



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 7 6 4 4

BUENOS AIRES, 02 DIC 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007898-08-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

07 Que la solicitud presentada encuadra en el Artículo 3º del Decreto 150/92 T.O. (Decreto 177/93).

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

↙
✍



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº

7 6 4 4

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

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

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

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

5.
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 los Decretos 1490/92 y 425/10.

8



*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 7 6 4 4

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial FADA ZOLEDRONICO 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 FADA PHARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, 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

5.

↙

↙



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 **7 6 4 4**

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 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.

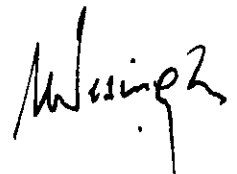
ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

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 al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-007898-08-2

DISPOSICIÓN Nº:

7 6 4 4


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO I

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

7 6 4 4

Nombre comercial: FADA ZOLEDRONICO.

Nombre/s genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Polvo Liofilizado: Avenida 12 de Octubre 4444,
Quilmes, Provincia de Buenos Aires. Solución para Infusión y Disolvente: Tabaré
1641/45, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (1).

Nombre Comercial: FADA ZOLEDRONICO 5mg/100ml.

Clasificación ATC: M05BA08.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES
POSTMENOPAUSICAS CON RIESGO ELEVADO DE FRACTURA, TRATAMIENTO DE
LA ENFERMEDAD OSEA DE PAGET

Concentración/es: 5 MG/100 ML de ACIDO ZOLEDRONICO (COMO
MONOHIDRATO).



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

7 6 4 4

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO) 5 MG/100 ML.

Excipientes: AGUA PARA INYECCION C.S.P. 100 ML, CITRATO DE SODIO DIHIDRATO 34.19 MG, MANITOL 4950 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: ENVASES CON 1, 3, 6 Y 10 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 3, 6 Y 10 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida útil: 24 MESES.

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

5.
Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: FADA ZOLEDRONICO 4mg/5ml.

Clasificación ATC: M05BA08.
7
8



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

7644

Indicación/es autorizada/s: EL ACIDO ZOLEDRONICO ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCEMIA INDUCIDA POR TUMOR. UNA VIGOROSA HIDRATACION SALINA Y UNA TERAPIA PARA HIPERCALCEMIA DEBE INICIARSE RAPIDAMENTE Y DEBE REPONERSE 2 LITROS / DIA PARA REMPLAZAR LA ORINA QUE SE ELIMINA. LA HIPERCALCEMIA LEVE O ASINTOMATICA PUEDE SER TRATADA CON MEDIDAS CONSERVADORAS.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: AGUA PARA INYECCION C.S.P. 5 ML, CITRATO DE SODIO DIHIDRATO 24 MG, MANITOL 220 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: 1, 25 Y 50 FRASCO AMPOLLAS CON 5 ML, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 1, 25 Y 50 FRASCO AMPOLLAS CON 5 ML, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida útil: 24 MESES.

✓

↙
✍



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

7 6 4 4

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: FADA ZOLEDRONICO 4MG / 5ML.

Clasificación ATC: M05BA08.

Indicación/es autorizada/s: EL ACIDO ZOLEDRONICO ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCAMIA INDUCIDA POR TUMOR, UNA VIGOROSA HIDRATACION SALINA Y UNA TERAPIA TERAPIA PARA HIPERCALCAMIA DEBE INICIARSE RAPIDAMENTE Y DEBE REPONERSE 2 LITROS /DIA PARA REMPLAZAR LA ORINA QUE SE ELIMINA LA HIPERCALCEMIA LEVE O ASINTOMATICA PUEDE SER TRATADA CON MEDIDAS CONSERVADORAS (HIDRATACION SALINA CON O SIN DIURETICOS).

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.

FRASCO AMPOLLA CON POLVO LIOFILIZADO:

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

CADA AMPOLLA DE SOLVENTE CONTIENE:

Excipientes: AGUA PARA INYECCION 5 ML.

5

M
S



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

7644

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL

Presentación: 1, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLAS CON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLAS DE DILUYENTE, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 1, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLAS CON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLAS DE DILUYENTE, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

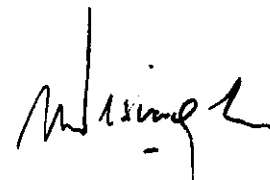
Período de vida útil: 24 MESES

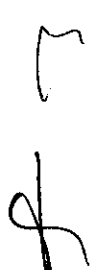
Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 °C Y 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

7644


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-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 4 4

**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

7644

PROYECTO DE PROSPECTO



FADA ZOLEDRONICO

Acido zoledrónico 4 mg / 5 mL

SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION

POLVO LIOFILIZADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FORMULA

Cada frasco ampolla de solucion concentrada para perfusión contiene:

Acido Zoledrónico monohidrato (equivalente a 4 mg de Acido Zoledrónico)	4.264 mg
Manitol	220.000 mg
Citrato de sodio dihidrato	24.000 mg
Agua para inyección c.s.p.	5.0 mL

Cada frasco ampolla de polvo liofilizado contiene:

Acido Zoledrónico monohidrato (equivalente a 4 mg de Acido Zoledrónico)	4.264 mg
Manitol	220.000 mg
Citrato de sodio dihidrato	24.000 mg

Cada ampolla de solvente contiene:

Agua para inyección	5 mL
---------------------	------

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la resorción osteoclástica.

Clasificación ATC: M05BA 08

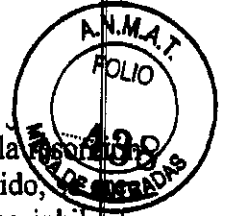
INDICACIONES

El Acido Zoledrónico está indicado en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor. Una vigorosa hidratación salina y una terapia para hipercalcemia debe iniciarse rápidamente y debe reponerse 2 litros/día de líquido para reemplazar la orina que se elimina. La hipercalcemia leve o asintomática puede ser tratada con medidas conservadoras (hidratación salina con o sin diuréticos). Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente durante el tratamiento, pero la sobrehidratación debe evitarse en aquellos pacientes que padecen de insuficiencia cardíaca. La terapia diurética no debe ser empleada antes de corregir la hipovolemia. La seguridad y eficacia del Acido Zoledrónico en el tratamiento de la hipercalcemia asociada con hiperparatiroidismo o con otra afección no relacionada con tumores no ha sido establecida.

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
ADJERADO

FADA PHARMA S.A.
JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TECNICO
FARMACUTICO M.N. 8111

7644



ACCION FARMACOLOGICA

General: La acción farmacológica principal del Acido Zoledrónico es la inhibición de la resorción ósea. Aunque el mecanismo de la acción antiresortiva no ha sido completamente conocido, que varios factores son los que contribuyen a esta acción. In vitro el Acido Zoledrónico inhibe la actividad de los osteoclastos e induce la apoptosis de los mismos. El Acido Zoledrónico también bloquea la resorción de los osteoclastos del hueso mineralizado y del cartilago a través de su unión al hueso, además inhibe el aumento de la actividad de los osteoclastos y la liberación de calcio óseo inducido por varios factores estimulantes liberados por los tumores.

Farmacocinética:

Distribución: Infusiones únicas de 5 ó 15 minutos de 2 ;4; 8 ó 16 mg. de Acido 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 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.

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TECNICO
FARMACELUTICO M.N. 3111

7644



Farmacodinamia:

Estudios clínicos en pacientes con hipercalcemia maligna con una única dosis de infusión muestra una disminución del calcio y fósforo en suero y un aumento de la excreción urinaria de Calcio y Fósforo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para la dosificación del ácido Zoledrónico se debe tener en cuenta la severidad tanto de los síntomas como del tumor inductor de la hipercalcemia. Una vigorosa hidratación salina solo puede ser suficiente para el tratamiento de la hipercalcemia leve y asintomática. La dosis máxima recomendada del ácido Zoledrónico en hipercalcemia maligna (concentración de Calcio sérico corregida según la albúmina $\geq 12,0$ mg./dl ó 3,0 mmol/ L) es de 4 mg administrada en única dosis por vía intravenosa de no menos de 15 minutos.

Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados antes de la administración.

Los pacientes que muestran una respuesta completa (normalización del calcio sérico $\leq 2,7$ mmol/L) y recaen o que son refractarios al tratamiento inicial, pueden volver a ser tratados con 8 mg. de Acido Zoledrónico, administrado en una infusión única intravenosa de 15 minutos. Sin embargo se esperará por lo menos una semana antes de la repetición del tratamiento por si se produce una respuesta completa a la dosis inicial. La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada en todos los pacientes que reciben el Acido Zoledrónico y un posible deterioro de la función renal debe evaluarse antes del tratamiento (Ver Advertencias y Precauciones).

Preparación de la solución:

FADA ZOLEDRONICO 4 mg /5 ml solución concentrada para infusión, es sólo para uso intravenoso.

El polvo liofilizado debe ser primero reconstituido en el vial utilizando los 5 ml de agua para inyección de la ampolla suministrada. La disolución debe ser completa antes de extraer la solución. Previo a la administración, los 5.0 ml de solución concentrada de un frasco ampolla, deben ser diluidos con 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % p/v ó solución de glucosa al 5 % p/v. Si se requiere un a dosis de 8 mg, 10.0 ml de solución concentrada correspondiente a dos frascos ampolla, deberán ser diluidos con 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % p/v ó solución de glucosa al 5 % p/v.

No mezclar la solución reconstituida de Acido Zoledrónico con soluciones que contengan Calcio, como la solución Ringer.

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

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

Dado que no se dispone de datos sobre la compatibilidad del Acido Zoledrónico con otras sustancias administradas por vía intravenosa, no debe mezclarse con otros medicamentos / sustancias y debe administrarse siempre por una guía de infusión separada.

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

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Acido Zoledrónico u otros bifosfonatos o a algunos de los excipientes de la formulación de FADA ZOLEDRÓNICO.

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
RESERVADO

FADA PHARMA S.A.
JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 8111

7644



ADVERTENCIAS

Debido a los riesgos clínicamente significativos del deterioro en la función renal los cuales pueden avanzar hacia la insuficiencia renal, la dosis única del Acido Zoledrónico no debe exceder de los 8 mg. y la duración de la infusión no menos de 15 minutos.

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

durante 15 minutos, los riesgos del deterioro de la función renal y la insuficiencia renal están significativamente incrementados. Los pacientes que reciben Acido Zoledrónico deben ser sometidos a estudios de los parámetros de la función renal antes del tratamiento y periódicamente después del tratamiento, monitorear la función renal.

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

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

El riesgo potencial de la insuficiencia renal y las consecutivas dosis con Acido Zoledrónico debe ser evaluado cuidadosamente frente los potenciales beneficios del tratamiento.

PRECAUCIONES

Generales: después de la iniciación del tratamiento con Acido Zoledrónico deben controlarse los niveles de Calcio, Magnesio y fosfato así como los niveles de creatinina sérica. Si apareciera hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia, una terapia sustitutiva debe implementarse rápidamente.

Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente antes de la administración del Acido Zoledrónico, no deben usarse diuréticos hasta que el paciente esté hidratado y no deben ser usados en combinación con aquél para evitar la hipocalcemia.

Insuficiencia renal: hay estudios limitados respecto al uso del Acido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal. El Acido Zoledrónico se excreta por los riñones y el riesgo de reacciones adversas renales puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes sometidos a esta terapia deben ser estrictamente monitoreados en la función renal.

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

Insuficiencia hepática: hay datos limitados sobre el uso del Acido Zoledrónico en pacientes con hipercalcemia maligna con insuficiencia hepática y estos datos no son suficientes para seleccionar la dosis o como asegurar su uso sin riesgos en estos pacientes.

FADA PHARMA S.A.
GUAYAMA DEL CUPURA
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
JORGE A. MOGILIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 8111

7644



Pacientes con asma: en estudios clínicos no se ha observado broncoconstricción asociada a la administración del Acido Zoledrónico mientras con otros bifosfonados se observó broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles a la Aspirina.

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

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias: no se han realizado estudios en estos casos, por lo tanto se debe tener cuidado cuando lleven a cabo estas actividades.

Interacciones: estudios clínicos in vitro han demostrado que el 22 ± 11 % del Acido Zoledrónico está unido a las proteínas plasmáticas y en otros estudios también in vitro se observó que no inhibe las enzimas microsomales del citocromo P450. No se han realizado estudios in vivo de interacciones con otras drogas, pero se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos con aminoglucósidos, dado que ambos agentes ejercen una acción aditiva dando como resultado una menor concentración de Calcio sérico durante períodos prolongados, además debe prestarse atención que no se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento. Administrando Acido Zoledrónico concomitantemente con agentes antineoplásicos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente, no se observaron interacciones clínicas evidentes. Debe tenerse especial precaución el uso junto con diuréticos debido a un aumento del riesgo de hipocalcemia.

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

Mutagénesis: el Acido Zoledrónico no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad realizados.

Teratogénesis: el Acido Zoledrónico es teratogénico en ratas en dosis subcutáneas \geq 0,2 mg./Kg. No se observó teratogenicidad ni genotoxicidad en los conejos, pero si toxicidad materna.

Disminución de la fertilidad: el Acido Zoledrónico fue administrado a ratas hembras por vía subcutánea en dosis de 0,01; 0,03; ó 0,1 mg/Kg./día, comenzando 15 días antes del apareamiento y continuando durante la gestación. Se observó en el grupo de dosis altas disminución de la ovulación y del número de ratas preñadas Efectos observados en la dosis media y en las dosis altas incluyeron un aumento en la pérdida de preimplantaciones y una disminución en el número de implantaciones y vidas fetales.

Embarazo: como no se tiene suficiente experiencia de uso durante el embarazo humano, el Acido Zoledrónico no debe administrarse durante este período a menos que los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto.

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

Uso en pediatría: la seguridad y eficacia del Acido Zoledrónico no ha sido establecida en esta población.

Uso en geriatría: en estudios clínicos con Acido Zoledrónico en hipercalcemia inducida por tumor sobre 34 pacientes de 65 años o más, no se observaron diferencias significativas en la respuesta o en las reacciones adversas cuando se administró a estos pacientes comparado con pacientes jóvenes. Sin embargo debido a que en pacientes geriátricos es mayor la frecuencia de disminución de las funciones hepáticas, renal y cardíaca y concomitantemente otras enfermedades y terapias, debe ser administrado con precaución.

REACCIONES ADVERSAS

Después de la administración intravenosa del Acido Zoledrónico, las reacciones adversas más comunes son similares a un estado gripal: fiebre, escalofríos, dolor óseo y muscular, en la mayoría de los casos no requieren tratamiento específico desaparecen después de algunas horas o días.

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
JORGE ANOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO N.º 8111

Ocasionalmente reacciones gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.

Muy poco frecuente reacciones en el lugar de la infusión tal como enrojecimiento o tumefacción. En la mayoría de los casos no se requiere de tratamiento específico y desaparece a las 24 ó 48 horas. Casos aislados de rash, dolor torácico, se han reportado luego de la administración con Acido Zoledrónico, también como con otros bifosfonatos se observaron casos de conjuntivitis e hipomagnesemia.

Con frecuencia, la reducción de la excreción renal de Calcio se acompaña con un descenso de las concentraciones séricas de fosfato, el cual no requiere tratamiento. El Calcio sérico puede descender hasta concentraciones de hipocalcemia que son asintomáticas.

