



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-65533638-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-65533638-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ÁCIDO ZOLEDRÓNICO IMA / ÁCIDO ZOLEDRÓNICO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg; aprobado por Certificado N° 52.406.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada ÁCIDO ZOLEDRÓNICO IMA / ÁCIDO ZOLEDRÓNICO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-94904662-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-94904598-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.406 cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-65533638-APN-DGA#ANMAT

Jfs

rl

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.10.18 17:31:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.18 17:31:52 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO IMA

Ácido zoledrónico 4 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar 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, enfermero o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es ácido zoledrónico y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ácido zoledrónico
3. Cómo usar ácido zoledrónico
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ácido zoledrónico
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES ÁCIDO ZOLEDRÓNICO Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El principio activo del Ácido zoledrónico es el ácido zoledrónico, que pertenece a un grupo de sustancias llamadas bisfosfonatos.

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).
- 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

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 y controlará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares.

No use ácido zoledrónico:

IF-2022-54566771-APN-DGA#ANMAT



- si está **en periodo de lactancia**.
- si es **alérgico al ácido zoledrónico**, a otro bisfosfonato (grupo de sustancias a que pertenece el ácido zoledrónico), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar ácido zoledrónico:

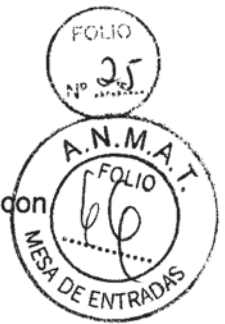
- Si tiene o ha tenido un problema de riñón.
- Si tiene o ha tenido dolor, hinchazón o adormecimiento de la mandíbula, o una sensación de pesadez en la mandíbula o se le mueve un diente.
- Si está recibiendo tratamiento dental o va a someterse a cirugía dental, informe a su dentista que está siendo tratado con ácido zoledrónico.
- Mientras esté siendo tratado con Zometa, debe mantener una buena higiene bucal (incluyendo cepillado regular de los dientes) y someterse a chequeos dentales rutinarios.
- Contacte con su médico y su dentista inmediatamente si experimenta cualquier problema con su boca o dientes, tales como, pérdida dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción, ya que estos pueden ser signos de una situación denominada osteonecrosis de la mandíbula.
- Los pacientes que están recibiendo quimioterapia y/o radioterapia, que están tomando corticosteroides, que están sometidos a cirugía dental, que no reciben un cuidado dental rutinario, que tienen enfermedad en las encías, que son fumadores o que recibieron un tratamiento previo con un bisfosfonato (utilizado para tratar o prevenir alteraciones de los huesos) pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula.
- 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 Zometa. Se ha descrito ritmo irregular del corazón (arritmia cardiaca), 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 Zometa. Le proporcionarán suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

Uso de ácido zoledrónico con otros medicamentos

Comuníquese a su médico que está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Es especialmente importante que informe a su médico si también está tomando:

- Aminoglucósidos (medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones graves), dado que la combinación de éstos con bisfosfonatos 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 también contienen ácido zoledrónico, o algún otro bisfosfonato, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos medicamentos administrados junto al ácido zoledrónico.
- Medicamentos antiangiogénicos (utilizados para tratar el cáncer), puesto que la

IF-2022-54566771-APN-DGA#ANMAT



combinación de estos medicamentos con ácido zoledrónico se ha asociado con notificaciones de osteonecrosis de mandíbula (ONM).

Pacientes de 65 años y mayores

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.

Embarazo y lactancia

No le deben administrar ácido zoledrónico si está embarazada. 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.

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

Conducción y uso de máquinas

En casos muy raros se ha observado somnolencia y adormecimiento con el uso del ácido zoledrónico. Por lo tanto deberá tener cuidado al conducir, utilizar máquinas o realizar otras actividades que requieran mucha atención.

Ácido zoledrónico contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por vial (5 ml), por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

3. CÓMO USAR ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

Ácido zoledrónico sólo debe ser administrado por profesionales sanitarios experimentados en la administración de bisfosfonatos intravenosos, es decir, administrados en la 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, enfermero o farmacéutico.

Qué cantidad de ácido zoledrónico se administra

- La dosis única recomendada 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

- Si está siendo tratado para la prevención de complicaciones óseas debidas a metástasis óseas, le administrarán una perfusión de ácido zoledrónico 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.

