



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° 1658

BUENOS AIRES, **09 ABR 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005627-08-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

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



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN Nº

1658

contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN Nº **11.658**

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 ELEA 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 LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y 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 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



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN N° **1 6 5 8**

Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

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

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-005627-08-3

DISPOSICIÓN N°:

1 6 5 8

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



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

1658

Nombre comercial: ACIDO ZOLEDRONICO ELEA

Nombre/s genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Hasta el granel: Laboratorio GEMEPE SA: Gral. Gregorio Araoz de Lamadrid 1383/85 Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: ACIDO ZOLEDRONICO ELEA .

Clasificación ATC: M05BA08

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCEMIA INDUCIDA POR NEOPLASIAS (HIT). TRATAMIENTO DE METASTASIS OSTEOLITICAS, OSTEOLITICAS Y MIXTAS DE NEOPLASIAS SÓLIDAS Y LESIONES OSTEOLITICAS DE MIELOMA MULTIPLE, CONJUNTAMENTE CON EL



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

TRATAMIENTO ESTANDAR ANTINEOPLASICO. EN EL CASO DE NEOPLASIAS DE PROSTATA, EL PACIENTE TIENE QUE HABER PROGRESADO CON AL MENOS UNA LINEA DE HORMONOTERAPIA.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: CITRATO DE SODIO C.S.P. pH=6.5, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 5 ML, MANITOL 247.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INYECTABLE IV

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 AMPOLLA CON 5 ML.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 AMPOLLA CON 5 ML.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar entre 15°C y 30 °C. en su envase original.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

11 6 5 8

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



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO II

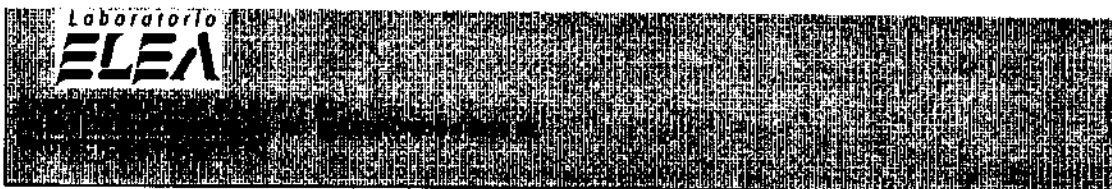
TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

7 6 5 8

**DR. CARLOS CHIARI
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



PROYECTO DE PROSPECTO

**ÁCIDO ZOLEDRÓNICO ELEA
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO
4 mg / 5 ml**

Solución Inyectable

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA

Cada ampolla de 5 ml contiene: Ácido Zoledrónico anhidro (equivalente a 4.264 mg de Ácido Zoledrónico monohidrato) 4.00 mg; Excipientes: Manitol 247,5 mg, Citrato de Sodio c.s.p. pH 6.5, Agua uso Inyectable c.s.p. 5 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la resorción ósea mediada por osteoclastos.
CÓDIGO ATC: M05BA08

INDICACIONES

Tratamiento de hipercalcemia inducida por neoplasias (HIT).
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 neoplasias de próstata, el paciente tiene que haber progresado con al menos una línea de hormonoterapia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

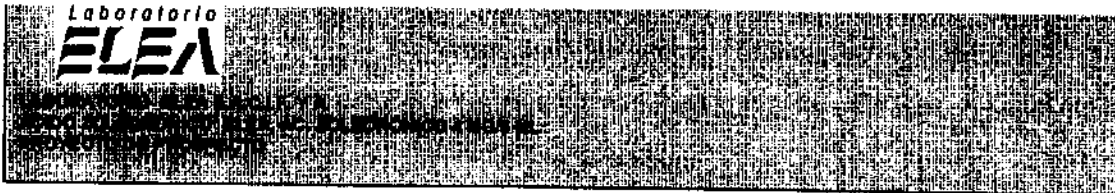
El Ácido Zoledrónico es un inhibidor de la resorción ósea perteneciente al grupo de los bifosfonatos nitrogenados. Actúa en los sitios donde se lleva a cabo la resorción ósea, principalmente en el osteoclasto en la enzima farnesil-pirofosfato-sintasa.
Se ha comprobado que el ácido Zoledrónico es un inhibidor de la resorción ósea sin afectar los mecanismos de formación y mineralización del hueso.
En estudios preclínicos se han descripto las siguientes propiedades:
Inhibición de la resorción osteoclástica, actividad antiangiogénica y actividad analgésica (in vivo).
Inhibición de la proliferación osteoblástica, actividad citotástica directa y proapoptótica sobre células neoplásicas, efecto sinérgico con otros fármacos antineoplásicos, actividad antiadhesiva y anti invasiva (in vitro).