Aumentos de creatinina de grado 3 (criterios comunes de toxicidad) se observaron en el 2,3 % , 3,1 % y 3,0 % de los pacientes que habían recibido Acido Zoledrónico 4 y 8 mg. y 90 mg. de Pamidronato de sodio respectivamente, tal como se esperaba en este estadio de la enfermedad y con este tipo de compuestos. Fueron reportados algunos informes de daño de la función renal, sin embargo no pudo establecerse una relación causal.

Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos:

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

Aparato digestivo: disfgia.

Sistema linfático y hemático: granulocitopenia, trombocitopenia y pancitopenia.

Infecciones: infecciones inespecíficas.

Anormalidades de Laboratorio: hipocalcemia.

Metabólicas y nutricionales: deshidratación.

Músculo esqueléticas: artralgias.

Sistema nervioso: dolor de cabeza, somnolencia.

Aparato respiratorio: efusión pleural.

SOBREDOSIFICACION

No hay experiencia de una sobredosis aguda con Acido 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 Acido Zoledrónico de 4 mg. durante 5 minutos ha demostrado un aumento del riesgo de toxicidad renal comparado con la misma dosis administrada durante 15 minutos. En estudios clínicos controlados administrando 8 mg. de Acido 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 Acido Zoledrónico debe ser administrado con una única dosis de 4 mg. y con un tiempo de duración de la infusión de 15 minutos.

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

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS (011) 4654-6648/4658-7777.

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ (011) 4962-6666/2247.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

El Acido Zoledrónico es un medicamento nuevo y muy potente perteneciente a un grupo de sustancias llamadas bifosfonatos. Estos se unen fuertemente al hueso y reducen la velocidad de remodelamiento óseo. Se utiliza para reducir la cantidad de Calcio en sangre en los casos que es demasiado alto debido a la presencia de una neoplasia. Las neoplasias pueden acelerar el remodelamiento óseo de manera que la liberación de Calcio desde el hueso esté aumentada. Esta condición es conocida como hipercalcemia inducida por neoplasias.

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

FAVA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUIFFO
APROBADO

FAVA PHARMA S.A.
JULIO A. MOGLIA
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 8111



Siga cuidadosamente las instrucciones del médico, éstas pueden ser diferentes a la información contenida en el prospecto.

No se debe administrar Acido Zoledrónico en los siguientes casos:

Si es sensible al Acido Zoledrónico o a otro bifosfonato (grupo de sustancias al que pertenece el Acido Zoledrónico) o cualquiera de los componentes del FADA ZOLEDRÓNICO. Pregunte a su médico todas las dudas.

Antes que se le administre el Acido Zoledrónico:

Informe a su médico si tiene problemas de hígado o riñón.

Embarazo: si está o piensa que puede estar embarazada, el médico le explicará los posibles riesgos y beneficios de administrar Acido Zoledrónico durante el embarazo.

Lactancia: si está amamantando, consulte a su médico, no se sabe si el Acido Zoledrónico pasa a la leche materna.

Uso en personas de edad avanzada: no se necesitan precauciones especiales.

Uso en niños: no se recomienda.

Conducción y uso de máquinas: no se ha estudiado el Acido Zoledrónico en estos casos. Debe tenerse cuidado cuando se llevan a cabo estas actividades.

Uso de otros medicamentos: informe a su médico qué está tomando y qué tomó recientemente. Si sufre de asma o es alérgico a la aspirina. Su médico comprobará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares y le hará controles sanguíneos regulares especialmente en las etapas iniciales de su tratamiento.

Informe a su médico tan pronto como sea posible cualquiera de las siguientes reacciones adversas.

Aumento de la temperatura corporal, escalofríos y dolor de huesos y/o muscular. En la mayoría de los casos desaparecen en algunas horas o días, no se requiere tratamiento específico. Reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos. Enrojecimiento o tumefacción de la piel en el lugar de la infusión, casos de prurito y dolor torácico.

Casos aislados de conjuntivitis. En los análisis de sangre se observa cambios en la función renal (aumento de creatinina), éstos cambios pueden ocurrir con otras sustancias de este grupo. Se han informado algunos casos de enfermedad renal, pero no es claro que fueron provocados por la administración de ácido Zoledrónico.

Puede causar dificultades en la respiración en pacientes con asma o alérgicos a la aspirina. Las concentraciones de Calcio, fosfato y/o fosfato de magnesio en sangre pueden descender demasiado, pero su médico tomará las medidas necesarias para solucionarlo.

Consulte a su médico si apareciera otro efecto adverso no esperado.

Tiempo que dura el tratamiento: normalmente sólo se administrará una infusión de Acido Zoledrónico. El tratamiento puede repetirse si es necesario. Su médico decidirá cuántas infusiones necesita y con qué frecuencia.

PRESENTACION

Solución concentrada para infusión:

Envases conteniendo 1, 25 y 50 frascos ampolla con 5 mL de solución concentrada de 4 mg de ácido zoledrónico anhidro. Siendo las 2 últimas presentaciones exclusivamente de venta hospitalaria.

Polvo liofilizado y disolvente para concentrada para infusión:

Envases conteniendo 1, 4 o 10 frascos ampolla y 1, 4 ó 10 ampollas de agua para inyección, respectivamente.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura ambiente de 25°C en su envase original.

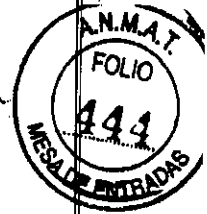
Variación admitida entre 15 y 30 °C.

Una vez diluido consérvese en heladera entre 2 y 8°C, durante no más de 24 hs.

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 8111

7644



Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:.....

Dirección Técnica: Jorge Moglia

FADA PHARMA S.A.

Elaborado en:

Polvo liofilizado:

12 de Octubre 1444- Quilmes. -Argentina

Tel (011) 4250-1013

Solución concentrada para infusión y disolvente:

Tabaré 1641 - Buenos Aires - Argentina

Tel.: (011)4918-8492/5757

Ultima revisión:.....

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 8111

7644



PROYECTO DE PROSPECTO

FADA ZOLEDRONICO

Acido zoledrónico 5 mg / 100 mL

SOLUCION PARA INFUSION

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA

Cada frasco ampolla contiene:

Acido Zoledrónico monohidrato (equivalente a 5 mg de Acido Zoledrónico)	5.330 mg
Manitol	4950.000 mg
Citrato de sodio dihidrato	34.190 mg
Agua para inyección	c.s.p. 100.0 mL

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la resorción osteoclástica.

Clasificación ATC: M05BA 08

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura.

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget.

Posología y forma de administración

La dosis recomendada para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica es una perfusión intravenosa única de 5 mg de FADA ZOLEDRONICO administrada una vez al año.

Para el tratamiento de la enfermedad de Paget, FADA ZOLEDRONICO sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia

en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. La dosis recomendada es una perfusión intravenosa única de 5 mg de FADA ZOLEDRONICO. Repetición del tratamiento de la enfermedad de Paget: no se dispone de datos específicos

respecto a la repetición del tratamiento. Tras un único tratamiento de la enfermedad de Paget con FADA ZOLEDRONICO, se observa un periodo de remisión prolongado en pacientes respondedores.

FADA ZOLEDRONICO (5 mg en 100 ml de solución para perfusión lista para uso) se administra mediante un sistema de perfusión con toma de aire y a una velocidad de perfusión constante. El tiempo de perfusión no debe ser inferior a 15 minutos.

Debe hidratarse adecuadamente a los pacientes antes de la administración de FADA ZOLEDRONICO. Esto es especialmente importante para los pacientes de edad avanzada y para los que reciben tratamiento con diuréticos. Se recomienda un adecuado aporte de calcio y vitamina D asociado con la administración de FADA ZOLEDRONICO. Además, en pacientes con enfermedad de Paget, se recomienda asegurar un adecuado suplemento de calcio correspondiente al menos a 500 mg de calcio elemental dos veces al día durante al menos 10 días después de la administración de FADA ZOLEDRONICO.

