



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

DISPOSICIÓN N° 0532

BUENOS AIRES, 21 ENE. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000177-15-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHET S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ACIDO ZOLEDRONICO RICHET / ACIDO ZOLEDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA, ACIDO ZOLEDRONICO MONOHIDRATO (equivalente a 4 mg de ácido zoledrónico anhidro) 4,264 mg - SOLUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA, ACIDO ZOLEDRONICO (COMO ACIDO ZOLEDRONICO MONOHIDRATO 5,330 mg) 5 mg - SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION, ACIDO ZOLEDRONICO MONOHIDRATO 4,264 mg; aprobada por Certificado N° 54.124.

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



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

DISPOSICION N° 0532

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 627 y 628 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ACIDO ZOLEDRONICO RICHET / ACIDO ZOLEDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA, ACIDO ZOLEDRONICO MONOHIDRATO (equivalente a 4 mg de ácido zoledrónico anhidro) 4,264 mg - SOLUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA, ACIDO ZOLEDRONICO (COMO ACIDO ZOLEDRONICO



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

DISPOSICIÓN N° 0532

MONOHIDRATO 5,330 mg) 5 mg - SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION, ACIDO ZOLEDRONICO MONOHIDRATO 4,264 mg, aprobada por Certificado N° 54.124 y Disposición N° 6044/07, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHEL S.A., cuyos textos constan de fojas 456 a 563, para los prospectos y de fojas 564 a 626, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6044/07 los prospectos autorizados por las fojas 456 a 464, 483 a 494 y 519 a 533 y la información para el paciente autorizada por las fojas 564 a 570, 585 a 591 y 606 a 612, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.124 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información



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

DISPOSICIÓN N°

0532

Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido,
archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000177-15-4

DISPOSICIÓN N°

0532

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0532** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.124 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHET S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO RICHET / ACIDO ZOLEDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA, ACIDO ZOLEDRONICO MONOHIDRATO (equivalente a 4 mg de ácido zoledrónico anhidro) 4,264 mg - SOLUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA, ACIDO ZOLEDRONICO (COMO ACIDO ZOLEDRONICO MONOHIDRATO 5,330 mg) 5 mg - SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION, ACIDO ZOLEDRONICO MONOHIDRATO 4,264 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6044/07.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-020137-06-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 6044/07.	Prospectos de fs. 456 a 563, corresponde desglosar de fs. 456 a 464, 483 a 494 y 519 a 533. Información para el



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

		paciente de fs. 564 a 626, corresponde desglosar de fs. 564 a 570, 585 a 591 y 606 a 612.-
--	--	--

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHET S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.124 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **21.ENE.2016**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-000177-15-4

DISPOSICIÓN N°

0 5 3 2

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

0532
21 ENE. 2011



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

PROYECTO DE PROSPECTO

**ÁCIDO ZOLEDRÓNICO RICHET® 5 mg/100 ml
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO
Solución para infusión intravenosa**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Fórmula:

Cada frasco ampolla de 100 ml contiene:

Ácido zoledrónico (como ácido zoledrónico monohidrato 5,330 mg).....5 mg
Excipientes: manitol, citrato de sodio, agua para inyectables, c.s.p.....100 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor de la resorción ósea. Antiresortivo.

INDICACIONES:

- Tratamiento o prevención de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas;
- Tratamiento o prevención de osteoporosis en hombres y mujeres que toman medicamentos corticosteroides durante un año como mínimo;
- Aumentar la masa ósea en los hombres con osteoporosis;
- Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget (osteítis deformante).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – PROPIEDADES:

Grupo farmacoterapéutico: Código ATC: M05B A08.

El ácido Zoledrónico pertenece a la clase de los bifosfonatos nitrogenados y actúa principalmente en el hueso. Se trata de un inhibidor de la resorción ósea mediada por osteoclastos.

La acción selectiva de los bifosfonatos en el tejido óseo se basa en su elevada afinidad por el hueso mineralizado. El ácido Zoledrónico administrado por vía intravenosa es rápidamente distribuido hacia el hueso y, al igual que los demás bifosfonatos, se localiza de preferencia en los sitios donde tiene lugar la resorción ósea. El blanco molecular principal del ácido Zoledrónico en el osteoclasto es la enzima farnesilpirofosfosintasa, pero esto no excluye otros mecanismos. En estudios de larga duración con animales, el ácido Zoledrónico inhibe la resorción ósea sin afectar la formación, la mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso. Los datos histomorfométricos obtenidos en experimentos a largo plazo con ratas y monos revelan la típica respuesta del hueso a un agente antiresortivo, a saber, una reducción de la actividad osteoclástica dependiente de la dosis y una activación frecuente de nuevos sitios de remodelado, tanto en el hueso trabecular como en el haversiano. El remodelado óseo continuo se observa en las muestras de hueso procedentes de todos los animales que recibieron dosis clínicamente significativas de ácido Zoledrónico. No hubo indicios de defectos en la mineralización, tampoco de una acumulación aberrante de osteoide ni de hueso trezado (woben bone) en los animales tratados.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELOTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

Enfermedad ósea de Paget (osteitis deformante):

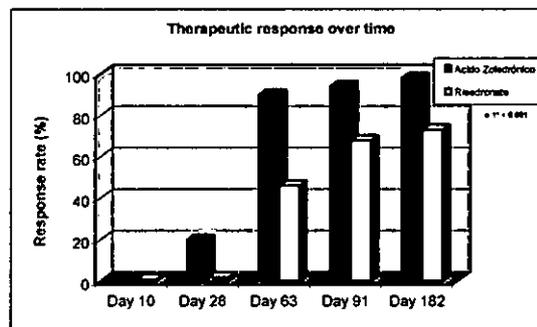
Ácido Zoledrónico se estudió en pacientes masculinos y femeninos con enfermedad entre moderada y grave (concentración plasmática de la fosfatasa alcalina dos veces mayor que el límite superior del intervalo normal de referencia al ingresar en el estudio) y diagnóstico confirmado de osteitis deformante. El diagnóstico fue confirmado por medio de pruebas radiológicas.

La eficacia de una infusión de 5 mg de ácido Zoledrónico frente a dosis orales diarias de 30 mg de risedronato administradas durante dos meses fue demostrada en dos ensayos clínicos comparativos adecuadamente controlados de seis meses de duración. Se definió la respuesta terapéutica de dos formas: ya sea como la normalización de la fosfatasa alcalina plasmática, o como la reducción de al menos el 75% de la concentración en exceso que ésta presentaba al iniciar el estudio al cabo de seis meses. Por exceso de la fosfatasa alcalina plasmática se entiende la diferencia entre la concentración medida y el punto medio del intervalo normal de concentración.

En ambos ensayos, el ácido Zoledrónico produjo una respuesta terapéutica superior y mas rápida que el risedronato y normalizó el recambio óseo de un mayor número de pacientes, tal como lo evidenciaron los marcadores bioquímicos de la formación ósea (fosfatasa alcalina plasmática, propéptido aminoterminal plasmático del colágeno de tipo I [P1NP]) y de la resorción (CTx1 plasmático [telopéptido carboxiterminal del colágeno de tipo I] y alfa-CTx urinario).