Farmacocinética

Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan inmediatamente luego de la infusión. Luego de 4 horas de administrada la infusión intravenosa, los niveles de concentración plasmática descienden al 10 % de la concentración inicial. Transcurridas 24 horas la concentración disminuye al 1% del nivel máximo.

LABORATORIO ELEA
S.A.C.I.F. y A
Dra. Mónica M. Bustos
Apoderada
D.N.I. 43.181.384

LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A
ANDREA C. SPIZZIRRI
Farmacóloga
Co. Dirección Técnica
Mat. Prof. 12.041



El ácido Zoledrónico administrado por vías intravenosa se elimina mediante un proceso trifásico; desaparición bifásica rápida de la circulación general, con semividas de 0.24 horas ($t_{1/2 \Delta}$) y de 1.87 horas ($t_{1/2 E}$), seguido por una larga fase con una semivida de eliminación terminal de 146 horas ($t_{1/2 \odot}$).

Luego de la administración de dosis cada 28 días no se observa acumulación plasmática de principio activo.

Estudios *in vitro* e *in vivo* mostraron baja afinidad del ácido Zoledrónico por los componentes celulares de sangre humana. La unión media *in vitro* de ácido Zoledrónico en plasma humano osciló entre 28 % a 200 ng/ml a 53 % a 50 ng/ml.

Metabolismo y excreción:

El ácido Zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal.

Aproximadamente el 36 % de la dosis administrada se recupera en la orina durante las primeras 24 horas. EL resto queda retenido en el tejido óseo y se va liberando lentamente a la circulación general para ser excretado por vía renal.

Independientemente de las características individuales (edad, sexo, peso corporal), la depuración corporal total es de 5.04 ± 2.5 h/l.

Poblaciones especiales

Enfermedad Renal: Para pacientes con enfermedad leve o moderada no es necesario ajustar la dosis ya que no se observa acumulación de ácido Zoledrónico luego de la administración de múltiples dosis, con independencia de la función renal.

No se han realizado suficientes estudios en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo tanto no hay posología recomendable para estos pacientes.

POSOLOGÍA / MODO DE ADMINISTRACIÓN

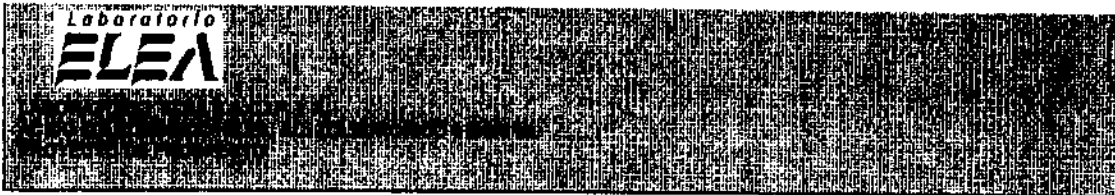
Se deberá hidratar al paciente adecuadamente antes de la administración de *Ácido Zoledrónico Elea*, especialmente en aquellos que reciban tratamiento con diuréticos. La duración de la infusión no deberá ser inferior a 15 minutos.

Prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias que involucran al hueso. Adultos y personas de edad avanzada: se recomienda 4 mg de ácido Zoledrónico. Diluir la solución concentrada en 100 ml de Cloruro de Sodio al 0.9 % o de solución de glucosa al 5% para administrar como infusión intravenosa en 15 minutos cada tres o cuatro semanas. Administrar diariamente un suplemento de Calcio vía oral de 500 mg y 400 U.I. de vitamina D.

Tratamiento de la hipercalcemia inducida por neoplasias (HIT) Adultos y pacientes de edad avanzada: Se recomienda una dosis de 4 mg de ácido Zoledrónico. Diluir la solución concentrada en 100 ml de Cloruro de Sodio al 0.9 % o de solución de glucosa al 5% para administrar como infusión intravenosa en 15 minutos. Mantener hidratados a los pacientes antes y después de la administración de ácido Zoledrónico. **Repetición del tratamiento:** aquellos pacientes que presentan normalización del calcio sérico a ≤ 2.7 mmol/l y recaen, o que son refractarios al tratamiento inicial pueden ser tratados con 8 mg administrado como una infusión intravenosa única de 15 minutos. Debe considerarse que debe transcurrir al menos una semana antes del nuevo tratamiento a efectos de permitir una respuesta completa a la dosis inicial. Para realizar el retratamiento con 8 mg, los 10 ml de solución concentrada deberán diluirse con 100ml de solución de Cloruro de Sodio al 0.9 % o de solución de glucosa al 5%. La tasa de respuesta informada en pacientes que recibieron retratamiento fue del 52

S.A.G.I.F.Y.A.
Dra. Mónica M. Bustos
Aptoderada
C.N.I. 13181384

LAB. ELEA S.A. C.A. F. y A.
ANDREA C. SPIZZIRRI
Farmacóloga
Co. Directora Técnica
Mat. Prof. 12.041



% El tiempo medio de recálculo es de 30 días con dosis de 4 mg y de 40 días con dosis de 8 mg.

Insuficiencia renal:

a) *Tratamiento de la hipercalcemia inducida por neoplasias (HIT). Adultos y pacientes de edad avanzada.* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina ≥ 30 ml/min). Deberá controlarse cuidadosamente la función renal en todos los pacientes que reciben ácido Zoledrónico, y deberá evaluarse si existe un deterioro previo al tratamiento.

b) *Prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias que involucran al hueso.* En estos pacientes se deben determinar previamente las concentraciones de creatinina sérica y el clearance de creatinina. Aquellos con insuficiencia renal grave, con creatinina sérica superior a $265 \mu\text{mol/l}$ o con un clearance de creatinina inferior a 30 ml/min no deberían recibir tratamiento con ácido zoledrónico. En los pacientes con metástasis óseas con insuficiencia renal leve o moderada (clearance de creatinina igual a 30 a 60 ml/min) se recomiendan las siguientes dosis de ácido Zoledrónico:

- depuración de creatinina $> 60 \text{ ml/min}$: 4.0 mg de ácido Zoledrónico;
- depuración de creatinina $50-60 \text{ ml/min}$: 3.5 mg de ácido Zoledrónico;
- depuración de creatinina $40-49 \text{ ml/min}$: 3.3 mg de ácido Zoledrónico;
- depuración de creatinina $30-39 \text{ ml/min}$: 3.0 mg de ácido Zoledrónico.

Luego de iniciado el tratamiento se debe tener la precaución de medir creatinina sérica antes de administrar cada dosis. Se debe suspender el tratamiento en caso de deterioro de la función renal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al ácido Zoledrónico o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo. Lactancia.