La incidencia de síntomas post-administración que aparecen durante los tres primeros días después de la administración de FADA ZOLEDRONICO se puede reducir mediante la administración de paracetamol o ibuprofeno seguidamente después de la administración de FADA ZOLEDRONICO.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda el uso de FADA ZOLEDRONICO en pacientes con aclaramiento de creatinina < 40 ml/min debido a la limitada experiencia clínica en este grupo de población.

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 40 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ningún ajuste de dosis.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis puesto que la biodisponibilidad, distribución y eliminación fueron similares en pacientes ancianos y en individuos más jóvenes.

FADA ZOLEDRONICO
GUSTAVO DEL CUETO
APODERADO

7
FADA PHARMA S.A.
JORGE A. NOGLIA
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 8111

7644



Niños y adolescentes

FADA ZOLEDRONICO no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a cualquier bisfosfonato.

FADA ZOLEDRONICO está contraindicado para pacientes con hipocalcemia.

FADA ZOLEDRONICO está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

La dosis de 5 mg de ácido zoledrónico debe administrarse durante 15 minutos como mínimo.

FADA ZOLEDRONICO no está recomendado para uso en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina

< 40 ml/min) debido a la limitada experiencia clínica en esta población. Se debe realizar una determinación del nivel de creatinina sérica a los pacientes antes de la administración de FADA ZOLEDRONICO.

Debe hidratarse adecuadamente a los pacientes antes de la administración de FADA ZOLEDRONICO. Esto es especialmente importante para los pacientes de edad avanzada y para los que reciben tratamiento con diuréticos. Se indica precaución cuando se administra FADA ZOLEDRONICO de forma concomitante con medicamentos que pueden afectar significativamente a la función renal (p.ej. aminoglucósidos o diuréticos que pueden causar deshidratación) Antes de iniciar el tratamiento con FADA ZOLEDRONICO debe tratarse la hipocalcemia pre-existente mediante el aporte adecuado de calcio y vitamina D. También deben tratarse eficazmente otras alteraciones del metabolismo mineral (p.ej. disminución en la reserva paratiroidea, malabsorción intestinal de calcio). Los médicos deben considerar la monitorización clínica de estos pacientes.

Una característica de la enfermedad ósea de Paget es la elevada tasa de recambio óseo. Debido al inicio rápido del efecto del ácido zoledrónico sobre el recambio óseo, puede aparecer una hipocalcemia transitoria, algunas veces sintomática, y que normalmente alcanza su máximo en los primeros 10 días después de la perfusión de FADA ZOLEDRONICO.

Se recomienda un adecuado aporte de calcio y vitamina D asociado con la administración de FADA ZOLEDRONICO.

Además, en pacientes con enfermedad de Paget, se recomienda asegurar un adecuado suplemento de calcio correspondiente al menos a 500 mg de calcio elemental dos veces al día, durante al menos 10 días después de la administración de FADA ZOLEDRONICO. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la hipocalcemia y deben recibir una monitorización clínica adecuada durante el periodo de riesgo. En pacientes con enfermedad de Paget se recomienda la determinación del calcio sérico antes de la perfusión de FADA ZOLEDRONICO.

En pacientes tratados con bisfosfonatos, incluyendo FADA ZOLEDRONICO, se han notificado de forma poco frecuente casos graves y ocasionalmente incapacitantes de dolor óseo, articular y/o muscular.

FADA ZOLEDRONICO contiene el mismo principio activo que Zometa (ácido zoledrónico), utilizado para indicaciones oncológicas, y un paciente que esté siendo tratado con Zometa no debe ser tratado con FADA ZOLEDRONICO.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM): Se ha observado osteonecrosis de la mandíbula especialmente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que incluyen bisfosfonatos, incluyendo ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos descritos se han asociado con procedimientos dentales, tales como una extracción dental. Muchos mostraron signos de infección dental incluyendo osteomielitis. En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitantes (p.ej. cáncer, quimioterapia, corticosteroides, una higiene oral pobre) debe considerarse un examen dental con una adecuada odontología preventiva antes del tratamiento con bisfosfonatos. Durante el tratamiento estos pacientes deben evitar, si es posible, procedimientos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos. Para pacientes que requieran procedimientos dentales, no se dispone de datos que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula. La valoración clínica del médico debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio/riesgo.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

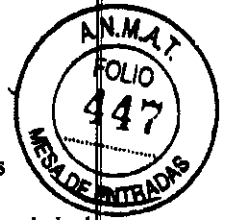
No se han realizado estudios específicos de interacción fármaco-fármaco con ácido zoledrónico. El ácido zoledrónico no se metaboliza sistémicamente y no afecta las enzimas humanas del citocromo P450 *in vitro* (ver sección 5.2). El ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas (aproximadamente un 43-55% unido) y por lo tanto son improbables las interacciones debidas al desplazamiento de medicamentos altamente unidos a proteínas.

El ácido zoledrónico se elimina mediante excreción renal. Se indica precaución cuando se administra FADA ZOLEDRONICO conjuntamente con medicamentos que pueden afectar significativamente a la función renal (p.ej. aminoglucósidos o diuréticos que pueden causar deshidratación).

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TECNICO
FARMACUTICO M.N. 8111

7644



Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con ácido zoledrónico han mostrado efectos de toxicidad en la reproducción incluyendo malformaciones. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Se desconoce si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. FADA ZOLEDRONICO está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

El porcentaje global de pacientes que experimentaron síntomas post-administración fue de un 44,7%, 16,7% y 10,2% después de la primera, segunda y tercera perfusión, respectivamente. La incidencia de síntomas individuales después de la primera perfusión fue: fiebre (17,1%), mialgia (7,8%), síntomas similares a la gripe (6,7%), artralgia (4,8%) y cefalea (5,1%). La incidencia de estos síntomas disminuye significativamente con la administración de las siguientes dosis de FADA ZOLEDRONICO. La mayoría de estos síntomas aparecen durante los tres primeros días siguientes a la administración de FADA ZOLEDRONICO. La mayoría de estos síntomas fueron de leves a moderados y se resolvieron durante los tres días posteriores a su aparición. La incidencia de síntomas post-administración que aparecen durante los tres primeros días después de la administración de FADA ZOLEDRONICO puede reducirse con la administración de paracetamol o ibuprofeno seguidamente después de la administración de FADA ZOLEDRONICO.

La incidencia global de fibrilación auricular en pacientes que recibieron tratamiento con FADA ZOLEDRONICO y placebo fue de un 2,5% (96 de 3.862) y 1,9% (75 de 3.852), respectivamente. La proporción de reacciones adversas graves de fibrilación auricular se incrementó en pacientes que recibieron FADA ZOLEDRONICO (1,3%) (51 de 3.852) comparado con los pacientes que recibieron placebo (0,6%) (22 de 3.852). Se desconoce el mecanismo causante del aumento de la incidencia de fibrilación auricular.

A continuación se presenta una lista de las reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos cardíacos Frecuentes Fibrilación auricular

Trastornos del sistema nervioso Frecuentes Cefalea, mareos

Poco frecuentes Letargia, parestesia, somnolencia, temblores, síncope, disgeusia

Trastornos oculares Poco frecuentes Conjuntivitis, dolor ocular, uveítis

Raras Episcleritis, iritis

Trastornos del oído y del laberinto Poco frecuentes Vértigo

Trastornos gastrointestinales Frecuentes Náuseas, vómitos, diarrea

Poco frecuentes Dispepsia, dolor abdominal, sequedad de boca, esofagitis

Trastornos renales y urinarios Poco frecuentes Aumento de creatinina en sangre

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes Erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes Mialgia, artralgia, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en las extremidades

Poco frecuentes Inflamación de las articulaciones, dolor en el hombro, espasmos musculares, debilidad muscular, rigidez muscular

Trastornos del metabolismo y de la nutrición Poco frecuentes Hipocalcemia†

Trastornos generales y alteraciones Muy frecuentes Fiebre

en el lugar de administración Frecuentes Síntomas similares a la gripe, resfriado, fatiga, astenia, dolor, malestar, rigidez†

Poco frecuentes Edema periférico, sed

Trastornos psiquiátricos Poco frecuentes Insomnio

† Frecuente sólo en la enfermedad de Paget. Para Hipocalcemia, ver también el texto inferior.