Al cabo de seis meses, los datos conjuntos de ambos ensayos revelaron que en el 96,0% (169/176) de los pacientes tratados con ácido Zoledrónico se había obtenido una respuesta terapéutica, en comparación con sólo el 74,3% (127/171) de los pacientes tratados con risedronato. Además, a los seis meses, el 88,6% (156/176) de los pacientes tratados con ácido Zoledrónico presentaba una normalización de las concentraciones de la fosfatasa alcalina plasmática, en comparación con sólo el 57,9% (99/171) de los pacientes tratados con risedronato ($p < 0,0001$) (ver: figura 1).

Figura 1: Respuesta terapéutica/normalización de la fosfatasa alcalina plasmática con el tiempo:



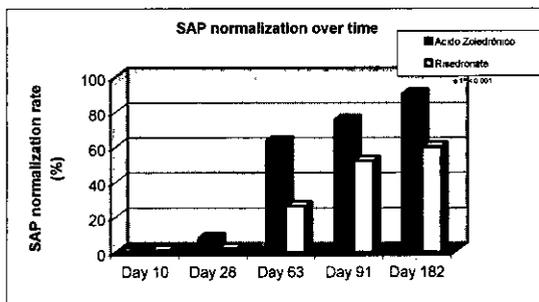
LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.164
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0532
FOLIO 485
ENTRADAS

Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina



El tratamiento con ácido Zoledrónico dá por resultado una respuesta terapéutica más rápida que el risedronato (ver: figura 1). La mediana de tiempo transcurrido hasta obtener una respuesta terapéutica fue significativamente más rápida (64 días) en los pacientes tratados con ácido Zoledrónico que en los pacientes que recibieron el risedronato (89 días). (ver Tabla 1)

Tabla 1: Tiempo transcurrido hasta la primera respuesta terapéutica (pacientes por intención de tratar)

Tratamiento	N	Número de acontecimientos	Promedio de días (Medianas)	Valor p(1)
Ácido Zoledrónico	182	169	62,8 (64)	< 0,0001
Risedronato	175	131	106,6 (89)	---

Por respuesta terapéutica se entiende ya sea normalización de la fosfatasa alcalina plasmática o bien la reducción igual o superior al 75% del exceso que ésta presentaba al inicio del estudio.

N = número de pacientes.

(1) El valor de p se calcula mediante la prueba de Wald del modelo de regresión de Cox (modelo de riesgos proporcionales).

La respuesta terapéutica al ácido Zoledrónico fue similar en todos los grupos demográficos o etapas de la enfermedad (sexo, edad, uso previo de bifosfonatos y gravedad de la enfermedad). Al cabo de seis meses, el porcentaje de pacientes tratados con ácido Zoledrónico con respuesta terapéutica fue del 96,7% y del 95,3% en cada uno de los subgrupos en la etapa inicial de la enfermedad (fosfatasa alcalina plasmática al inicio < 3 x LSN, ≥ 3 x LSN), respectivamente, en comparación con el 74,7% y el 73,6% de los mismos subgrupos de gravedad de la enfermedad de los pacientes tratados con el risedronato, respectivamente (ver: Tabla 2)

En los pacientes que habían recibido un tratamiento con bifosfonatos orales con anterioridad, la respuesta terapéutica fue significativamente mayor con el ácido Zoledrónico (96,4%) que con el risedronato (55,0%). En los pacientes que nunca habían recibido un tratamiento con bifosfonatos con anterioridad, se observó asimismo una respuesta terapéutica mayor con el ácido Zoledrónico (el 97,6%) que con el risedronato (85,5%). Por otro lado, al cabo de seis meses, tanto el ácido Zoledrónico como el

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLINI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

risedronato habían producido una sensible mejoría tanto de la gravedad como de la alteración causada por el dolor en comparación con la situación inicial (ver: Tabla 2).

Tabla 2: Proporción de pacientes en los que se observó una respuesta terapéutica a los 6 meses, desglosada por factores de enfermedad:

Subgrupo	Ácido Zoledrónico n/N (proporción)	Risedronato n/N (proporción)	Valor p (1) para la diferencia de tratamiento
Cifra inicial de fosfatasa alcalina plasmática			
<3 x LSN	87/90 (0,97)	74/99 (0,75)	<0,0001
≥ 3 x LSN	82/86 (0,95)	53/72 (0,74)	<0,0001
Último tratamiento de la enfermedad ósea de Pager			
Bifosfonatos por vía oral	53/55 (0,96)	33/60 (0,55)	<0,0001
Bifosfonatos por vía intravenosa	22/25(0,88)	21/26 (0,81)	0,459
Clodonatro	6/6 (1,00)	2/2 (1,00)	No disponible
Otros	8/8 (1,00)	6/7 (0,86)	0,2733
Sin tratamiento previo	80/82 (0,98)	65/76 (0,86)	0,0075
Dolor sintomático en el momento de cribado			
No	60/60 (1,00)	54/66 (0,82)	0,0006
Si	109/116 (0,94)	73/105 (0,70)	< 0,0001
FAP = Fosfatasa alcalina plasmática			
LSN = Límite superior de la normalidad			

Por respuesta terapéutica se entiende ya sea la normalización de la fosfatasa alcalina plasmática o la reducción igual o superior al 75% del exceso de fosfatasa alcalina plasmática en el momento inicial.

N = número de pacientes a quienes se les determinó la fosfatasa alcalina plasmática al inicio del estudio y al menos otra vez con posterioridad.

n = número de pacientes que respondían al tratamiento en el momento de la visita.

Se estimó que los pacientes que respondieron al tratamiento al final del estudio de seis meses estaban en condiciones de ingresar en un período prolongado de seguimiento. Los datos del seguimiento de los pacientes de hasta 18 meses de duración tras el estudio principal indican que 112/113 pacientes tratados con ácido Zoledrónico mantuvieron su respuesta terapéutica, mientras que sólo 61/82 de los pacientes tratados con risedronato lo hicieron (ver: Figura 2)

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

053



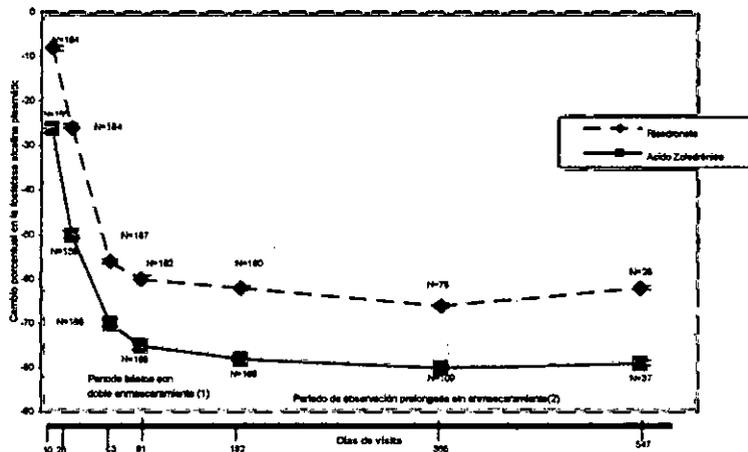
Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

Figura 2: Media del cambio porcentual en las concentraciones de la fosfatasa alcalina plasmática en función de los días de visita:

Figura 2: Media del cambio porcentual en las concentraciones de la fosfatasa alcalina plasmática en función de los días de visita



En 7 pacientes con enfermedad ósea de Paget se llevó a cabo un estudio anatómico-patológico del hueso 6 meses después de haber recibido tratamiento con 5 mg de ácido Zoledrónico. Los resultados de la biopsia ósea evidenciaron un hueso de características normales, sin indicio alguno de remodelado anormal ni defectos de la mineralización. Dichos hallazgos eran congruentes con las pruebas proporcionadas por los marcadores bioquímicos de normalización del recambio óseo.

