Frecuente: Hipertensión

Poco frecuente: Hipotensión

Alteraciones renales y urinarias

Frecuente: Insuficiencia renal

Poco frecuentes: Falla renal aguda, hematuria, proteinuria

Alteraciones del sistema inmunológico

Poco frecuente: Reacción de hipersensibilidad

Rara: Angioedema

Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuentes: Reacción de fase aguda, Pirexia, síndrome similar a la gripe (incluye: fatiga, escalofríos, malestar y ruborización), edema periférico, astenia

Poco frecuentes: Reacciones en el sitio de administración (incluye: dolor, irritación, tumefacción, induración, enrojecimiento), dolor torácico, aumento de peso

Investigaciones

Muy frecuente: Hipofosfatemia

Frecuentes: Aumento de creatinina y urea séricas, hipocalcemia

Poco frecuentes: Hipomagnesemia, hipopotasemia

Raras: Hiperpotasemia, hipernatremia

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedente de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Tras la autorización del uso de Acido Zoledrónico se han reportado las reacciones adversas mediante reportes espontáneos y casos de literatura que se mencionan a continuación. Como esas reacciones fueron notificadas voluntariamente desde una

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMAYANA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO - M.P. 7714

PABLO A. FERRETTI
AFODERADO
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.

78 213



Acido Zoledrónico Pharmavial - 4 mg
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

población de tamaño indeterminado y están sujetas a factores de confusión, no es posible calcular de forma fiable su frecuencia ni establecer una relación de causalidad con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunitario: Reacción o choque anafiláctico.

Trastornos del sistema nervioso: Somnolencia

Trastornos oculares: Uveítis, episcleritis, escleritis e inflamación orbital

Trastornos cardíacos: Fibrilación auricular

Trastornos vasculares: Hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio, principalmente en pacientes con factores de riesgo subyacentes

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Broncoespasmo, neumopatía intersticial.

Trastornos de la piel y del tejido conectivo: Urticaria

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: Dolor óseo, articular o muscular intenso y ocasionalmente incapacitante, fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de la clase de los bifosfonatos, como Acido Zoledronico

Descripción de reacciones adversas específicas


Disfunción renal

Acido Zoledrónico ha sido asociado a notificaciones de disfunción renal. En un análisis conjunto de los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos que se realizaron para el registro del Acido Zoledrónico como tratamiento preventivo de las complicaciones óseas en pacientes aquejados de neoplasias malignas que afectan el hueso, la frecuencia de acontecimientos de disfunción renal bajo sospecha de guardar relación con administración de Acido Zoledrónico (es decir, de reacciones adversas) fue la siguiente: mieloma múltiple (3,2%). Los factores que pueden acrecentar el deterioro de la función renal son la deshidratación, la disfunción renal preexistente, los ciclos múltiples de Acido Zoledrónico u otros bifosfonatos, así como el consumo de medicamentos nefrotóxicos o la administración de infusiones más rápido de lo que actualmente se recomienda. Se han descrito casos de deterioro de la función renal y de progresión hacia la insuficiencia renal y la diálisis tras la administración de la dosis inicial o de una sola dosis de Acido Zoledrónico.

Osteonecrosis de la mandíbula

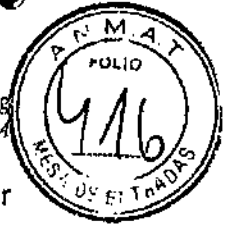
Casos de osteonecrosis (primariamente de las mandíbulas) han sido reportados predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos, incluyendo Acido Zoledrónico. Muchos tenían signos de infecciones locales incluyendo osteomielitis y la mayoría de los reportes estaban referidos a pacientes con cáncer luego de extracciones dentarias u otras cirugías odontológicas. La osteonecrosis mandibular tiene múltiple factores de riesgo bien documentados, incluyendo el diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes, (p.ej., quimioterapia, radioterapia o corticoesteroides) y condiciones co-mórbidas (p.ej., anemia, coagulopatías, infección, enfermedad oral pre-existente). A pesar de que una relación de casualidad no ha sido determinada, sería prudente evitar cirugías odontológicas

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHUA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO - R.F. 7744


PABLO A. FERRETTI
APODERADO
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.

7859 214

Acido Zoledrónico Pharmavial - 4 mg
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.



debido a que la recuperación puede ser prolongada. Los datos indican una mayor frecuencia de informes de ONM según el tipo de tumor.

Reacción de fase aguda

Esta reacción adversa comprende una constelación de síntomas, como fiebre (pirexia), cansancio, dolor óseo, escalofríos y manifestaciones parecidas a las de la gripe. Sobreviene en los 3 días siguientes a la infusión de Acido Zoledrónico y también se describe como síntomas "seudogripales" o "posteriores a la administración"; estos síntomas suelen resolverse en unos pocos días.