Efectos de clase:

Insuficiencia renal

El ácido zoledrónico se ha asociado con insuficiencia renal manifestada como deterioro de la función renal (es decir aumento de creatinina sérica) y en casos raros insuficiencia renal aguda. La insuficiencia renal se ha observado tras la administración de ácido zoledrónico, especialmente en pacientes con compromiso renal.

CAJAL PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
APODERADO

CAJAL PHARMA S.A.
JORGE M. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 8111

previo o factores de riesgo adicionales (p.ej. pacientes oncológicos con quimioterapia, medicación nefrotóxica concomitante, deshidratación grave), la mayoría de los cuales recibieron una dosis de 4 mg cada 3-4 semanas, pero se ha observado en pacientes tras una única administración.

En un ensayo clínico con un número elevado de pacientes, el cambio en el aclaramiento de creatinina (determinado anualmente antes de la administración) y la incidencia de insuficiencia renal y alteración renal fue comparable para los grupos tratados con FADA ZOLEDRONICO y con placebo a lo largo de los tres años. Se observó un aumento transitorio de la creatinina sérica dentro de los 10 días en un 1,8% de los pacientes tratados con FADA ZOLEDRONICO frente a un 0,8% de los pacientes tratados con placebo.

Hipocalcemia

En un ensayo clínico con un número elevado de pacientes, aproximadamente un 0,2% de los pacientes tuvieron un descenso notable de los niveles séricos de calcio (menos de 1,87 mmol/l) después de la administración de FADA ZOLEDRONICO. No se observaron casos sintomáticos de hipocalcemia.

En los ensayos con enfermedad de Paget, se observó hipocalcemia sintomática en aproximadamente un 1% de los pacientes, en todos los cuales se resolvió.

Basado en evaluaciones de laboratorio, en un 2,3% de los pacientes tratados con FADA ZOLEDRONICO en un amplio ensayo clínico aparecieron de forma transitoria y asintomática niveles de calcio por debajo del intervalo normal de referencia (menos de 2,10 mmol/l), comparado con el 21% de los pacientes tratados con FADA ZOLEDRONICO en los ensayos realizados en pacientes con enfermedad de Paget.

Todos los pacientes recibieron un adecuado suplemento con vitamina D y calcio tanto en el ensayo de osteoporosis postmenopáusica como en los ensayos en enfermedad de Paget (ver también sección 4.2).

Reacciones locales

En un ensayo clínico con un número elevado de pacientes, se notificaron reacciones locales en el lugar de perfusión (0,7%) después de la administración de ácido zoledrónico, tales como enrojecimiento, hinchazón y/o dolor.

Osteonecrosis de la mandíbula

De forma poco frecuente, se han descrito casos de osteonecrosis (principalmente en la mandíbula), predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, incluyendo ácido zoledrónico.

Muchos de estos pacientes presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis, y la mayoría de estos informes se refieren a pacientes con cáncer después de extracciones dentales u otras cirugías dentales.

La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo bien documentados, incluyendo cáncer diagnosticado, tratamientos concomitantes (p.ej. quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y situaciones de comorbilidad (p.ej. anemia, coagulopatías, infección, afección oral preexistente). Aunque no se ha determinado la causalidad, es prudente evitar la cirugía dental ya que la recuperación puede ser larga (ver sección 4.4). En un ensayo clínico con un número elevado de pacientes en 7.736 pacientes, se notificaron casos de osteonecrosis de la mandíbula en un paciente tratado con FADA ZOLEDRONICO y un paciente tratado con placebo.

Ambos casos se resolvieron.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El ácido zoledrónico pertenece a la clase de los bisfosfonatos que contienen nitrógeno y actúa principalmente en el hueso. Es un inhibidor de la resorción ósea mediada por osteoclastos.

La acción ósea selectiva de los bisfosfonatos se basa en su gran afinidad por el hueso mineralizado. El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se distribuye rápidamente al hueso y, como otros bisfosfonatos, se localiza preferentemente en los lugares de resorción ósea. La diana molecular principal del ácido zoledrónico en el osteoclasto es la enzima farnesil-pirofosfato (FPP)-sintetasa, pero esto no excluye otros mecanismos. La duración de acción relativamente larga de ácido zoledrónico es atribuible a su alta afinidad de unión por el centro activo de la farnesil-pirofosfato-sintetasa y su alta afinidad de unión al mineral óseo.

Efectos farmacodinámicos

El tratamiento con FADA ZOLEDRONICO redujo rápidamente la tasa de recambio óseo desde los niveles postmenopáusicos

elevados, alcanzando el punto más bajo para los marcadores de resorción a los 7 días, y para los marcadores de formación a las 12 semanas. Posteriormente los marcadores óseos se estabilizaron dentro del rango premenopáusicos. No se observó una reducción progresiva de marcadores de recambio óseo con la administración anual repetida.

En estudios a largo plazo en animales con deficiencia estrogénica, el ácido zoledrónico inhibió la resorción ósea y aumentó la masa ósea a un intervalo de dosis de 0,03 a 8 veces la dosis equivalente en humanos. Se demostró un aumento dosis-dependiente de la resistencia ósea y de otras propiedades mecánicas del hueso.

Con dosis de 0,8 a 8 veces las dosis equivalentes en humanos, mejoraron las propiedades mecánicas del hueso en animales ovariectomizados respecto a controles no ovariectomizados. Los análisis histomorfométricos muestran la típica respuesta del hueso a un agente antiresortivo, con una reducción en la actividad osteoclástica dependiente de la dosis y una activación de la frecuencia de nuevos sitios de remodelación en el hueso trabecular y

Haversiano. Se ha observado una remodelación ósea continuada en muestras de hueso de todos los animales tratados

con dosis clínicamente relevantes de ácido zoledrónico. En los animales tratados no se hallaron evidencias de un defecto de mineralización, ni de una acumulación anormal de osteoide ni de hueso dañado.

Eficacia clínica en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica

La eficacia y seguridad de FADA ZOLEDRONICO se demostraron en un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 7.736 mujeres de 65-89 años de edad con: una puntuación T de la DMO (densidad mineral ósea) en el cuello femoral menor o igual a -1,5 y al menos dos fractura(s) vertebral(es) leves o una moderada existente; o bien una puntuación T de la DMO en el cuello femoral igual o inferior a -2,5 con o sin evidencia de fractura(s) vertebral(es) existente. El 85% de los pacientes no habían sido tratados con bisfosfonatos mientras que el 15% había recibido tratamiento previo con bisfosfonatos. FADA ZOLEDRONICO se administró una vez al año durante tres años consecutivos, como una dosis única de 5 mg en 100 ml de solución perfundida durante al menos 15 minutos para un total de tres dosis. Las dos variables principales de eficacia fueron la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas a 3 años y la incidencia de fracturas de cadera durante una duración mediana de 3 años. Se evaluó la incidencia de fracturas de cadera y de todas las fracturas clínicas en 7.736 mujeres. De éstas, se evaluó anualmente la incidencia de fracturas vertebrales en 5.661 mujeres. Las mujeres evaluadas para la incidencia de fracturas vertebrales no recibieron tratamiento concomitante para la osteoporosis, que sí fue permitido para las mujeres que contribuyeron a las evaluaciones de fracturas de cadera y todas las fracturas clínicas. El tratamiento concomitante para la osteoporosis incluyó: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia hormonal sustitutiva, tibolona; pero se excluyeron otros bisfosfonatos. Todas las mujeres recibieron 1.000-1.500 mg de calcio elemental, más 400-1.200 UI de suplementos de vitamina D por día.