Estudios de seguridad ósea:

Se investigaron la relación dosis-respuesta y la duración del efecto de una inyección intravenosa única de ácido Zoledrónico (0,8 - 500 µg/kg) en ratas adultas ovariectomizadas durante 8 meses después de la administración, lo cual corresponde aproximadamente a 8 ciclos de remodelado durante 2,7 años en seres humanos. Se observó que una dosis única de ácido Zoledrónico las protegía de la pérdida ósea inducida por la ovariectomía; tanto la magnitud como la duración del efecto dependían de la dosis. Las dos dosis más elevadas, 100 y 500 µg/kg, aumentaron de forma significativa la densidad mineral ósea total, el volumen de hueso trabecular, el número de trabéculas y la densidad de conexiones en grado superior al de las ratas pseudooperadas que sirvieron de control. Las dosis inferiores produjeron un efecto menor y menos prolongado. Las pruebas mecánicas que se hicieron al final del estudio evidenciaron un aumento de la solidez del hueso dependiente de la dosis, en grado superior al de los controles pseudooperados que habían recibido la dosis mayor. El análisis histomorfométrico y la determinación de las concentraciones plasmáticas de osteocalcina confirmaron que existía formación de hueso 32 semanas después de la inyección, incluso a la dosis más elevada de 500 µg/kg. Esta dosis de las ratas es aproximadamente 3,4 veces superior a la dosis de 5 mg administrada a un paciente de 50 kg.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.284
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

5

ORIGINAL

0 5 3 2



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

Idénticos indicios de una mejora dependiente de la dosis, de la masa y de la solidez del hueso se obtuvieron al administrar inyecciones subcutáneas semanales de ácido Zoledrónico a ratas ovariectomizadas (0,3 a 7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 52 semanas) y a hembras ovariectomizadas de macaco (0,5 a 12,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 69 semanas). En términos generales, los resultados proporcionan pruebas preclínicas de la eficacia y la seguridad ósea del ácido Zoledrónico administrado en dosis con relevancia clínica.

Además se realizaron dos estudios en ratas ovariectomizadas (tratamiento de 12 meses con 0,3; 1,5 y 7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) y en hembras ovariectomizadas de macacos (tratamiento de 16 meses con 0,5; 2,5 y 12,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) que recibieron inyecciones subcutáneas una vez por semana. El tratamiento con ácido Zoledrónico evitó, de forma proporcional a la dosis, todos los cambios inducidos por la ovariectomía en la densidad mineral ósea, la mecánica ósea y los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, tanto en el plasma como en la orina. Con frecuencia, la dosis intermedia resultaba eficaz; en cambio, la dosis menor tenía un efecto nulo o sólo ligero. El tratamiento fue bien tolerado y no se registraron acontecimientos clínicos adversos significativos en ninguna de las especies. En ambos experimentos, los análisis de la histomorfometría estática o dinámica de los huesos indicaron que el ácido Zoledrónico evitaba, de forma dependiente de la dosis, los cambios inducidos por la ovariectomía, tanto en el hueso trabecular como en el haversiano. Más aun, no hubo indicios de anomalías en la médula ósea, no hubo acumulación de osteoide ni tampoco se observó hueso trezado. Salvo por su gran poder antiresortivo, el efecto del ácido Zoledrónico en el hueso fue cualitativamente similar al ya publicado de otros bifosfonatos. Estos resultados obtenidos en un roedor y un primate evidencian la seguridad ósea de un régimen de administración más frecuente y con una dosis total anual que es unas 5 a 8 veces superior a la dosis única anual prevista en los seres humanos (la dosis humana es de 5 mg).

Farmacocinética:

La administración de 2; 4; 8 y 16 mg de ácido Zoledrónico a 64 pacientes con metástasis ósea en perfusiones únicas o múltiples de 5 y 15 minutos de duración produjo los siguientes datos farmacocinéticos, que resultaron independientes de la dosis.

Una vez iniciada la infusión de ácido Zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del principio activo aumentan con rapidez y alcanzan su concentración máxima al final de la infusión, tras lo cual tiene lugar un descenso rápido hasta $< 10\%$ de la concentración máxima al cabo de 4 horas y hasta $< 1\%$ de la concentración máxima después de 24 horas, con un período prolongado ulterior de concentraciones muy bajas que no superan el 0,1% de las concentraciones máximas.

El ácido Zoledrónico administrado por vía 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 ($t_{1/2E}$), seguido por una larga fase de eliminación con una semivida de eliminación terminal de 146 horas ($t_{1/2\Theta}$). No se observa una acumulación plasmática de principio activo tras la administración de dosis múltiples cada 28 días. 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 el resto permanece unido principalmente al tejido óseo. Desde el tejido óseo se libera

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0 5 3 2



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

de nuevo con gran lentitud en la circulación general y se elimina por vía renal. La depuración corporal total es de $5,04 \pm 2,5$ l/h, con independencia de la dosis, del sexo, de la edad, de la raza o del peso corporal del individuo. La variación intra e interindividual de la depuración plasmática del ácido Zoledrónico es de 34% y de 36%, respectivamente. Un aumento del tiempo de infusión de 5 a 15 minutos produce una disminución del 30% de la concentración de ácido Zoledrónico al final de la infusión, pero no ejerce efecto alguno sobre el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas con el tiempo (AUC).

No se han efectuado estudios específicos de interacción farmacológica con el ácido Zoledrónico. Dado que el ácido Zoledrónico no se metaboliza en los seres humanos y tiene poca o ninguna capacidad de funcionar como inhibidor metabólico-dependiente directo e irreversible de las enzimas P450, es improbable que reduzca la depuración de las sustancias que son metabolizadas por los sistemas enzimáticos del citocromo P450. Sólo el 56% de ácido Zoledrónico se une a proteínas plasmáticas, y la fijación es independiente de su concentración. Por lo tanto, es poco probable que existan interacciones como resultado del desplazamiento de fármacos con gran capacidad de unión a proteínas.

Poblaciones especiales:

La depuración renal del ácido Zoledrónico es directamente proporcional a la depuración de la creatinina y representa el $75 \pm 33\%$ de la depuración de esta última, cuya media en los 64 pacientes estudiados fue de 84 ± 29 ml/min (variación de 22 a 143 ml/min). Los pequeños aumentos de entre el 30% y el 40% que se observan el $AUC_{(0-24hr)}$ de los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada en comparación con el $AUC_{(0-24hr)}$ de los pacientes con función renal normal, así como la ausencia de acumulación del fármaco tras la administración de dosis múltiples con independencia de la función renal, indican que no es necesario ajustar la dosis de ácido Zoledrónico en los pacientes con insuficiencia renal leve ($Cl_{cr} = 50$ a 80 ml/min) o moderada ($Cl_{cr} = 30$ a 50 ml/min). Dado los escasos datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de la creatinina inferior a 30 ml/min), no se puede recomendar una posología en esta población.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis recomendada es 5 mg de ácido Zoledrónico en 100 ml de solución acuosa, que se administra por vía intravenosa a través de una guía de infusión con toma de aire y a una velocidad de infusión constante. El tiempo de infusión no debe ser inferior a 15 minutos. Antes de la administración de Ácido Zoledrónico Richet® los pacientes deben ser hidratados de forma apropiada. Esta medida es particularmente importante en los pacientes que reciben tratamiento con diuréticos.