ADVERTENCIAS

Drogas con el mismo ingrediente activo

Acido Zolendronico ELEA, no debe ser utilizado con otras drogas conteniendo el mismo principio activo

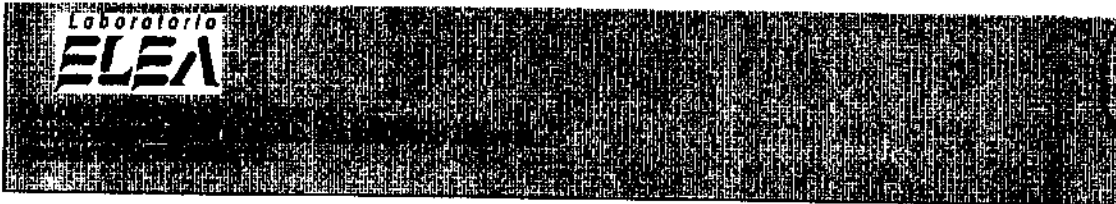
Hidratación y Monitoreo de electrolitos

Se deberá rehidratar adecuadamente al paciente con hipercalcemia secundaria a enfermedad neoplásica previo a la administración de *Acido Zolendronico Elea*. Los diuréticos del asa, no deben ser utilizados hasta que el paciente este adecuadamente rehidratado y deben ser utilizados con precaución en combinación con *Acido Zolendronico*, para evitar la hipocalcemia. *Acido Zoledrónico Elea*, debe ser utilizado con precaución con otras drogas nefrotóxicas.

Las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio, así como la creatinina sérica, deben ser monitoreados luego de iniciar el tratamiento con ácido Zoledrónico. Si se observara hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia puede ser necesario un suplemento de ~~esta dirección~~

LABORATORIO ELEA
S.A.C.I.F y A
Dra. Mónica Bustos
Apoderada
DNI 19181384

LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A
ANDREA O. SPIZZIRRI
Farmacéutica
Co. Directora Médica
Mat. Prof. 12.041



Insuficiencia Renal

Acido Zolendronico Elea es excretado primariamente via renal y el riesgo de reacciones adversas, en particular reacciones adversas renales, puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal.

La seguridad y los datos de farmacocinética están limitados en pacientes con insuficiencia renal severa y el riesgo de deterioro de la funcion reanal esta aumentado.

La insuficiencia renal preexistente y ciclos multiples de Acido Zolendronico Elea y otros bifosfonatos son factores de riesgo para deterioro ulterior con la administración de Acido Zolendronico Elea .

Los factores predisponentes del deterioro renal,tales como deshidratación o el uso de drogas nefrotoxicas, deben ser identificados y manejados, si es posible.

El tratamiento con Acido Zolendronico Elea en pacientes con hipercalcemia secundaria a neoplasia con deterioro severo de la función renal debe ser considerado solo luego de evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento.

Puede haber aumentos de creatinina sérica en algunos pacientes que reciben administración crónica de ácido Zoledrónico a las dosis recomendadas. Se recomiendan control de la función renal previo a cada infusión de ácido Zoledrónico.

Se recomienda administrar dosis inferiores de ácido Zoledrónico en los pacientes con metástasis óseas e insuficiencia renal leve a moderada. Si se presentaran indicios de deterioro de la función renal durante el tratamiento se deberá suspender el mismo. El ácido Zoledrónico no está recomendado en pacientes con falla renal severa.

Incompatibilidades.

No se recomienda utilizar acido Zolendronico en pacientes con metastasis oseas von severo deterioro de la función renal.

El ácido Zoledrónico solución para infusión no debe ponerse en contacto con ninguna otra solución que contenga calcio.

Osteonecrosis de la Mandibula

La osteonecrosis de la mandibula ha sido reportada predominantemente en pacientes con cáncer con bifosfonatos endovenosos,incluyendo Acido Zolendronico. Muchos de estos pacientes pueden estar recibiendo quimioterapia y corticoesteroides, los cuales pueden ser un riesgo para Osteonecrosis de Mandibula.