Cómo se administra ácido zoledrónico

- Ácido zoledrónico 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

IF-2022-54566771-APN-DGA#ANMAT

IF-2022-54566771-APN-DGA#ANMAT

se les prescribirán suplementos de calcio y vitamina D para tomar cada día.



Si le administran más ácido zoledrónico del que debieran

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.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los más frecuentes son generalmente leves y probablemente desaparecerán después de un corto intervalo de tiempo.

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- 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 1 de cada 100 pacientes):

- Dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca, adormecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, o pérdida de un diente. Estos pueden ser signos de daño en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis). Informe a su médico y dentista inmediatamente si presenta estos síntomas.
- Se ha observado ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular) en pacientes tratados con ácido zoledrónico para osteoporosis postmenopáusica. 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.

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 pacientes):

- Bajo nivel de fosfatos en la sangre.

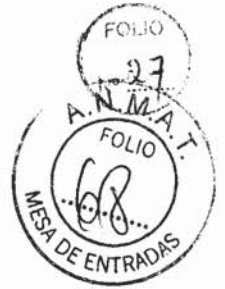
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- 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.

IF-2022-54566771-APN-DGA#ANMAT

IF-2022-54566771-APN-DGA#ANMAT



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

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

- 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, trastornos del sueño, hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies, diarrea.
- 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.
- Adormecimiento.
- 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 1 de cada 1.000 pacientes):

- 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 pulmonar intersticial (inflamación del tejido que rodea los alvéolos o saquitos de aire de los pulmones).

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

- Desvanecimiento debido a una tensión arterial baja.
- Dolor intenso en los huesos, las articulaciones y/o los músculos, ocasionalmente incapacitante.
- Enrojecimiento doloroso del ojo y/o hinchazón

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

5. CONSERVACIÓN DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Su médico, enfermero o farmacéutico sabe cómo conservar ácido zoledrónico adecuadamente.

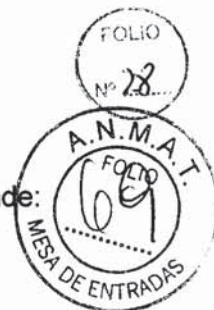
Conservar hasta 30°C. No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el vial. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

IF-2022-54566771-APN-DGA#ANMAT

IF-2022-54566771-APN-DGA#ANMAT

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



TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 52.406

Fecha de la última revisión: Abril 2017

Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Handwritten signature and initials, possibly 'M' and 'A', in the bottom left corner.

IF-2022-54566771-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-65533638- IMA -inf pacientes - Certificado N52.406

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.08 18:27:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.08 18:27:27 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO ÁCIDO ZOLEDRÓNICO IMA

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO IMA Ácido zoledrónico 4 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de ácido zoledrónico 4 mg contiene:
Ácido zoledrónico 4 mg equivalente a 4,264 mg ácido zoledrónico monohidratado).

Excipientes: citrato de sodio dihidratado, manitol.

Cada ampolla de solvente para ácido zoledrónico 4 mg contiene:
Agua para inyectable c.s.p. 5 mL.

INDICACIONES

Ácido zoledrónico está indicado para la 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.

Ácido zoledrónico está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hipercalcemia inducida por tumor (HIT).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Ácido zoledrónico sólo debe ser prescrito y administrado a los pacientes por profesionales sanitarios con experiencia en la administración de bisfosfonatos intravenosos.

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

Adultos y personas de edad avanzada

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

IF-2022-54566771-APN/DGA#ANMAT



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 $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ ó $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica $< 400 \mu\text{mol/l}$ o $< 4,5 \text{ mg/dl}$.

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 $< 30 \text{ ml/min}$, antes del inicio del tratamiento. En los ensayos clínicos con ácido zoledrónico, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ ó $\geq 3 \text{ mg/dl}$

En pacientes con metástasis óseas que presentaban insuficiencia renal de leve a moderada, definida para esta población como CLcr $30\text{--}60 \text{ ml/min}$, antes del inicio de tratamiento se recomienda la siguiente dosis de ácido zoledrónico:

Aclaramiento de creatinina basal (mL/min)	Dosis recomendada de ácido zoledrónico
> 60	4,0 mg de ácido zoledrónico
50-60	3,5 mg* de ácido zoledrónico
40-49	3,3 mg* de ácido zoledrónico
30-39	3,0 mg* de ácido zoledrónico

* 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 ($< 1,4 \text{ mg/dl}$ ó $< 124 \mu\text{mol/l}$), un aumento de $0,5 \text{ mg/dl}$ ó $44 \mu\text{mol/l}$;
- Para pacientes con creatinina basal anormal ($> 1,4 \text{ mg/dl}$ ó $> 124 \mu\text{mol/l}$), un aumento de $1,0 \text{ mg/dl}$ ó $88 \mu\text{mol/l}$.