La enfermedad ósea de Paget se caracteriza por un elevado recambio óseo. Se aconseja especialmente que los pacientes con esta enfermedad reciban la dosis diaria recomendada de calcio y vitamina D, sobre todo durante los primeros 10 días posteriores a la administración de Ácido Zoledrónico Richet®.

Nuevo tratamiento en la enfermedad ósea de Paget:

En la enfermedad ósea de Paget se observa un prolongado período de remisión después del tratamiento con Ácido Zoledrónico. En la actualidad, no se dispone de datos

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL 0 5 3 2



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

específicos sobre la repetición del tratamiento. No obstante, se puede considerar la repetición del tratamiento con Ácido Zoledrónico en los pacientes que hayan recidivado, tomando como referencia los aumentos de las cifras de fosfatasa alcalina plasmática (FAP); en los pacientes cuyas cifras de fosfatasa alcalina plasmática no se haya normalizado, o en los pacientes que presenten síntomas, tal como dicta la práctica médica doce meses después de la dosis inicial.

Para información sobre la administración y conservación de Ácido Zoledrónico Richet® ver: Instrucciones de Uso y Manipulación.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se recomienda el uso de Ácido Zoledrónico en los pacientes con una depuración (clearance) de creatinina < 35 ml/min debido a la ausencia de una experiencia clínica adecuada en esta población.

No es necesario realizar ajustes de la dosis en los pacientes con una depuración de creatinina ≥ 35 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario reajustar la dosis (ver: Farmacocinética).

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años):

No es necesario reajustar la dosis, ya que la biodisponibilidad, la distribución y la eliminación son similares en los pacientes de edad avanzada y en los jóvenes.

Niños y adolescentes:

No se han estudiado los efectos de Ácido Zoledrónico en niños y adolescentes y, por consiguiente, Ácido Zoledrónico Richet® no se debe usar en estos grupos de edad.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes o a cualquier bifosfonato.

Hipocalcemia (ver: Advertencias y Precauciones).

Embarazo y lactancia (ver: Embarazo y lactancia).

ADVERTENCIAS:

La dosis de 5 mg de ácido Zoledrónico debe ser administrada por espacio de al menos 15 minutos.

Ácido Zoledrónico Richet® no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de la creatinina inferior a 30 ml/min), pues no se tiene suficiente experiencia clínica en esta población.

Antes de la administración de Ácido Zoledrónico Richet® los pacientes deben ser hidratados de manera apropiada. Esto es especialmente importante en los pacientes que reciben tratamiento con diuréticos.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0 5 3 2



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

Antes de iniciar el tratamiento con Ácido Zoledrónico Richet® se debe tratar la hipocalcemia preexistente con un complemento adecuado de calcio y vitamina D (ver: Contraindicaciones). De la misma manera, es necesario tratar debidamente cualquier otro trastorno del metabolismo electrolítico.

PRECAUCIONES:

La enfermedad ósea de Paget se caracteriza por un elevado recambio óseo. Se recomienda especialmente que los pacientes con enfermedad ósea de Paget reciban la dosis diaria recomendada de calcio y vitamina D, sobre todo durante los primeros 10 días que siguen a la administración de Ácido Zoledrónico Richet®. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas de hipocalcemia. Además el médico debe controlar clínicamente a los pacientes con riesgo de desarrollarla.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios específicos de la interacción farmacológica con el ácido Zoledrónico. El ácido Zoledrónico no es metabolizado por el organismo y no afecta las enzimas del citocromo humano P450 in vitro (ver: Propiedades farmacocinéticas). Sólo aproximadamente un 56% del ácido Zoledrónico se fija a las proteínas plasmáticas, de modo que es poco probable que ocurran interacciones con fármacos con gran porcentaje de unión a proteínas.

El ácido Zoledrónico se elimina por vía renal. Es necesario ejercer cautela cuando ácido Zoledrónico Richet® se administra en asociación con fármacos que puedan afectar de manera significativa la función renal (por ejemplo, aminoglucósidos o diuréticos que pueden producir deshidratación).

Embarazo y lactancia:

No existen datos sobre el uso del ácido Zoledrónico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han revelado efectos tóxicos durante la reproducción. Se desconoce cual es el riesgo para los seres humanos. Ácido Zoledrónico Richet® está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver: Contraindicaciones).

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:

No existen indicios de que Ácido Zoledrónico afecte la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas asociadas a ácido Zoledrónico en los estudios de la enfermedad ósea de Paget suelen ser leves y transitorias. Por lo general, ácido Zoledrónico se asocia con síntomas parecidos a los que se observan tras la administración intravenosa de otros bifosfonatos. La mayoría de los síntomas siguientes ocurren en los tres días posteriores a la administración del fármaco y se sospecha que pueden guardar relación con la administración del mismo: síndrome pseudogripal (9,6%), fiebre (7,3%), cefalea (6,8%), náuseas (5,6%), dolor óseo (5,1%), mialgia (7,3%) y artralgia (4,5%). La mayor parte de estos síntomas desaparecen al cabo de cuatro días.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL 0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

La tabla 3 muestra la lista, organizada por sistemas, de las reacciones adversas donde el investigador evaluó la relación de causalidad como "sospechosa" con el ácido Zoledrónico y que se manifestaron más de una vez a lo largo de un período de estudio de seis meses en los pacientes con enfermedad ósea de Paget que recibieron tratamiento con ácido Zoledrónico (una sola infusión intravenosa de 5 mg).

Tabla 3: Reacciones adversas bajo sospecha de guardar relación con el fármaco* que han ocurrido más de una vez ($\geq 1/100$; $\leq 1/10$) en los pacientes con enfermedad ósea de Paget tratados con ácido Zoledrónico (infusión intravenosa única de 5 mg) durante un período de seguimiento de 6 meses:

Infecciones e infestaciones	Gripe
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, letargia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, dispepsia
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conectivo	Ostealgia, artralgia, mialgia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Síntomas pseudogripales, fiebre, escalofríos, fatiga, dolor, astenia.

*A juicio del investigador

Reacciones locales en el lugar de la infusión, tales como: enrojecimiento, hinchazón y/o dolor han sido observadas luego de la administración de ácido Zoledrónico a pesar de que no han sido reportadas en los pacientes con Paget que participaron en los estudios clínicos.

Hallazgos de Laboratorio:

En algunos pacientes se han observado disminuciones iniciales, transitorias y en general asintomáticas de las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato.

En los estudios de la enfermedad ósea de Paget no se observó ningún incremento de eventos adversos clínicamente significativos en los riñones tras la administración de una infusión intravenosa de 5 mg de ácido Zoledrónico.

Alteración de la función renal:

Se ha observado alteración de la función renal luego de la administración de ácido Zoledrónico especialmente en pacientes con función renal comprometida o factores de riesgo (ej: pacientes oncológicos con quimioterapia, medicación nefrotóxica concomitante, deshidratación severa).

Iritis, uveítis, epiescleritis/conjuntivitis:

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL 0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

Se han notificado casos de iritis, uveítis, epiescleritis y conjuntivitis en pacientes tratados con bifosfonatos, pero ninguno de ellos se ha observado en los estudios de la enfermedad ósea de Paget.