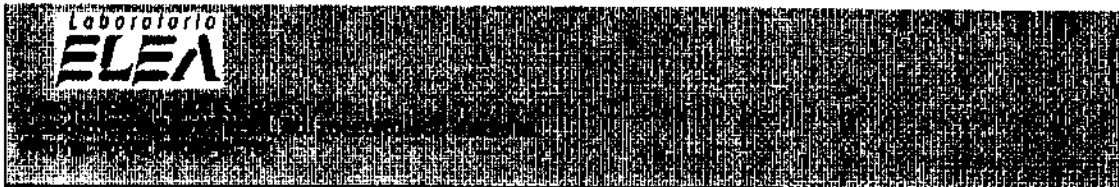
Existe mayor frecuencia de reporte de Osteonecrosis de mandibula basada en el tipo tumoral (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple) y estado dentario (extracción dental, enfermedad periodontal, trauma local) La mayoría de los reportes de Osteonecrosis de Mandibula involucra pacientes con signos de infección local incluyendo Osteomielitis.

Los pacientes con Cancer deberían mantener buena higiene oral y debieran tener un examen dental con previa consulta odontológica previo al tratamiento con bifosfonatos.

Mientras están en tratamiento, estos pacientes deben evitar procedimientos dentales invasivos, si es posible. Para pacientes que desarrollan osteonecrosis de Mandibula mientras se encuentran en terapia con Bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar esta condición. Para pacientes requiriendo procedimientos dentales, no hay datos,

S.A.C.I.F. y A
Dra. Mónica M. Bustos
Apostrada
DNI 13.181.384

S.A.C.I.F. y A
ANDREA C. SPIZZIRRI
Farm. Químico
Co. Directora Técnica
Mat. Prof. 12.041



disponibles para sugerir si discontinuar el tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de Osteonecrosis de mandibula.

El juicio clinico del medico tratante debe guiar el plan de manejo de cada paciente basado en la valoración riesgo/beneficio.

PRECAUCIONES

Dolor músculoesqueletico

Se han reportado dolor severo, ocasionalmente incapacitante en huesos, articulaciones y musculos de pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos.

El tiempo de inicio de los sintomas varia de uno a varios meses después de comenzar la droga. Se debe discontinuar su uso si se desarrollan síntomas severos.

La mayoría de los pacientes alivian sus síntomas con la suspensión.

Se ha descrito recurrencia de síntomas, cuando se introduce la misma droga u otro bifosfonato.

Pacientes con Asma

Se han descrito reportes de broncoconstricción en pacientes sensibles a aspirina recibiendo bifosfonatos

Insuficiencia Hepática

Existen datos limitados disponibles para el uso de Acido Zolendronico, para el tratamiento de la Hipercalcemia secundaria a neoplásica en pacientes con Insuficiencia Hepática y estos datos no son adecuados para guiar la selección de dosis y la seguridad de utilizar Acido Zolendronico en estos pacientes.

Interacciones farmacológicas

El ácido Zoledrónico no es metabolizado por el organismo y se elimina por orina como droga intacta.

Acido Zolendronico no funciona como inhibidor metabólico de las enzimas del citocromo P450 .

La fijación del ácido Zoledrónico a proteínas plasmáticas es del 22 %, por lo cual las interacciones con fármacos con gran porcentaje de unión a proteínas es poco probable.

Aminoglucosidos

Es aconsejable tener precaución al administrar ácido Zoledrónico con aminoglucósidos, ya que al ejercer un efecto aditivo pueden traer como consecuencia una disminución de los niveles de calcio sérico durante periodos mas largos de los requeridos.

Diuréticos del Asa

Se debe tener precaución cuando Acido Zolendronico es utilizado en combinación con diuréticos del asa debido a un incremento del riesgo de hipocalcemia

Drogas nefrotoxicas

Se debe tener precaucion cuando Acido Zolendronico es utilizado con drogas potencialmente nefrotoxicas.