SOBREDOSIS

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 y 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. Estudios clínicos controlados en los que fueron administrados 8 mg. 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 en 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 a su domicilio o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Juan Garrahan: (011)4941-6191/6012

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

Hospital Fernandez: (011) 4801-5555

Presentaciones

ACIDO ZOLEDRONICO PHARMAVIAL - Acido zoledrónico 4 mg: envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla con sus correspondiente ampolla disolvente, siendo los últimos cinco para Uso Hospitalario Exclusivo.

Condiciones de almacenamiento

Producto sin reconstituir: Conservar hasta 30 °C.

Producto reconstituido: conservar en heladera entre 2 y 8 ° C.

Antes de ser administrado, dejar que la solución refrigerada alcance la temperatura ambiente. El tiempo transcurrido entre la reconstitución, dilución y administración no debe exceder las 24 horas en total.

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO - M.P. 7711


PABLO A. FERRETTI
APODERADO
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.

7859

215

Acido Zoledrónico Pharmavial - 4 mg
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.



INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar Acido Zoledrónico.

- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si presenta algún evento adverso que se torne serio o si presenta algún evento adverso que no esté reportado en el prospecto, por favor comuníquese a su médico.

QUE ES ACIDO ZOLEDRÓNICO Y PARA QUE SE UTILIZA

Qué es Acido Zoledrónico

El principio activo pertenece al grupo de medicamentos llamados bifosfonatos. Se administra como infusión en vena después de su adecuada preparación.

Para qué se utiliza

- Para tratar las metástasis óseas (diseminación de la neoplasia) y para disminuir la cantidad de calcio en la sangre en pacientes con hipercalcemia inducida por neoplasias.
- Para prevenir eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias avanzadas que involucran al hueso.

Cómo actúa

El Acido Zoledrónico se une a los huesos y reduce la velocidad de la remodelación ósea. Se utiliza para reducir la cantidad de calcio en sangre en los casos en que es demasiado alto, debido a la presencia de una neoplasia. Las neoplasias pueden acelerar la remodelación ósea de manera que la liberación de calcio desde el hueso está aumentada. Esta condición es conocida como hipercalcemia inducida por neoplasias.

Pregunte a su médico si tiene alguna duda sobre este medicamento y por qué le ha sido recetado.

ANTES QUE LE SEA ADMINISTRADO

Siga todas las instrucciones de su médico cuidadosamente, las mismas pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

No se le debe administrar Acido Zoledrónico:

- Si es alérgico (hipersensible) al ácido zoledrónico, a otro bifosfonato (grupo de sustancias a las que pertenece el Acido Zoledrónico), o a cualquiera de los demás componentes de Acido Zoledrónico listados en este prospecto.
- Si está embarazada.
- Si está amamantando

Pregunte a su médico si tiene alguna otra duda.

Tenga especial cuidado con Acido Zoledrónico:

- Si tiene un problema de hígado

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO MARIANNA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO S.A. 7711


PABLO A. FERRETTI
APODERADO
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.

7859 216

Acido Zoledrónico Pharmavial - 4 mg
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.



- Si tiene o ha tenido un problema de riñón
- Si tiene o ha tenido un problema de corazón
- Si tiene asma o es sensible al ácido acetilsalicílico
- Si padece o ha padecido dolor, hinchazón o entumecimiento de mandíbula, "mandíbula muy pesada" o se le ha aflojado un diente.
- Si usted está bajo un tratamiento odontológico o va a ser sometido a una cirugía dental, informe a su dentista que está recibiendo Acido Zoledrónico.

Se aconseja que se haga un examen dental antes del tratamiento con Acido Zoledrónico y deberá evitar procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento. Usted deberá estar informado de la importancia de una buena higiene dental y su cuidado rutinario.

Su médico comprobará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares. Su médico podrá solicitar la realización de análisis de sangre, previo a su tratamiento con Acido Zoledrónico.

Asegure una ingesta suficiente de líquidos previa a las infusiones, de acuerdo a lo indicado por su médico que ayudarán a prevenir una deshidratación.

Si Usted está siendo tratado con un medicamento que contiene el mismo principio activo que Acido Zoledrónico o con cualquier otro bifosfonato (misma clase de droga), usted no debe ser tratado con Acido Zoledrónico concomitantemente.

Los niveles reducidos de calcio en sangre (hipocalcemia), que a veces producen calambres musculares, piel seca y sensación de calor, han sido reportados en pacientes tratados con Acido Zoledrónico. Han sido reportados: ritmo cardíaco irregular (arritmia cardíaca), convulsiones, espasmos y crispaciones (tetania) como secundarios a hipocalcemia severa. En algunos casos la hipocalcemia puede poner en riesgo la vida.