Fracturas atípicas de fémur y Osteonecrosis de mandíbula:

Se ha reportado osteonecrosis de mandíbula primaria (ONJ) en pacientes con cáncer que recibieron tratamientos que incluían bifosfonatos. La osteonecrosis de mandíbula tiene documentados múltiples factores de riesgo que incluyen: diagnóstico de cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticoides, falta de higiene bucal, infecciones locales incluyendo osteomielitis, y la mayoría de los casos han sido asociados con procedimientos dentales tales como la extracción de diente. No se ha establecido una relación causal entre la ONJ y el uso de bifosfonatos. La ONJ no ha sido observada en los pacientes con enfermedad de Paget que participaron de estudios clínicos con ácido Zoledrónico.

SOBREDOSIFICACIÓN:

"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

Optativamente, otros Centros de Intoxicación"

Hasta la fecha, no se han señalado casos de sobredosis. La hipocalcemia clínicamente significativa resultante de una eventual sobredosis puede revertirse con un suplemento oral de calcio o con una infusión de gluconato de calcio.

Incompatibilidades:

Ácido Zoledrónico Richet®, solución para infusión, no debe ponerse en contacto con ninguna otra solución que contenga calcio.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

El frasco cerrado debe conservarse a una temperatura inferior a 30°C.

Una vez abierto el frasco, la solución es química y físicamente estable durante un mínimo de 24 horas a una temperatura entre 2° y 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse de inmediato. Si no se inyecta de inmediato, el tiempo de conservación del medicamento en uso y las condiciones establecidas antes de su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben exceder de 24 horas a una temperatura entre 2° y 8° C.

NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE:

La solución de 5 mg/100 ml para infusión por vía intravenosa de Ácido Zoledrónico Richet® se acondiciona en un frasco de resina CZ incoloro de 100 ml de capacidad. El

11
LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL 0532



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

frasco dispone de un tapón de bromobutilo y cápsula de aluminio con una parte desprendible.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN:

Ácido Zoledrónico Richet® no se debe mezclar ni administrar por vía intravenosa junto con ningún otro fármaco y debe inyectarse por medio de una guía de infusión con toma de aire y a una velocidad de infusión constante. La solución, si ha estado en el refrigerador, debe alcanzar la temperatura ambiente antes de ser administrada.

La preparación de la infusión debe hacerse en condiciones asépticas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llamar al departamento de Farmacovigilancia de Laboratorios Richet: 0800-777-7384

O puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
CERTIFICADO N° 54124

LABORATORIOS RICHET S.A.

Terrero 1251/53-59 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director técnico: Horacio Lancellotti. Farmacéutico

Matrícula nacional N° 10.264

“ EL ENVASE DE VENTA DE ESTE PRODUCTO LLEVA EL NOMBRE COMERCIAL IMPRESO EN SISTEMA BRAILLE PARA FACILITAR SU IDENTIFICACION POR LOS PACIENTES NO VIDENTES”

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 1 frasco ampolla, y envases para Uso Hospitalario Exclusivo conteniendo 10 y 50 frascos ampolla.

Fecha de última revisión:..../.../...

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

12

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

PROYECTO DE PROSPECTO

**ÁCIDO ZOLEDRÓNICO RICHET® 4 mg
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO
Inyectable liofilizado para infusión intravenosa**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

Ácido Zoledrónico monohidrato
(equiv. a 4 mg de ácido zoledrónico anhidro).....4,264 mg
Manitol.....220,000 mg
Citrato de sodio.....24,000 mg

Cada ampolla solvente contiene:

Agua destilada para inyectables.....5,0 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor de la resorción osteoclástica.

Clasificación ATC: M05BA 08

INDICACIONES:

Se utiliza en:

- Hipercalcemia maligna y
- Metástasis ósea

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

General:

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

Farmacocinética:

Distribución:

Infusiones únicas de 5 o 15 minutos de 2; 4; 8 o 16 mg de ácido Zoledrónico fueron administradas a 32 pacientes con cáncer y metástasis óseas. Después de la infusión

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

053



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

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 independiente 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 $44 \pm 18\%$ 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 $4 \pm 2,3$ litros/hora, y el clearance plasmático representando la eliminación renal más la del hueso fue de $5,6 \pm 2,5$ litros/hora. 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.

Poblacion 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:

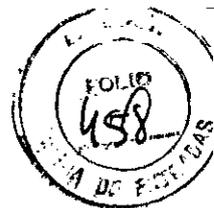
La farmacocinética de ácido Zoledrónico no es afectada por la raza en pacientes con cáncer o metástasis óseas.

Insuficiencia hepática:

No hay estudios clínicos sobre farmacocinética del ácido Zoledrónico en pacientes con

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL 0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

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 ($4,9 \pm 1,8$ litros/hora) el clearance renal del ácido Zoledrónico fue encontrado estrechamente relacionado con el clearance de creatinina. En promedio, el clearance del ácido Zoledrónico en estos pacientes fue de $82 \pm 35\%$ del clearance de creatinina.

Farmacodinamia:

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

POSOLÓGIA:

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 sólo 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 o $3,0$ mmol/L) es de 4 mg administrada en una 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 ácido 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 ácido Zoledrónico y un posible deterioro de la función renal debe evaluarse antes del tratamiento (ver: Advertencias y Precauciones).

Preparación de la solución:

Cada vial de Ácido Zoledrónico Richet® se reconstituye con 5 ml de agua estéril para inyección, en forma aséptica, agitando hasta disolución total.

Para preparar una solución para infusión que contenga 8 mg de ácido Zoledrónico, se reconstituyen bajo condiciones asépticas dos frascos de 4 mg añadiendo a cada uno 5 ml de agua estéril para inyección como se ha descrito en el caso anterior.

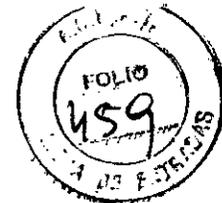
Diluir la solución resultante con 50 ml de solución de cloruro de sodio 0,9% P/V o solución de glucosa al 5% P/V.

No mezclar la solución reconstituída de Ácido Zoledrónico con soluciones que contengan Calcio, como la solución de Ringer.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0 5 3 2



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

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 o solución de glucosa al 5% P/V) de infusión y guías de infusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno, no revelaron incompatibilidad alguna con el Ácido Zoledrónico. Dado que no se dispone de datos sobre la compatibilidad del Ácido Zoledrónico con otras sustancias administradas por vía intravenosa, no debe mezclarse con otros medicamentos / sustancias y debe administrarse siempre por una guía de infusión separada.

Nota:

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

CONTRAINDICACIONES:

Ácido Zoledrónico Richet® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Ácido Zoledrónico u otros bifosfonatos o a alguno de los excipientes de la formulación de Ácido Zoledrónico Richet®.

ADVERTENCIAS:

Debido a los riesgos clínicamente significativos del deterioro de la función renal los cuales pueden avanzar hacia la insuficiencia renal, la dosis única del Ácido Zoledrónico no debe exceder los 4 mg y la duración de la infusión no debe ser menor de 15 minutos.

Los bifosfonatos, incluido el ácido 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 como un aumento de la creatinina sérica) aumentó significativamente en pacientes que recibieron Ácido Zoledrónico durante 5 minutos comparado con pacientes que recibieron la misma dosis durante 15 minutos. En pacientes que reciben 8 mg de ácido Zoledrónico administrados durante 15 minutos, los riesgos del deterioro de la función renal y la insuficiencia renal están significativamente incrementados. Los pacientes que reciben ácido 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.