En los ensayos clínicos, el tratamiento con ácido zoledrónico 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 niños de 1 año a 17 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en el ítem "Poblaciones especiales", sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía intravenosa.

IF-2022-54566771-APN-DGA#ANMAT



Cada vial conteniendo el polvo liofilizado debe ser reconstituido con los 5 ml del líquido contenido en la ampolla de solvente e inmediatamente debe ser diluido en 100 ml de una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o de dextrosa al 5%. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis reducidas de ácido zoledrónico.

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

Instrucciones para preparar dosis reducidas de ácido zoledrónico

Retirar un volumen apropiado del vial ya reconstituido con la ampolla de solvente, como se indica a continuación:

- 4,4 ml para una dosis de 3,5 mg
- 4,1 ml para una dosis de 3,3 mg
- 3,8 ml para una dosis de 3,0 mg

El volumen apropiado del vial ya reconstituido con la ampolla solvente debe luego ser diluido en 100 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9% p/v o en solución de glucosa al 5% p/v. La dosis deberá administrarse como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo.

Ácido zoledrónico concentrado no se debe mezclar con otras soluciones para perfusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de Ringer lactato, y se debe administrar como solución intravenosa única en una vía de perfusión separada.

Los pacientes se deben mantener bien hidratados antes y después de la administración de ácido zoledrónico.

Reconstitución

Antes de la administración, se deberán diluir 5,0 ml de concentrado de un vial o el volumen de concentrado requerido con 100 ml de una solución para perfusión exenta de calcio (solución de cloruro sódico al 0,9% p/v o solución de glucosa al 5% p/v). Si la solución se había conservado en nevera, debe dejarse que alcance la temperatura ambiente antes de la administración.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a otros bisfosfonatos, o a alguno de los excipientes de la formulación de ácido zoledrónico relacionados. 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 requirieron hospitalización. En algunos casos, puede darse hipocalcemia con riesgo para la vida.

IF-2022-54566771-APN-DGA#ANMAT

IF-2022-54566771-APN-DGA#ANMAT

Existen otros productos que contienen ácido zoledrónico como principio activo, indicados para tratar la osteoporosis y para el tratamiento de la Enfermedad de Paget ósea. Los pacientes que están siendo tratados con ácido zoledrónico no deberán recibir tratamiento con ningún otro medicamento que contenga ácido zoledrónico ni con ningún otro bisfosfonato de forma concomitante, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos agentes.

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.

El 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 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 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.

Osteonecrosis de mandíbula

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) en forma poco frecuente en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con Ácido Zoledrónico.

Se debe retrasar el inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento en pacientes con lesiones abiertas en los tejidos blandos sin cicatrizar en la boca, excepto en situaciones



que supongan una urgencia médica.

Se recomienda un examen dental preventivo y una evaluación riesgo-beneficio individual antes del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes. Los siguientes son factores de riesgo a evaluar en el riesgo individual de desarrollar ONM:

- Potencia del bisfosfonato (mayor riesgo a mayor potencia), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulada de bisfosfonato.
- Cáncer, patologías concomitantes (p.ej. anemia, coagulopatías, infección), tabaquismo
- Tratamientos concomitantes: quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cabeza y cuello, corticosteroides
- Antecedentes de enfermedad dental, higiene dental deficiente, enfermedad periodontal, procedimientos dentales invasivos (p.ej. extracciones dentales) y dentaduras postizas mal ajustadas.

Se debe recomendar a todos los pacientes que realicen una buena higiene bucal, chequeos dentales rutinarios y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma bucal, tales como, movilidad dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción durante el tratamiento con Ácido Zoledrónico.

Durante el tratamiento, se deben realizar los procedimientos dentales invasivos sólo después de una cuidadosa evaluación y se debe evitar realizarlos próximo a la administración de ácido zoledrónico.

La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que hayan desarrollado 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. Pero siempre que sea posible, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ácido zoledrónico hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen.

Osteonecrosis de otras localizaciones anatómicas

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.

Además, se han notificado informes esporádicos de osteonecrosis en otras localizaciones, incluyendo la cadera y el fémur, notificadas de forma principal en pacientes adultos con cáncer tratados con ácido zoledrónico.