LABORATORIO ELEA

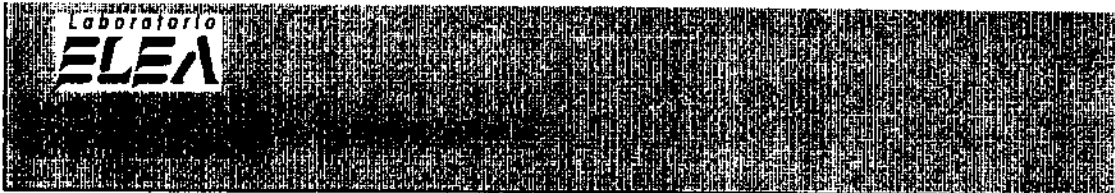
~~S.A.C.I.F.A.~~

Dra. Mónica M. Bustos

Apostrada

UNI 131813R2

LAB. ELEA S.A.C.I.
ANDREA C. SPIRITO
Farmacéutica
Co. Directora
Mat. Prof. 12.041



Talidomida

Existe riesgo de disfunción renal en aquellos pacientes con mieloma múltiple que combinen *Ácido Zoledrónico Elea* con talidomida.

REACCIONES ADVERSAS

Hipercalcemia secundaria a Neoplasia

La seguridad de Acido Zolendronico fue estudiada en estudios clinicos con pacientes con hipercalcemia secundaria a neoplasia de pulmon,cabeza y cuello y cancer renal como las formas mas frecuentes.

Toxicidad renal

La administración de Zometa 4mg administrado en infusión endovenosa en 5 minutos ha demostrado un incremento de la toxicidad renal,medida por el incremento de la creatinina serica, lo cual puede progresar a fallo renal.La incidencia de toxicidad renal e insuficiencia renal es disminuida con la administración de Acido Zolendronico Elea 4 mg en infusión endovenosa en 15 minutos.

Acido Zolendronico ELEA debe ser administrado en infusión endovenosa en un tiempo no menor a 15 minutos.

Reaccion de fase Aguda

Síntomas consistentes con reacción de fase aguda, pueden ocurrir con el uso de bifosfonato endovenoso.

Luego de la administración de *Ácido Zoledrónico Elea*, como con los bifosfonatos en general por vía endovenosa, suelen ocurrir los siguientes síntomas: síndrome pseudogripal, fiebre, cefaleas, nauseas, dolor óseo, mialgia y artralgia. Estos síntomas se han observado hasta el cuarto día luego de administrado el producto.

Anormalidades de los minerales y electrolitos

Las anomalías de los electrolitos,mas comunes son hipocalcemia,hipofosfatemia e hipomagnesemia

La reducción de la excreción renal de calcio es acompañada por un descenso de las concentraciones de fosfato séricas en un 20 % de los pacientes y se manifiesta de manera asintomática.

La infusión intravenosa de *Ácido Zoledrónico* puede provocar nauseas y vómitos en raras ocasiones.

Reaccion del sitio de Inyeccion

En las zonas locales de aplicación de la infusión se han registrado reacciones de hinchazón, enrojecimiento y dolor.

En la mayoría de los casos no se necesita tratamiento específico y los síntomas se desvanecen después de las 24-48 hs.

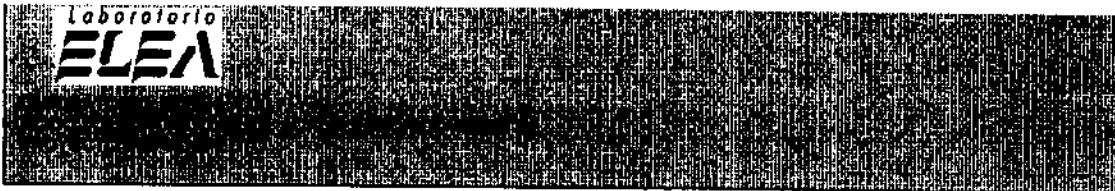
Eventos adversos oculares

La inflamación ocular, tal como uveitis y escleritis puede ocurrir con el uso de bifosfonatos.

Los bifosfonatos pueden estar asociados con inflamación ocular tales como uveitis y escleritis.En algunos casos estos eventos no resuelven hasta que le bifosfonato es discontinuado.

LABORATORIO ELEA
S.A.C.I.F. y A.
Dra. Mónica M. Bustos
Apoderada
DNI 13 181 382

ELEA S.A.C.I.F. y
ANDREA C. SPIZZIRRI
Farmacéutica
Co. Directora Técnica
Prof. 12.041



1567
MESA DE EN

Osteonecrosis de Mandíbula

Se han registrado casos muy raros de osteonecrosis de mandíbula e infecciones locales como osteomielitis. Es aconsejable evitar cirugías odontológicas debido a que se podría prolongar la recuperación.