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

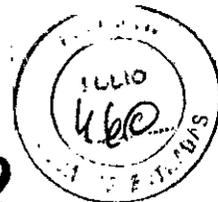
- Si los pacientes poseen un nivel normal de creatinina sérica antes del tratamiento con ácido Zoledrónico, pero experimentan un incremento de 0,5 mg/dl dentro de las dos

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.284
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

4

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

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 ácido 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 ácido Zoledrónico debe ser evaluado cuidadosamente frente a los potenciales beneficios del tratamiento.

PRECAUCIONES.

Generales:

Después de la iniciación del tratamiento con ácido 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 de ácido Zoledrónico, no deben usarse diuréticos hasta que el paciente esté hidratado y no deben ser usados en combinación con aquel para evitar hipocalcemia.

Insuficiencia renal:

Hay estudios limitados respecto al uso del ácido Zoledrónico en pacientes con **Insuficiencia renal**. El ácido 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 ácido Zoledrónico en el tratamiento de la hipercalcemia maligna excluye pacientes con creatinina sérica ≥ 400 mmol/L o 4,5 mg/dl. No hay datos clínicos y farmacocinéticos disponibles para seleccionar la dosis o normas previstas como asegurar el uso de ácido 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 de ácido Zoledrónico en pacientes con hipercalcemia maligna con insuficiencia hepática y estos datos no son suficientes para seleccionar la dosis o como asegurar su uso en estos pacientes.

Pacientes con asma:

En estudios clínicos no se ha observado broncoconstricción asociada con la administración del ácido Zoledrónico mientras con otros bifosfonatos se observó broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles a la aspirina.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELOTI
FARMACEUTICO (M.N. 10.204)
DIRECTOR TÉCNICO
DNI: 11.203.539

5

ORIGINAL 0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

Tests de Laboratorio:

Calcio sérico, electrolitos, fosfatos, magnesio, creatinina y CBC, hematocrito/hemoglobina deben ser cuidadosamente monitoreados en pacientes tratados con ácido Zoledrónico.

Efecto 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 $22 \pm 11\%$ del ácido 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 ácido Zoledrónico concomitantemente con agentes antineoplásicos, antibióticos y analgésicos utilizados comunmente, no se observan 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 o 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 $\geq 0,002$ 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 o 2,0 mg/kg/día no se observó incidencia de tumores, con dosis de $\leq 0,2$ veces la dosis intravenosa humana de 4 mg, en comparación con la superficie corporal relativa.

Mutagénesis:

El ácido Zoledrónico no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad realizados.

Teratogénesis:

El ácido Zoledrónico es teratogénico en ratas en dosis subcutáneas $\geq 0,2$ mg/kg. No se observó teratogenicidad ni genotoxicidad en conejos, pero sí toxicidad materna.

Disminución de la fertilidad:

El ácido Zoledrónico fue administrado a ratas hembras por vía subcutánea en dosis de 0,01; 0,03; o 0,1 mg/kg/día, comenzando 15 días antes del apareamiento y

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL-0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

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 las dosis media y en las dosis altas incluyeron un aumento en la pérdida de preimplantaciones y una disminución en el número de implantaciones y vidas fetales.

Embarazo:

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

Lactancia:

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

Uso en pediatría:

La seguridad y eficacia del ácido Zoledrónico no ha sido establecida en esta población.

Uso en geriatría:

En estudios clínicos con ácido Zoledrónico en hipercalcemia inducida por tumor sobre 34 pacientes de 65 años o más, no se observaron diferencias significativas en la respuesta o en las reacciones adversas cuando se 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 ácido 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 requiere tratamiento específico, desaparecen después de algunas horas o días. 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 o 48 horas. Casos aislados de rash, dolor torácico, se han reportado luego de la administración de ácido 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 de un descenso de las concentraciones séricas de fosfato, el cual no requiere tratamiento. El Calcio sérico puede descender hasta concentraciones de hipocalcemia que son

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

asintomáticas.

Aumentos de creatinina de grado 3 (criterio comunes de toxicidad) se observaron en el 2,3% ; 3,1% y 3,0% de los pacientes que habían recibido ácido Zoledrónico 4 mg 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 los estudios clínicos:

Osteonecrosis, fracturas atípicas de fémur.

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

Aparato digestivo: disfagia.

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.

SOBREDOSIFICACIÓN:

"Ante una eventual 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.

Optativamente, otros Centros de Intoxicación"

No hay experiencia de una sobredosis aguda con ácido Zoledrónico. Dos pacientes recibieron 32 mg durante 5 minutos en estudios clínicos. Ninguno de los dos pacientes experimentó toxicidad clínica y de Laboratorio. Una sobredosis puede causar hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia clínicamente significativas; estos trastornos pueden corregirse con administración intravenosa de gluconato de calcio, fosfato de sodio o de potasio y sulfato de magnesio, respectivamente.

En estudios clínicos controlados, la administración intravenosa de ácido Zoledrónico 4 mg durante 5 minutos ha demostrado un aumento del riesgo de toxicidad renal comparado con la misma dosis administrada durante 15 minutos. En estudios clínicos controlados administrando 8 mg de ácido Zoledrónico mostraron un aumento del riesgo de toxicidad comparado con 4 mg aun cuando se lo administró durante 15 minutos y no fue asociado con beneficios adicionales en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor.

El ácido Zoledrónico debe ser administrado con una única dosis de 4 mg y con un tiempo de duración de la infusión de 15 minutos.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

8

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

Modo de conservación:

Conservar a temperatura entre 15° y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llamar al departamento de Farmacovigilancia de Laboratorios Richet: 0800-777-7384
O puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
CERTIFICADO N° 54124

LABORATORIOS RICHET S.A.
Terrero 1251/53-59 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Director técnico: Horacio Lancellotti. Farmacéutico
Matrícula nacional N° 10.264

" EL ENVASE DE VENTA DE ESTE PRODUCTO LLEVA EL NOMBRE COMERCIAL IMPRESO EN SISTEMA BRAILLE PARA FACILITAR SU IDENTIFICACION POR LOS PACIENTES NO VIDENTES"

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 1 y 2 frascos ampolla liofilizados con sus respectivas ampollas solvente, y envases para Uso Hospitalario Exclusivo conteniendo 10; 25 y 50 frascos ampolla liofilizados con sus respectivas ampollas solvente.

Fecha de última revisión: .../.../...

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

PROYECTO DE PROSPECTO

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO RICHET® 4 mg/5 ml
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO
Solución concentrada para infusión

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Fórmula:

Cada frasco ampolla contiene:

Ácido zoledrónico monohidrato.....4,264 mg

(equiv. ácido zoledrónico anhidro 4 mg)

Excipientes: manitol, citrato de sodio, agua para inyección, c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor de la resorción osteoclástica.

Clasificación ATC: M05 BA 08

INDICACIONES:

Se utiliza en:

- Hipercalcemia maligna y
- Metástasis óseas

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Acción farmacológica:

El ácido zoledrónico pertenece a una nueva clase de bifosfonatos muy potentes y actúa primariamente en el hueso. Es uno de los inhibidores más potentes de la resorción osteoclástica conocido hasta la fecha. La acción ósea selectiva de los bifosfonatos se basa en su alta afinidad por el hueso mineralizado, pero el mecanismo molecular preciso que dá lugar a la inhibición de la actividad osteoclástica aún no se conoce.