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, comuníquese al médico antes de recibir Acido Zoledrónico.

Personas de edad avanzada (de 65 años o mayores)

Acido Zoledrónico puede ser administrado a personas de edad avanzada. No existen evidencias que sugieran que son necesarias precauciones adicionales.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado el uso de Acido Zoledrónico en niños y por lo tanto, no está recomendado.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está o piensa que puede estar embarazada. Su médico le explicará los posibles riesgos y beneficios de la administración de este medicamento durante el embarazo.

Consulte a su médico si está amamantando. No se sabe si el ácido zoledrónico pasa a la leche. No debe amamantar durante el tratamiento con Acido Zoledrónico.

Administración de otros medicamentos con Acido Zoledrónico

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMAYANA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO - M.P. 771

PABLO A. FERRETTI
APODERADO
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.

7859 2A

Acido Zoledrónico Pharmavial - 4 mg
 Instituto Biológico Contemporáneo S.A.



Informe a su médico, enfermera o farmacéutico acerca de los medicamentos que está tomando o ha tomado recientemente, incluyendo los medicamentos comprados sin receta.

Es especialmente importante para su médico saber si también está tomando aminoglucósidos (un tipo de medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones graves) diuréticos de asa (tipo de medicamento para tratar la presión sanguínea elevada o edema), dado que la combinación con estos bifosfonatos puede disminuir acentuadamente la concentración de calcio en la sangre. Comente con su médico si usted está tomando Talidomida u otros medicamentos conocidos como perjudiciales para sus riñones.

Cómo se utiliza

Siga cuidadosamente todas las instrucciones dadas por su médico, enfermera o farmacéutico.

Qué cantidad se administra

La dosis usual administrada es de 4mg. Si tiene problemas renales, su médico podría darle una dosis menor en función de la gravedad de su afección renal.

Cómo se administra

Se administra como una infusión de no menos de 15 min., en vena y deberá ser administrado como una solución i.v. única, en una línea separada de otros medicamentos y/o sustancias.

Además, los pacientes sin hipercalcemia recibirán diariamente dosis orales suplementarias de calcio y vitamina D.

Durante cuánto tiempo se administra

Si está siendo tratado para prevenir eventos esqueléticos relacionados se le administrará Acido Zoledrónico por una infusión endovenosa cada 3 o 4 semanas.

Su médico decidirá con qué frecuencia debe recibir las infusiones.

Si está siendo tratado por hipercalcemia inducida por neoplasias, sólo se le administrará una infusión endovenosa de Acido Zoledrónico.

Si tomara más Acido Zoledrónico del que debe

Quizá se manifiesten anomalías en los electrolitos séricos y cambios en la función renal, incluyendo severo deterioro renal. Si usted ha recibido dosis mayores a las recomendadas, deberá ser monitoreado cuidadosamente por su médico. Podría ser necesaria la administración de un suplemento de calcio por infusión.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, algunos efectos adversos pueden ocurrir al ser tratado con Acido Zoledrónico. Los más comunes son generalmente leves y probablemente desaparecerán después de un corto intervalo de tiempo. Se han reportado los siguientes efectos adversos:

Si presenta algún evento adverso que se torne serio, comuníquese a su médico, enfermera o farmacéutico.

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
 Dr. ROBERTO TAMANAIKA
 DIRECTOR TÉCNICO
 FARMACÉUTICO M.P. 7777

PABLO X. FERRETTI
 APIDERADO
 INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.

7 8 5 9

218

Acido Zoledrónico Pharmavial - 4 mg
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.



En adultos con cáncer avanzado involucrando el hueso

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Nivel bajo de fosfato en sangre

Frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 pacientes)

- Hormigueos y adormecimiento de manos o pies (parestesia)

- Presión arterial alta (hipertensión)

- Retención de líquido en manos, tobillos o pies (edema periférico)

- Trastornos del sueño

- Cefaleas y síndrome similar a la gripe que se caracteriza por fiebre, fatiga, somnolencia, escalofríos y dolor de huesos, articulaciones y/o muscular

- Reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, constipación, así como pérdida del apetito.

- Número de glóbulos rojos disminuido

- Bajo nivel de calcio en sangre

- Dolor óseo, articular y/o muscular generalizado

- Rigidez en las articulaciones

- Análisis de sangre que indican cambios en la función renal (niveles aumentados de creatinina)

- Al igual que con otros bifosfonatos se han descrito casos de conjuntivitis

Poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 personas)

- Dolor de boca, los dientes o la mandíbula, hinchazón o úlceras bucales, entumecimiento de la mandíbula ("mandíbula pesada") o aflojamiento de un diente. Estos pueden ser signos de daño en los huesos de la mandíbula (osteonecrosis). Informe inmediatamente a su oncólogo y a su dentista si presenta éstos síntomas.