Efecto sobre fracturas vertebrales morfométricas

FADA ZOLEDRONICO disminuyó de forma significativa la incidencia de una o más fracturas vertebrales nuevas a lo largo de los tres años y se observó ya al finalizar el primer año.

FADA ZOLEDRONICO disminuyó de forma significativa el riesgo de desarrollar al menos una fractura vertebral nueva moderada o grave a 1 año (60%), 2 años (71%) y 3 años (70%).

Las reducciones en fracturas vertebrales durante los tres años fueron consistentes y significativamente superiores con FADA ZOLEDRONICO que con placebo, independientemente de la edad, región geográfica, raza, índice de masa corporal basal, número de fracturas vertebrales basales, puntuación T de DMO en el cuello femoral o uso previo de bisfosfonatos. Específicamente para pacientes de edad igual o superior a 75 años, los pacientes tratados con FADA ZOLEDRONICO mostraron una reducción de un 60% en el riesgo de fracturas vertebrales comparado con los pacientes con placebo.

Efecto sobre fracturas de cadera

FADA ZOLEDRONICO demostró una reducción del 41% en el riesgo de fracturas de cadera a lo largo de los 3 años. La incidencia de fracturas de cadera fue de 1,44% para los pacientes tratados con FADA ZOLEDRONICO comparado al 2,49% para los pacientes tratados con placebo. En 6.084 mujeres que no recibieron tratamiento concomitante para la osteoporosis FADA ZOLEDRONICO demostró una reducción del 41% en el riesgo de fracturas de cadera durante este periodo de tiempo.

En 1.652 mujeres a las que se permitió el tratamiento concomitante para la osteoporosis se observó una reducción comparable del 42% en el riesgo de fracturas de cadera.

Las reducciones en fracturas de cadera a lo largo de los tres años fueron superiores con FADA ZOLEDRONICO que con placebo independientemente de la edad, región geográfica, raza, índice de masa corporal basal, número de fracturas vertebrales basales, o puntuación T de DMO en el cuello femoral.

Efecto sobre todas las fracturas clínicas

FADA ZOLEDRONICO demostró superioridad frente a placebo en la reducción de la incidencia de todas las fracturas clínicas, fracturas vertebrales clínicas y no vertebrales. Todas las fracturas clínicas se verificaron en base a la evidencia radiográfica y/o la evidencia clínica.

Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO)

FADA ZOLEDRONICO aumentó significativamente la DMO en la columna lumbar, la cadera, y el radio distal respecto al

tratamiento con placebo en todos los puntos de tiempo (6, 12, 24 y 36 meses). El tratamiento con FADA ZOLEDRONICO

supuso un aumento de 6,7% en la DMO en la columna lumbar, 6,0% en la cadera total, 5,1% en el cuello femoral, y 3,2% en el radio distal a lo largo de los 3 años, comparado con placebo.

Histología del hueso

Se obtuvieron biopsias óseas de la cresta ilíaca 1 año después de la tercera dosis anual en 152 pacientes postmenopáusicas con osteoporosis tratadas con FADA ZOLEDRONICO (N=82) o con placebo (N=70). Los análisis histomorfométricos mostraron una reducción de un 63% en la tasa de recambio óseo. En pacientes tratadas con FADA ZOLEDRONICO, no se detectó osteomalacia, fibrosis de la médula ósea o formación ósea alterada. El marcado con tetraciclina fue detectable en las 82 biopsias excepto en una de las obtenidas de pacientes tratadas con FADA ZOLEDRONICO. Un análisis por tomografía microcomputarizada (microTC) mostró un aumento del volumen

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
JORGE AMOGLIA
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 8111

trabecular del hueso y preservación de la arquitectura ósea trabecular en pacientes tratadas con FADA ZOLEDRONICO, comparado con placebo.

Marcadores de recambio óseo

Se evaluó la fosfatasa alcalina específica ósea (BSAP), el propéptido N-terminal de colágeno tipo I (PINP) sérico y los beta-C-telopéptidos séricos (b-CTx) en subgrupos de 517 a 1246 pacientes a intervalos periódicos a lo largo del ensayo clínico. El tratamiento con una dosis anual de 5 mg de FADA ZOLEDRONICO redujo significativamente la BSAP en un 30% respecto al valor basal a los 12 meses que se mantuvo un 28% por debajo del nivel basal a los 36 meses. El PINP se redujo significativamente en un 61% por debajo de los niveles basales a los 12 meses y se mantuvo un 52% por debajo de los niveles basales a los 36 meses. Los b-CTx se redujeron significativamente en un 61% por debajo de los niveles basales a los 12 meses y se mantuvieron en un 55% por debajo del valor basal a los 36 meses. Durante todo este periodo de tiempo los marcadores de recambio óseo se encontraron dentro del rango premenopáusico al final de cada año. La repetición de la dosis no supuso una reducción adicional de los marcadores de recambio óseo.

Efecto sobre la altura

En el estudio de osteoporosis de tres años se midió anualmente la altura de pie utilizando un estadiómetro. El grupo tratado con FADA ZOLEDRONICO presentaba aproximadamente 2,5 mm menos de pérdida de altura comparado con el de placebo (IC95%: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Días de incapacidad

FADA ZOLEDRONICO redujo de forma significativa la media de días de actividad limitada y los días de reposo en la cama

debidos a dolor de espalda en 17,9 días y 11,3 días, respectivamente, comparado con placebo y redujo significativamente la media de días de actividad limitada y los días de reposo en la cama debido a fracturas en 2,9 días y 0,5 días, respectivamente, comparado con placebo.

Eficacia clínica en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget

FADA ZOLEDRONICO se estudió en pacientes hombres y mujeres mayores de 30 años con enfermedad ósea de Paget principalmente de leve a moderada (mediana de los niveles de fosfatasa alcalina en suero 2,6-3,0 veces por encima del límite superior del intervalo de referencia normal específico de la edad al entrar en el ensayo), confirmada por evidencia radiográfica.

En dos ensayos comparativos de 6 meses de duración, se demostró la eficacia de una perfusión de 5 mg de ácido zoledrónico frente a dosis diarias de 30 mg de risedronato durante 2 meses. La respuesta terapéutica se definió o bien como una normalización de la fosfatasa alcalina sérica (SAP) o como una reducción de al menos un 75% del valor basal en el exceso de SAP total al final de los 6 meses. El exceso de SAP se definió como la diferencia entre el nivel hallado y el punto medio del intervalo normal.

En ambos ensayos FADA ZOLEDRONICO demostró una respuesta terapéutica superior y más rápida comparado con risedronato, tal como se evidencia por los marcadores bioquímicos de la formación (SAP, propéptido Nterminal del colágeno tipo I sérico (PINP)) y de la resorción (CTx I sérico (C-telopéptidos unidos-cruzados de colágeno tipo I) y α -CTx en orina).

En los datos combinados de ambos ensayos, después de 2 meses, FADA ZOLEDRONICO mostró una tasa de respuesta terapéutica superior del 90% (158/176) y una tasa de normalización de SAP de 63% (111/176) comparado con el 47% (81/171) y 26% (45/171), respectivamente, para risedronato (todas las $p < 0,001$). Después de 6 meses, FADA ZOLEDRONICO mostró una respuesta del 96% (169/176) y una tasa de normalización de 89% (156/176), comparado con el 74% (127/171) y 58% (99/171), respectivamente, para risedronato (todas las $p < 0,001$).

En los resultados agrupados, se observó un descenso similar en la valoración de la gravedad del dolor y la interferencia del dolor respecto al valor basal durante más de 6 meses para FADA ZOLEDRONICO y risedronato.