En estudios de larga duración en animales, el ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea sin afectar en forma adversa la formación, la mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso. Además de inhibir la resorción osteoclástica en forma muy potente, el ácido zoledrónico también posee varias propiedades antineoplásicas que podrían contribuir a su eficacia global en el tratamiento de las metástasis óseas. En ensayos preclínicos se han demostrado las siguientes propiedades:

* In vivo: Inhibición de la resorción osteoclástica, lo que altera el microambiente de la médula ósea haciéndolo menos favorable para el crecimiento de la célula neoplásica, actividad antiangiogénica y actividad analgésica.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLINI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI: 11.203.539

1

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

* In vitro: Inhibición de la proliferación osteoblástica, actividad citostática directa y proapoptótica sobre las células neoplásicas, efecto citostático sinérgico con otros fármacos antineoplásicos, actividad antiadhesiva / anti-invasiva.

Resultados de ensayos clínicos en la prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias avanzadas que involucran al hueso:

El ácido zoledrónico fue comparado en un estudio clínico con placebo en la prevención de eventos esqueléticos relacionados (EERs) en pacientes con neoplasia de próstata, 214 hombres recibieron 4 mg de ácido zoledrónico y 208 recibieron placebo. Después de los 15 meses iniciales de tratamiento, 186 pacientes continuaron por un adicional de 9 meses, siendo la duración total del tratamiento doble ciego 24 meses. El ácido zoledrónico 4 mg demostró tener una ventaja significativa frente al placebo en la proporción de pacientes que tuvieron al menos un EERs (38% para ácido zoledrónico 4 mg frente al 49% para placebo, $p = 0,028$) retrasando la mediana de tiempo hasta el primer EER (448 días para ácido zoledrónico 4 mg vs. 321 días para el placebo, $p = 0,009$) y redujo la incidencia anual de evento por paciente-tasa de morbilidad esquelética (0,77 para ácido zoledrónico 4 mg vs. 1,47 para placebo, $p = 0,005$). El análisis de evento múltiple mostró una reducción del riesgo del 36% en desarrollar eventos esqueléticos relacionados en el grupo ácido zoledrónico 4 mg comparado con el placebo ($p = 0,002$). El dolor fue medido basal y periódicamente a lo largo del estudio. Los pacientes que recibieron ácido zoledrónico presentaron menor incremento del dolor que aquellos que estaban recibiendo placebo y las diferencias alcanzaron significancia a los meses 3, 9, 21 y 24. Menos pacientes con ácido zoledrónico padecieron fracturas patógenas. Los efectos del tratamiento fueron menos pronunciados en pacientes con lesiones blásticas.

Los resultados de eficacia se resumen en la siguiente tabla:

	Algún EER (+HIT)		Fracturas*		Radioterapia ósea	
	ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	ácido zoledrónico 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporción de pacientes con EERs (%)	38	49	17	25	26	33
Valor p	0,028		0,052		0,119	
Mediana de tiempo hasta el EER (días)	488	321	NA	NA	NA	640
Valor p	0,009		0,020		0,055	
Tasa de morbilidad esquelética	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valor p	0,005		0,023		0,060	
Reducción de riesgo de padecer eventos múltiples ** (%)	36	-	Nap	Nap	Nap	Nap

LABORATORIOS RICHET S.A.
 HORACIO R. LANCELLOTTI
 FARMACEUTICO - M.N. 30144
 DIRECTOR TÉCNICO
 DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

	0,002	NAp	Nap
--	-------	-----	-----

* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales

** Considera todos los eventos esqueléticos, el número total, como así también el tiempo a cada evento durante el estudio

NA = no alcanzado

NAp = no aplicable

En un segundo estudio, el ácido zoledrónico redujo el número de EERs y prolongó la mediana del tiempo hasta la aparición de un EER en más de dos meses, en la población de pacientes que tenían otras neoplasias sólidas que involucraban al hueso, cuya mediana de supervivencia fue de sólo seis meses (134 pacientes con neoplasia de pulmón a células no pequeñas (NSCLC) y 123 pacientes con otras neoplasias sólidas tratadas con ácido zoledrónico comparados con 130 pacientes con NSCLC Y 120 pacientes con otras neoplasias sólidas tratadas con placebo). Después de los 9 meses iniciales de tratamiento, 101 pacientes ingresaron en los 12 meses de extensión del estudio y 26 completaron los 21 meses de estudio. El ácido zoledrónico 4 mg redujo la proporción de pacientes con EERs (39% para ácido zoledrónico 4 mg comparado con 48% para placebo, $p = 0,039$), retrasó la mediana de tiempo al primer EER (236 días para ácido zoledrónico 4 mg comparado con 155 días para placebo, $p = 0,009$), y redujo la incidencia anual de eventos por paciente - tasa de morbilidad esquelética (1,74 para ácido zoledrónico 4 mg comparado con 2,71 para placebo, $p = 0,012$). El análisis de eventos múltiples mostró una reducción de riesgo en desarrollar eventos esqueléticos relacionados del 30,7% en el grupo de ácido zoledrónico 4 mg comparado con placebo ($p = 0,003$). El efecto de tratamiento en pacientes con neoplasia de pulmón a células no pequeñas parece ser menor que en los pacientes con otras neoplasias sólidas.

Los resultados de eficacia se resumen en la siguiente tabla:

Resultados de eficacia (pacientes con neoplasias sólidas distintas a mama o próstata):

	Algún EER (+HIT)		Fracturas*		Radioterapia ósea	
	ác. zoledrónico 4 mg	Placebo	ác. zoledrónico 4 mg	Placebo	ác. zoledrónico 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proporción de pacientes con EER (%)	39	48	16	22	29	34
Valor p	0,039		0,064		0,173	
Mediana de tiempo hasta el EER (días)	236	155	NA	NA	424	307
Valor p	0,009		0,020		0,079	
Tasa de morbilidad esquelética	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valor p	0,012		0,066		0,099	
Reducción de riesgo de	30,7	-	NAp	NAp	NAp	NAp

LABORATORIOS RICHET S.A.
 HORACIO R. LANCELLOTTI
 FARMACEUTICO - M.N. 10.264
 DIRECTOR TECNICO
 DNI: 11.203.539

[Handwritten signature]
 3

ORIGINAL 0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

padecer eventos múltiples** (%)				
Valor p	0,03	NAp	NAp	

* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales

** Considera todos los eventos esqueléticos, el número total, como así también el tiempo a cada evento durante el estudio.

NA = no alcanzado

NAp = no aplicable

En un tercer estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego se comparó ácido zoledrónico 4 mg con pamidronato 90 mg. Se trataron 1.122 pacientes con mieloma múltiple o neoplasia de mama con al menos una lesión ósea (564 con ácido zoledrónico 4 mg y 558 con pamidronato 90 mg cada 3 a 4 semanas). Ocho pacientes fueron excluidos del análisis de eficacia por no cumplir con las normas de buena práctica clínica. 606 pacientes ingresaron en la fase de extensión doble ciego de 12 meses. La duración del tratamiento total fue de hasta 24 meses, Los resultados demostraron que el ácido zoledrónico 4 mg tuvo una eficacia comparable con una infusión intravenosa de 90 mg de pamidronato en la prevención de eventos esqueléticos relacionados. Los análisis de eventos múltiples revelaron una reducción significativa del riesgo del 16% (p = 0,030) en pacientes tratados con ácido zoledrónico 4 mg.