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han reportado reacciones alérgicas con ácido zolendronico endovenoso incluyendo angioedema, y broncoconstricción. Se han reportado casos raros de reacción anafiláctica/shock

Reacciones adversas reportadas también incluyen:

Sistema Nervioso Central: alteraciones del gusto, hiperestesia, temblor, **Organo de los sentidos:** vision borrosa, **Gastrointestinal:** boca seca, **Musculoesqueletico:** calambres musculares; **Cardiovascular:** hipertensión, bradicardia, hipotension (asociada con síncope o colapso circulatorio primario en pacientes con factores de riesgo); **Respiratorio:** broncoconstricción; **Renal:** hematuria, proteinuria, **Anormalidades de laboratorio:** hiperpotasemia, hipernatremia, **Desordenes generales:** aumento e peso

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

No debe ser administrado en mujeres embarazadas.

Acido Zolendronico ELEA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Si esta droga es utilizada durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras esta tomando la droga, se debe informar a la paciente del daño potencial al feto.

Categoría FDA Embarazo D

Lactancia

No tiene indicación para uso en mujeres que estén amamantando.

Se desconoce si el Acido Zolendronico se excreta en leche materna. Teniendo en cuenta que muchas drogas se excretan en elche materna y como Acido Zolendronico se une a los huesos largos, no debiera ser administrado a la mujer en periodo de lactancia.

Uso Pediátrico

Acido Zolendronico ELEA no esta indicado en niños.

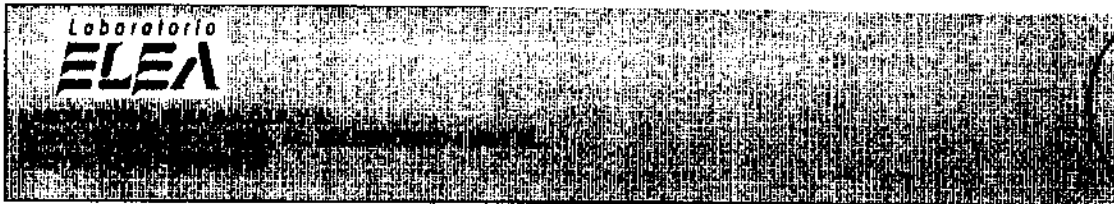
Uso geriátrico

No se observaron diferencias en la tasa de respuesta a reacciones adversas en pacientes geriátricos recibiendo Acido Zolendronico comparada con pacientes jóvenes. Estudios clínicos controlados de Acido Zolendronico en el tratamiento de Mieloma Múltiple y Metastasis Oseas de tumores sólidos en pacientes mayores de 65 años revelaron similar eficacia y seguridad en pacientes mayores y jóvenes.

Teniendo en cuenta que la disminucción de la función renal ocurre mas frecuentemente en ancianos, se debe tener especial cuidado para el monitoreo de la función renal.

LABORATORIO ELEA
S.A.C.I.F. y A.
Dra. Mónica M. Bustos
ApoDERADA
S/N 13 181 384

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
ANDREA C. SPIZZI PFI
Farmacia
Co. Directora Técnica
Mat. Prof. 12.041



Carcinogenesis, Mutagenesis, Infertilidad

Carcinogenesis

No se observo incremento de la incidencia de tumores (a dosis < 0.2 veces que la dosis endovenosa humana de 4 mg, basado en la comparación del área de superficie corporal relativa.

Mutagenesis

Acido Zolendronico ELEA no es genotxico en el ensayos in vivo en ratas.