Los pacientes que fueron clasificados como respondedores al final del ensayo pivotal de 6 meses fueron aptos para entrar en un periodo de extensión de seguimiento. De los 143 pacientes tratados con FADA ZOLEDRONICO y los 107 pacientes tratados con risedronato que entraron en un estudio de extensión observacional, tras una duración mediana de seguimiento de 18 meses desde el momento de la administración, 141 pacientes tratados con FADA ZOLEDRONICO mantuvieron su respuesta terapéutica comparado con 71 pacientes tratados con risedronato.

Se evaluó la histología del hueso en 7 pacientes con enfermedad de Paget tras 6 meses del tratamiento con 5 mg de ácido zoledrónico. Los resultados de la biopsia ósea mostraron un hueso de calidad normal sin evidencia de alteración en el remodelado óseo ni defectos en la mineralización. Estos resultados fueron consecuentes con la evidencia de normalización de los marcadores bioquímicos del recambio óseo.

Propiedades farmacocinéticas

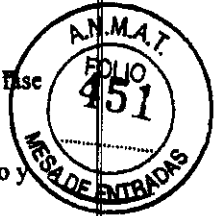
Perfusiones únicas y múltiples durante 5 y 15 minutos de 2, 4, 8 y 16 mg de ácido zoledrónico en 64 pacientes dieron como resultado los datos farmacocinéticos siguientes, observándose que son independientes de la dosis.

Después de iniciar la perfusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del principio activo aumentaron rápidamente, alcanzando el pico al final del periodo de perfusión, seguido de un rápido descenso hasta $< 10\%$ del pico después de 4 horas y $< 1\%$ del pico después de 24 horas, con un periodo subsiguiente prolongado de concentraciones muy bajas que no superan el 0,1% del pico.

El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina por un proceso trifásico: eliminación

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUELO
ACODERADO

FADA PHARMA S
JORGE A. MOGLI/
DIRECTOR TECNICO
FARMACIA N. 811



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 del principio activo en plasma. Las fases de disposición tempranas (α y β , con valores $t_{1/2}$ anteriores) representan presumiblemente una captación rápida por el hueso y la excreción renal.

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 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. Se observó que la variabilidad inter- e intra- individual del aclaramiento plasmático del ácido zoledrónico fue del 36% y 34%, respectivamente. 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 (AUC).

No se han realizado estudios específicos de interacción fármaco-fármaco con ácido zoledrónico. Dado que el ácido zoledrónico no se metaboliza en humanos y que se ha hallado que tiene un potencial escaso o nulo de actuar directamente y/o como inhibidor irreversible y dependiente del metabolismo de las enzimas del P450, es improbable que el ácido zoledrónico reduzca el aclaramiento metabólico de las sustancias que se metabolizan mediante los sistemas enzimáticos del citocromo P450. El ácido zoledrónico no se une de forma significativa a las proteínas plasmáticas (aproximadamente un 43-55% unido) y la unión es independiente de la concentración. Por lo tanto, son improbables las interacciones resultantes de un desplazamiento de fármacos unidos fuertemente a proteínas.

Poblaciones especiales

El aclaramiento renal del ácido zoledrónico se correlacionó con el aclaramiento de creatinina, representando el aclaramiento renal un $75 \pm 33\%$ del aclaramiento de creatinina, cuya media fue de 84 ± 29 ml/min (intervalo 22 a 143 ml/min) en los 64 pacientes estudiados. Se observaron pequeños incrementos en el AUC(0-24hr), de alrededor del 30% al 40% en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, comparado con pacientes con función renal normal, y una ausencia de acumulación del fármaco tras dosis múltiples independientemente de la función renal, sugieren que no son necesarios los ajustes de dosis de ácido zoledrónico en caso de insuficiencia renal leve ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) y moderada hasta un aclaramiento de creatinina de 40 ml/min. No es posible establecer recomendaciones de dosis para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), puesto que se dispone de datos limitados en esta población.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

La dosis única máxima no letal por vía intravenosa fue de 10 mg/kg de peso corporal en ratones y 0,6 mg/kg en ratas. En estudios en perros, una dosis única de 1,0 mg/kg (6 veces la exposición terapéutica humana recomendada basada en el AUC) administrada como perfusión durante 15 minutos, fue bien tolerada, sin efectos renales.

Toxicidad crónica y subcrónica

En los estudios de perfusión intravenosa, se estableció la tolerabilidad renal del ácido zoledrónico en ratas a las que se administraron 0,6 mg/kg como perfusiones de 15 minutos a intervalos de 3 días, seis veces en total (para una dosis acumulada que corresponde a niveles del AUC de aproximadamente 6 veces la exposición terapéutica humana) mientras que cinco perfusiones de 15 minutos de 0,25 mg/kg administradas a intervalos de 2-3 semanas (una dosis acumulada que corresponde a 7 veces la exposición terapéutica humana) fueron bien toleradas en perros. En los estudios de administración intravenosa en bolo, las dosis que fueron bien toleradas disminuyeron al aumentar la duración del estudio: 0,2 y 0,02 mg/kg diarios fueron bien toleradas durante 4 semanas en ratas y perros, respectivamente pero sólo 0,01 mg/kg y 0,005 mg/kg en ratas y perros, respectivamente, cuando se administraron durante 52 semanas.

La administración repetida a plazos más largos con exposiciones acumuladas que exceden la exposición humana máxima prevista, produjo efectos toxicológicos en otros órganos, incluyendo el tracto gastrointestinal, el hígado y el lugar de la administración intravenosa. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. El hallazgo más frecuente en los estudios de dosis repetida consistió en un aumento de la sustancia esponjosa primaria en las metafisis de huesos largos de animales en crecimiento con prácticamente todas las dosis, hecho que refleja la actividad antiresortiva del fármaco.

Toxicidad en la reproducción

Se realizaron estudios de teratogenicidad en dos especies, en ambas mediante administración subcutánea. Se observó teratogenicidad en ratas a dosis $\geq 0,2$ mg/kg y se manifestó por malformaciones externas, viscerales y esqueléticas. Se observó distocia a la menor dosis (0,01 mg/kg de peso corporal) estudiada en ratas. No se observaron efectos teratogénicos o embriofetales en conejos, aunque la toxicidad materna fue pronunciada a 0,1 mg/kg debido a un descenso en los niveles séricos de calcio.

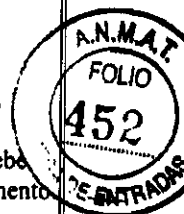
Mutagenicidad y potencial carcinogénico

El ácido zoledrónico no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad realizados y los ensayos de carcinogénesis no revelaron ninguna evidencia de potencial carcinogénico.

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 8111

7644



Incompatibilidades

No se debe dejar que FADA ZOLEDRONICO entre en contacto con soluciones que contengan calcio. No se debe mezclar ni administrar FADA ZOLEDRONICO conjuntamente por vía intravenosa con cualquier otro medicamento.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un único uso. Debe descartarse cualquier resto de la solución no utilizada. Sólo debe utilizarse la solución transparente, libre de partículas e incolora.

La solución, si se ha refrigerado, debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

Durante la preparación de la perfusión deben seguirse técnicas asépticas.

PRESENTACION

Envases conteniendo 1, 3, 6 o 10 frascos ampolla.

Sobredosificación:

No existe experiencia de intoxicación aguda con FADA ZOLEDRONICO. Los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser vigilados cuidadosamente. Si se produce una sobredosis que suponga una hipocalcemia clínicamente significativa, puede revertirse con un suplemento oral de calcio y/o una perfusión intravenosa de gluconato cálcico.

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

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

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación:

Se deben instaurar medidas que mantengan las funciones vitales..

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura ambiente de 25°C en su envase original.

Variación admitida entre 15 y 30 °C.

Una vez diluido consérvese en heladera entre 2 y 8°C, durante no más de 24 hs.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:.....