- Cambios en la función renal, incluyendo falla renal severa. Estos cambios también suelen ocurrir con otras sustancias de este grupo. Además se han informado algunos casos de enfermedad renal.

- Reacciones de hipersensibilidad

- Disminución de la presión arterial

- Dolor torácico

- Reacciones en la piel (enrojecimiento o tumefacción) en el lugar de la infusión, erupción, prurito.

- Sensación de falta de aire

- Mareos

- Diarrea

- Disminución del recuento de los glóbulos blancos de la sangre y de las plaquetas

- Bajos niveles de magnesio y potasio en sangre. Su médico se lo controlará y tomará las medidas necesarias.

Raros (afectan a menos de 1 de cada 1000 pacientes)

- Hinchazón de cara y garganta principalmente

- Niveles altos de potasio y sodio en sangre

- Disminución de la frecuencia cardíaca

- Confusión

Casos muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10000 pacientes)

- Desmayos debido a la baja presión sanguínea

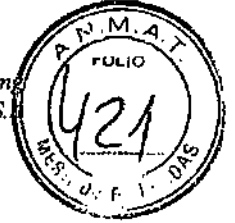
- Dolor óseo, articular y muscular intenso, ocasionalmente incapacitante

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMAYANA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.P. 7711

PABLO A. FERRETTI
APODERADO
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.

7859 218

Acido Zoledrónico Pharmavial - 4 mg
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.



- Somnolencia
- Ritmo cardíaco irregular
- Dificultades de respiración con sibilancias o tos
- Ojo rojo doloroso y/o inflamado
- Reacción alérgica severa
- Erupción cutánea con picazón

Otros bifosfonatos pueden causar dificultades de respiración en pacientes con asma que son alérgicos a la aspirina. Sin embargo, no se han descrito tales casos con Acido Zoledrónico.

Se ha observado además, ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular) en pacientes que recibían ácido zoledrónico para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

Actualmente se desconoce si el ácido zoledrónico causa este ritmo cardíaco irregular, pero deberá informarle a su médico si presentara dicho síntoma luego de haber recibido ácido zoledrónico.

Informe a su médico o enfermera tan pronto como le sea posible de otros efectos adversos no mencionados en este prospecto.

"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"

"ESTE PRODUCTO DEBE SER USADO ÚNICAMENTE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA"

"MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Elaborado por Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Bogotá 3925 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Farm. Roberto Tamanaha – M.N. 7711.

Fecha de última revisión:

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
(DIRECTOR TÉCNICO)
FARMACÉUTICO M.P. 7711


PABLO A. FERRETTI
APODERADO
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-024645-10-0

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **7859**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO 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 PHARMAVIAL.

Nombre/s genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BOGOTA 3921/25, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ACIDO ZOLEDRONICO PHARMAVIAL.

Clasificación ATC: M05BA08.



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

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento de las metastasis osteolíticas, osteoblásticas y mixtas de neoplasias sólidas y lesiones osteolíticas de mieloma múltiple, conjuntamente con el tratamiento estándar antineoplásico. En el caso de neoplasia de próstata, el paciente tiene que haber progresado con al menos una línea de hormonoterapia. Tratamiento de la hipercalcemia inducida por neoplasias (HIT), definido como calcio sérico corregido por albúmina ($cCa > 12,0$ mg/dl -3,0 mmol/L-).

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA FRASCO AMPOLLA CON LIOFILIZADO CONTIENE:

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

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

CADA AMPOLLA DE DISOLVENTE CONTIENE:

Genérico/s:-----

Excipientes: AGUA PARA INYECTABLE 5 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: PARENTERAL (IV).

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO, C/
TAPON DE BROMODUTILO Y PRECINTO DE SEGURIDAD + JERINGA + 2 AGUJAS
+ AMPOLLA VIDRIO TIPO I INCOLORO.

Presentación: ENVASES CONTIENIENDO 1, 2,3, 4, 5, 6, 10, 25, 50 Y 100



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

FRASCOS AMPOLLA SON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLA DE DISOLVENTE.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTNIENDO 1, 2,3, 4, 5, 6, 10, 25, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLA SON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLA DE DISOLVENTE.

Período de vida Útil: 24 meses.


Forma de conservación: PRODUCTO SIN RECONSTITUIR: CONSERVAR HASTA 30°C. PRODUCTO RECONSTITUIDO: CONSERVAR EN HELADERA ENTRE 2°C Y 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A. el Certificado N° **57574 1**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 19 NOV 2014 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

7859


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.