Infertilidad

Estudios experimentales en ratas, permitieron observar un incremento en las perdidas preimplantacion y una disminucion el numero de implantaciones y fetos vivos

INSTRUCCIONES DE USO

Diluir la solución concentrada en 100 ml de Cloruro de Sodio al 0.9 % o de solución de glucosa al 5% para administrar como infusión intravenosa. Administrar la solución a temperatura ambiente.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay registros de casos de sobredosis.

En caso de hipocalcemia significativa, podrá ser revertida con una infusión de gluconato de calcio.

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

- HOSPITAL DE "PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ" TEL. (011) 4962-6666 / 2247
- HOSPITAL "A. POSADAS" TEL.: (011) 4654-8648 / 4658-7777
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: TEL. 0800-333-0160

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo una ampolla.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 °C y 30 °C en su envase original.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Sanabria 2353, C.A.B.A.

Director Técnico: Isaac J. Nisenbaum, Farmacéutico.
Elaborado en Araoz de Lamadrid 1383/85, C.A.B.A.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:

LABORATORIO ELEA
S.A.C.I.F. y A.
Dra. Mónica M. Bustos
Aprobada
DNI 13.181.384

LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
ANDREA C. SPIZZINI
Farmacéutica
Co. Director
Med. Pr.

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A.
ACIDO ZOLEDRONICO ELEA, ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG/5 ML
PROYECTO DE RÓTULO

Laboratorio
ELEA



PROYECTO DE RÓTULO

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO ELEA
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO
4 mg / 5 ml

Solución Inyectable

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula

Cada ampolla de 5 ml contiene: Ácido Zoledrónico anhidro (equivalente a 4.264 mg de ácido zoledrónico monohidrato) 4.00 mg; excipientes: Manitol 247,5 mg, citrato de sodio c.s.p. ph 6.5, agua uso inyectable c.s.p. 5 ml.

Posología y Modo de Administración: Ver prospecto adjunto

Presentación:

Envase conteniendo una ampolla

Conservación:

Conservar de 15 a 30 °C en su envase original

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

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud
Certificado N°

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Sanabria 2353, CABA.

Director técnico: Isaac J. Nisenbaum, farmacéutico.
Elaborado en Aroaz de Lamadrid 1383/85, CABA.

Fecha de la última revisión:/...../.....

~~LABORATORIO~~ ELEA
S.A.C.I.F. y A.
Dra. Mónica M. Bustos
Apoderada
D.N.I. 13.181.384

LAB. ELEA S.A.C.I.F. Y A.
ANDREA C. SPIZZIRRI
Farmacéutica
Co. Directora Técnica
Mat. Prof. 12.841



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-005627-08-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **1658** y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y 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 ELEA

Nombre/s genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Hasta el granel: Laboratorio GEMEPE SA: Gral. Gregorio Araoz de Lamadrid 1383/85 Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: ACIDO ZOLEDRONICO ELEA .



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Clasificación ATC: M05BA08 .

Indicación/es autorizada/s : TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCEMIA INDUCIDA POR NEOPLASIAS (IIIT). TRATAMIENTO DE METASTASIS OSTEOLITICAS, OSTEOLITICAS Y MIXTAS DE NEOPLASIAS SÓLIDAS Y LESIONES OSTEOLITICAS DE MIELOMA MULTIPLE, CONJUNTAMENTE CON EL TRATAMIENTO ESTANDAR ANTINEOPLASICO. EN EL CASO DE NEOPLASIAS DE PROSTATA, EL PACIENTE TIENE QUE HABER PROGRESADO CON AL MENOS UNA LINEA DE HORMONOTERAPIA.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: CITRATO DE SODIO C.S.P. pH=6.5, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 5 ML, MANITOL 247.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INYECTABLE IV

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 AMPOLLA CON 5 ML.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 AMPOLLA CON 5 ML.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar entre 15°C y 30 °C. en su envase original.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

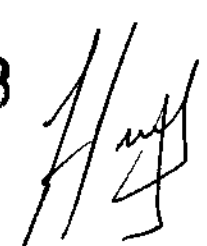
*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A. el Certificado N° **55479**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **09 ABR 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1658


**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
ANMAT.**