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.

IF-2022-54566771-APN-DGA#ANMAT





semanas a meses antes de que se presente la fractura 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.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle, y en cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIONES

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*, el 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, dado que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más largos de los necesarios.

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

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

Se han recibido notificaciones de ONM en pacientes tratados con ácido zoledrónico y medicamentos antiangiogénicos de forma concomitante.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No existen datos suficientes relativos al uso de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción realizados en animales con ácido zoledrónico han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Ácido zoledrónico no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. El ácido zoledrónico está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

Se estudió el ácido zoledrónico en ratas para evaluar los potenciales efectos adversos sobre la fertilidad de la generación parental y la F1. Esto provocó unos efectos farmacológicos

IF-2022-54566771-APN-DGA#ANMAT





exagerados que se consideraron relacionados con la inhibición del metabolismo cálcico óseo debida al producto, que dio lugar a hipocalcemia periparturienta, un efecto de clase de los bisfosfonatos, distocia y finalización temprana del estudio. Por lo tanto, estos resultados impiden determinar un efecto claro del ácido zoledrónico sobre la fertilidad en humanos.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR 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 en la conducción y utilización de 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 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: La categoría de frecuencia sigue la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10000$)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Anemia
Poco frecuentes	Trombocitopenia, leucopenia
Raras	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Reacción de hipersensibilidad
Raras	Edema angioneurótico
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Ansiedad, alteraciones del sueño
Raras	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea
Poco frecuentes	Mareo, parestesia, alteración del gusto, hipoestesia, hiperestesia, temblores, somnolencia
Trastornos oculares	
Frecuentes	Conjuntivitis
Poco frecuentes	Visión borrosa, escleritis e inflamación orbital
Muy raras	Uveitis, episcleritis
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Hipertensión, hipotensión, fibrilación auricular, hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio





Raras	Bradicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea, tos, broncoconstricción
Frecuencia desconocida	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, anorexia
Poco frecuentes	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado
Poco frecuentes	Calambres musculares, osteonecrosis de mandíbula
Raras	Fracturas atípicas subtrocantéreas y diafisarias del fémur (reacción adversa del grupo de los bisfosfonatos)
Muy raras:	Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos) y otras localizaciones anatómicas incluyendo fémur y cadera.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Insuficiencia renal
Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Reacción de fase aguda
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
Exámenes complementarios	
Muy frecuentes	Hipofosfatemia
Frecuentes	Aumento de la creatinina y urea plasmáticas, hipocalcemia
Poco frecuentes	Hipomagnesemia, hipopotasemia
Raras	Hiperpotasemia, hipernatremia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Alteración de la función renal

El 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 insuficiencia renal que se sospechó que estaban relacionados con el ácido zoledrónico (reacciones adversas) fue la 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 el 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.

W

IF-2022-54566701-APN-DGA#ANMAT

IF-2022-54566771-APN-DGA#ANMAT



Osteonecrosis de 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 el 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 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.

Osteonecrosis de otras localizaciones anatómicas

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.

Además, se han notificado informes esporádicos de osteonecrosis en otras localizaciones, incluyendo la cadera y el fémur, notificadas de forma principal en pacientes adultos con cáncer tratados con ácido zoledrónico.

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 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, administrada 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).

SOBREDOSIS

La experiencia clínica sobre la sobredosis con ácido zoledrónico es limitada. Se ha notificado la administración de dosis de hasta 48 mg de ácido zoledrónico por error. Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas deben someterse a una monitorización estrecha, dado que se han observado alteración de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio).





Si se produce una hipocalcemia, deben administrarse perfusiones de gluconato cálcico según criterio clínico.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 y 0800 444 8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 3330160

FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas, bisfosfonatos, código ATC: M05BA08

El ácido zoledrónico pertenece a la clase de los bisfosfonatos y actúa principalmente en el hueso. Es un inhibidor de la resorción ósea osteoclástica.

La acción ósea selectiva de los bisfosfonatos se basa en su gran afinidad por el hueso mineralizado, pero el mecanismo molecular preciso que da lugar a la inhibición de la actividad osteoclástica aún no está claro. En estudios de larga duración en animales, el ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea sin perjudicar la formación, mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso.

Además de ser un muy potente inhibidor de la resorción ósea, el ácido zoledrónico también posee varias propiedades antitumorales que pueden contribuir a su eficacia general en el tratamiento de la metástasis ósea. Se han demostrado las siguientes propiedades en ensayos preclínicos:

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

- In vitro: Inhibición de la proliferación osteoblástica, actividad citostática directa y pro-apoptótica sobre las células tumorales, efecto citostático sinérgico con otros fármacos anticancerígenos, actividad antiadhesiva/invasiva.