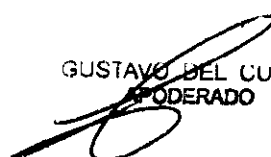
Dirección Técnica: Jorge Moglia


FADA PHARMA S.A.

Tabaré 1641 C1437FHM – Buenos Aires – Argentina

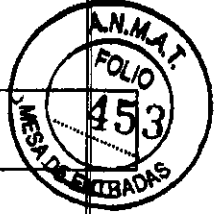
Tel.: (011)4918-8492/5757

Última revisión:.....


GUSTAVO DEL CUECIO
APODERADO


FADA PHARMA S.A.
JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 8111

7644



PROYECTO DE ROTULO

FADA ZOLEDRONICO

Acido zoledrónico 4 mg / 5 mL

SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FORMULA

Cada frasco ampolla de FADA ZOLEDRONICO contiene:

Acido Zoledrónico monohidrato	4.264 mg
(equivalente a 4 mg de Acido Zoledrónico)	
Manitol	220.000 mg
Citrato de sodio dihidrato	24.000 mg
Agua para inyección	c.s.p. 5.0 mL

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACION

Envases conteniendo un frasco ampolla con 5 mL de solución concentrada de 4 mg de ácido zoledrónico anhidro. (*)

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura ambiente de 25°C. Variación admitida entre 15 y 30 °C.

Una vez diluído consérvese en heladera entre 2 y 8°C, durante no más de 24 hs.

Lote N°:

Vencimiento:

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Dirección Técnica: Jorge Moglia

FADA PHARMA S.A.

Tabaré 1641 C1437FHM - Buenos Aires - Argentina

Tel.: (011)4918-8492/5757

(*) Para envases conteniendo 25 y 50 frascos ampolla el rótulo es similar. Siendo estas 2 presentaciones exclusivamente de venta hospitalaria.

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
APODERADO

FADA PHARMA S.A.
JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 8111

7644

PROYECTO DE ROTULO

454

FADA ZOLEDRONICO

Acido zoledrónico 4 mg / 5 mL

**POLVO LIOFILIZADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION CONCENTRADA PARA
INFUSION**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FORMULA

Cada frasco ampolla de FADA ZOLEDRONICO contiene:

Cada frasco ampolla de polvo liofilizado contiene:

Acido Zoledrónico monohidrato	4.264 mg
(equivalente a 4 mg de Acido Zoledrónico)	
Manitol	220.000 mg
Citrato de sodio dihidrato	24.000 mg

Cada ampolla de solvente contiene:

Agua para inyección	5 mL
---------------------	------

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACION

Envases conteniendo 1, 4 o 10 frascos ampolla y 1, 4 ó 10 ampollas de agua para inyección, respectivamente.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura ambiente de 25°C en su envase original.

Variación admitida entre 15 y 30 °C.

Una vez diluido consérvese en heladera entre 2 y 8°C, durante no más de 24 hs.

Lote N°:

Vencimiento:.....

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:.....

Dirección Técnica Jorge Moglia

FADA PHARMA S.A.

Elaborado en:

Polvo liofilizado:

12 de Octubre 1444 – Quilmes – Argentina

Tel 4250-1013

Disolvente:

Tabaré 1641 C1437FHM – Buenos Aires – Argentina

Tel.: (011)4918-8492/5757

GUSTAVO DEL CORTI
APROBADO

FADA PHARMA S.A.
JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 8111

PROYECTO DE ROTULO

FADA ZOLEDRONICO

Acido zoledrónico 5 mg / 100 mL

SOLUCION PARA INFUSION

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FORMULA

Cada frasco ampolla de FADA ZOLEDRONICO contiene:

Acido Zoledrónico monohidrato		5.330 mg
(equivalente a 5 mg de Acido Zoledrónico)		
Manitol		4950.000 mg
Citrato de sodio dihidrato		34.190 mg
Agua para inyección	c.s.p.	100.0 mL

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACION

Envases conteniendo 1 frasco ampolla (*).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura ambiente de 25°C. Variación admitida entre 15 y 30 °C.
Una vez diluído consérvese en heladera entre 2 y 8°C, durante no más de 24 hs.

Lote N°:

Vencimiento:.....

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:.....

Dirección Técnica: Jorge Moglia

FADA PHARMA S.A.

Tabaré 1641 C1437FHM – Buenos Aires – Argentina

Tel.: (011)4918-8492/5757

(*). Para envases conteniendo 3, 6 y 10 frascos ampolla el rótulo es similar. Siendo estas 2 presentaciones exclusivamente de venta hospitalaria.

FADA PHARMA S.A.
GUSTAVO DEL CUETO
AUTORIZADO

FADA PHARMA S.A.
JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 8111



*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°: 1-0047-0000-007898-08-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **7644**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por FADA PHARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: FADA ZOLEDRONICO.

Nombre/s genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Polvo Liofilizado: Avenida 12 de Octubre 4444, Quilmes, Provincia de Buenos Aires. Solución para Infusión y Disolvente: Tabaré 1641/45, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (1).

Nombre Comercial: FADA ZOLEDRONICO 5mg/100ml.



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Clasificación ATC: M05BA08.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON RIESGO ELEVADO DE FRACTURA, TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD OSEA DE PAGET

Concentración/es: 5 MG/100 ML de ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO) 5 MG/100 ML.

Excipientes: AGUA PARA INYECCION C.S.P. 100 ML, CITRATO DE SODIO DIHIDRATO 34.19 MG, MANITOL 4950 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: ENVASES CON 1, 3, 6 Y 10 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 3, 6 Y 10 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida útil: 24 MESES.

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

5

7



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.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: FADA ZOLEDRONICO 4mg/5ml.

Clasificación ATC: M05BA08.

Indicación/es autorizada/s: EL ACIDO ZOLEDRONICO ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCEMIA INDUCIDA POR TUMOR. UNA VIGOROSA HIDRATACION SALINA Y UNA TERAPIA PARA HIPERCALCEMIA DEBE INICIARSE RAPIDAMENTE Y DEBE REPONERSE 2 LITROS / DIA PARA REMPLAZAR LA ORINA QUE SE ELIMINA. LA HIPERCALCEMIA LEVE O ASINTOMATICA PUEDE SER TRATADA CON MEDIDAS CONSERVADORAS.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: AGUA PARA INYECCION C.S.P. 5 ML, CITRATO DE SODIO DIHIDRATO 24 MG, MANITOL 220 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Presentación: 1, 25 Y 50 FRASCO AMPOLLAS CON 5 ML, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 1, 25 Y 50 FRASCO AMPOLLAS CON 5 ML, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida útil: 24 MESES.

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: FADA ZOLEDRONICO 4MG / 5ML.

Clasificación ATC: M05BA08.

Indicación/es autorizada/s: EL ACIDO ZOLEDRONICO ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCAMIA INDUCIDA POR TUMOR, UNA VIGOROSA HIDRATACION SALINA Y UNA TERAPIA TERAPIA PARA HIPERCALCAMIA DEBE INICIARSE RAPIDAMENTE Y DEBE REPONERSE 2 LITROS /DIA PARA REMPLAZAR LA ORINA QUE SE ELIMINA LA HIPERCALCEMIA LEVE O ASINTOMATICA PUEDE SER TRATADA CON MEDIDAS CONSERVADORAS (HIDRATACION SALINA CON O SIN DIURETICOS).

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

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

FRASCO AMPOLLA CON POLVO LIOFILIZADO:

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

CADA AMPOLLA DE SOLVENTE CONTIENE:

Excipientes: AGUA PARA INYECCION 5 ML.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL

Presentación: 1, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLAS CON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLAS DE DILUYENTE, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 1, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLAS CON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLAS DE DILUYENTE, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida útil: 24 MESES

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Se extiende a FADA PHARMA S.A. el Certificado N° **55940**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **02 DIC 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **7644**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.