Resultados de los ensayos clínicos en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea

FARMACOCINÉTICA

Perfusiones únicas y múltiples durante 5 y 15 minutos de 2, 4, 8 y 16 mg de ácido zoledrónico en 64 pacientes con metástasis ósea dieron como resultado los datos farmacocinéticos siguientes, observándose que son independientes de la dosis.

Después de iniciar la perfusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del medicamento aumentaron rápidamente, alcanzando el máximo al final del periodo de perfusión, seguido de un rápido descenso hasta <10% del máximo después de 4 horas y <1% del máximo después de 24 horas, con un periodo subsiguiente prolongado de concentraciones muy bajas que no superan el 0,1% del máximo antes de la segunda perfusión de medicamento el día 28.

El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina por un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con semividas de $t_{1/2\alpha}$ 0,24 y $t_{1/2\beta}$ 1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una semivida de eliminación terminal de $t_{1/2\gamma}$ 146 horas. Después de dosis múltiples cada 28 días no hubo acumulación de ácido zoledrónico en plasma. El ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que la restante se une principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se

IF-2022-54566771-APN-DGA#ANMAT

λ

IF-2022-54566771-APN-DGA#ANMAT



libera muy lentamente volviendo a la circulación sistémica y se elimina por vía renal. El aclaramiento corporal total es $5,04 \pm 2,5$ l/h, independiente de la dosis, y no está afectado por el sexo, edad, raza ni peso corporal. Incrementando el tiempo de perfusión de 5 a 15 minutos se produjo un descenso del 30% en la concentración de ácido zoledrónico al final de la perfusión, sin afectar al área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo.

La variabilidad entre pacientes de los parámetros farmacocinéticos para el ácido zoledrónico fue elevada, tal como se ha visto con otros bisfosfonatos.

No se dispone de datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia ni en pacientes con insuficiencia hepática. El ácido zoledrónico no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450 in vitro, no acusa biotransformación, y en estudios con animales, < 3% de la dosis administrada se recuperó en heces, lo cual indica que la función hepática no desempeña una función importante en la farmacocinética del ácido zoledrónico.

El aclaramiento renal del ácido zoledrónico se correlacionó significativamente de forma positiva con el aclaramiento de creatinina, representando el aclaramiento renal el $75 \pm 33\%$ del aclaramiento de creatinina, que mostró una media de 84 ± 29 ml/min (rango de 22 a 143 ml/min) en los 64 pacientes con cáncer estudiados. El análisis de la población mostró que para un paciente con un aclaramiento de creatinina de 20 ml/min (insuficiencia renal grave), o 50 ml/min (insuficiencia moderada), el correspondiente aclaramiento esperado de ácido zoledrónico sería de 37% ó 72% respectivamente, del de un paciente con un aclaramiento de creatinina de 84 ml/min. Sólo se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

El ácido zoledrónico carece de afinidad por los componentes celulares de la sangre y su unión a proteínas plasmáticas es baja (aproximadamente 56%) e independiente de la concentración de ácido zoledrónico.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Datos farmacocinéticos limitados en niños con osteogénesis imperfecta grave sugieren que la farmacocinética del 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 sexo y el aclaramiento de creatinina no tienen ningún efecto sobre la exposición sistémica a ácido zoledrónico.

INCOMPATIBILIDADES

El ácido zoledrónico concentrado no debe mezclarse con otras soluciones para perfusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de Ringer lactato, debiendo administrarse como una solución intravenosa única en una vía de perfusión distinta.

Los estudios realizados con envases de vidrio, así como con varios tipos de bolsas de perfusión y líneas de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno (precargados con solución de cloruro sódico al 0,9% p/v o con solución de glucosa al 5% p/v), no mostraron ninguna incompatibilidad con ácido zoledrónico.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C al abrigo de la humedad.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión diluida se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de

IF-2022-54566771-APN BGA#ANMAT

M





almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar en condiciones normales las 24 horas a 2°C - 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. La solución conservada en heladera debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

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

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 52.406

Fecha de la última revisión: Junio 2018

Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

M

IF-2022-54566771-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-65533638- IMA - Prospectos - Certificado N52.406

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.08 18:27:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.08 18:27:39 -03:00