Los resultados se presentan en la tabla siguiente:

Resultados de eficacia (pacientes con neoplasia de mama o mieloma múltiple):

	Algún EER (+HIT)		Fracturas		Radioterapia ósea	
	ácido zoledrónico 4 mg	Pam 90 mg	ácido zoledrónico 4 mg	Pam 90 mg	ácido zoledrónico 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proporción de pacientes con EER(%)	48	52	37	39	19	24
Valor p	0,198		0,653		0,037	
Mediana de tiempo hasta el EER (días)	376	356	NA	714	NA	NA
Valor p	0,151		0,672		0,026	
Tasa de morbilidad esquelética	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valor p	0,084		0,614		0,015	
Reducción de riesgo de padecer eventos múltiples** (%)	16	-	NAp	NAp	NAp	NAp
Valor p	0,030		NAp		NAp	

LABORATORIOS RICHET S.A.
 HORACIO R. LANCELLOTTI
 FARMACEUTICO - M.N. 19.264
 DIRECTOR TECNICO
 DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales.

** Considera todos los eventos esqueléticos, el número total, como así también el tiempo a cada evento durante el estudio.

NA = No alcanzado

NAp = No aplicable

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con metástasis óseas o lesiones osteolíticas, el perfil de seguridad global entre todos los grupos tratados (ácido zoledrónico 4 mg, pamidronato 90 mg y placebo) fue similar en tipo y severidad.
Resultados de ensayos clínicos en el tratamiento de hipercalcemia inducida por neoplasias:

Los ensayos clínicos en hipercalcemia inducida por neoplasias demostraron que el ácido zoledrónico se caracteriza por disminuir el calcio sérico y la excreción urinaria de calcio. Para evaluar los efectos del ácido zoledrónico frente a pamidronato 90 mg, se combinaron en un análisis preplanificado los resultados de dos ensayos multicéntricos pivotales realizados en pacientes con hipercalcemia inducida por neoplasias. Los resultados demostraron que ácido zoledrónico 4 mg y 8 mg eran estadísticamente superiores a pamidronato 90 mg en cuanto a la proporción de pacientes con respuesta completa al día 7 y día 10. Hubo una normalización más rápida de las concentraciones corregidas de calcio sérico en el día 4 para ácido zoledrónico 8 mg y en el día 7 para ácido zoledrónico 4 mg y 8 mg.

Los resultados del estudio se resumen en la siguiente tabla:

Proporción de individuos con respuesta completa por día en estudios combinados de hipercalcemia asociada a neoplasias:

	día 4	día 7	día 10
ácido zoledrónico 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)	88,4% (p=0,002)
ácido zoledrónico 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronato 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

* valores de p que indican una superioridad estadística respecto al pamidronato

La mediana de tiempo hasta la normocalcemia fue de 4 días. Al día 10, la proporción de individuos que respondieron fue del 87-88% en los grupos tratados con ácido zoledrónico frente al 70% con el pamidronato 90 mg. La mediana de tiempo hasta la recaída (nuevo incremento de los valores de calcio sérico corregidos respecto a la albúmina $\geq 2,9$ mmol/l) fue de 30 a 40 días para los pacientes tratados con ácido zoledrónico frente a 17 días para los tratados con pamidronato 90 mg. Los resultados mostraron que ambas dosis de ácido zoledrónico eran estadísticamente superiores a pamidronato 90 mg con respecto al tiempo de recaída. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos dosis de ácido zoledrónico. En estudios clínicos realizados en pacientes con hipercalcemia asociada a neoplasias, el perfil de

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 19.269
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

seguridad global en los tres grupos tratados (ácido zoledrónico 4 y 8 mg y pamidronato 90 mg) fue similar en tipo y severidad.

Farmacocinética:

Las infusiones únicas y múltiples durante 5 y 15 minutos de 2, 4, 8 y 16 mg de ácido zoledrónico en 64 pacientes con metástasis óseas dieron como resultado los datos farmacocinéticos citados a continuación, observándose que son independientes de la dosis. Después de iniciar la infusión con ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas de la droga aumentaron rápidamente, alcanzando su pico hacia el final del período de infusión, seguido de un rápido descenso a < 10% del pico después de 4 horas y < 1% del pico después de 24 horas. Se observó un período prolongado subsiguiente de concentraciones muy bajas que no excedían al 0,1% del pico previo a la segunda infusión de la medicación en el día 28.

El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina en un proceso de tres fases: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con vidas medias de $t_{1/2\alpha}$ 0,24 y $t_{1/2\beta}$ 1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una vida media $t_{1/2\gamma}$ 146 horas de eliminación terminal.

No se observó acumulación del fármaco en plasma después de la administración de dosis múltiples cada 28 días.

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 el resto se une principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente volviendo a la circulación sistémica y se elimina por vía renal. La depuración (clearance) corporal total es $5,04 \pm 2,5$ l/h independiente de la dosis y no se ve afectada por el sexo, edad, raza ni peso corporal. El aumento del tiempo de infusión de 5 a 15 minutos, provocó un descenso del 30% en la concentración de ácido zoledrónico hacia el final de la infusión, pero no tuvo efecto sobre el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo.

No se dispone de datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia ni en pacientes con insuficiencia hepática.

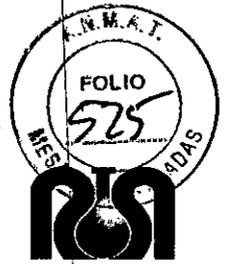
El ácido zoledrónico no inhibe las enzimas del citocromo P450 humanas in vitro, no muestra biotransformación y en estudios con animales, < 3% de la dosis administrada se recuperó en heces, lo cual indica que la función hepática no desempeña una función importante en la farmacocinética del ácido zoledrónico.

La depuración (clearance) renal del ácido zoledrónico tuvo correlación positiva significativa con la depuración (clearance) de creatinina, representando la depuración (clearance) renal el $75 \pm 33\%$ de la depuración (clearance) de creatinina con una media de 84 ± 29 ml/min (rango de 22 a 143 ml/min) en los 64 pacientes con neoplasia estudiados.

El análisis de la población mostró que para un paciente con depuración (clearance) de 20 ml/min (insuficiencia renal severa) o 50 ml/min (insuficiencia renal moderada), la depuración (clearance) esperada para el ácido zoledrónico sería de 37% o 72%

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL 0 5 3 2



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

respectivamente de la de un paciente con una depuración (clearance) de creatinina de 84 ml/min.

Se dispone de limitada información farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración o clearance de creatinina < 30 ml/min).

El ácido zoledrónico no presenta afinidad por los componentes celulares de la sangre, su unión a proteínas plasmáticas es baja (aproximadamente 56%) e independiente de la concentración de ácido zoledrónico.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Toxicidad aguda: La dosis única intravenosa más alta no letal fue de 10 mg/kg de peso corporal en ratones y de 0,6 mg/kg en ratas.

Toxicidad crónica y subcrónica: El ácido zoledrónico fue bien tolerado cuando se administró por vía subcutánea a ratas y por vía intravenosa a perros en dosis de hasta 0,02 mg/kg diarios durante 4 semanas. La administración de 0,001 mg/kg/día por vía subcutánea a ratas y 0,005 mg/kg/día por vía intravenosa a perros por hasta 52 semanas, también fue bien tolerada.

Toxicidad reproductiva: El ácido zoledrónico fue teratogénico en ratas en dosis subcutáneas $\geq 0,2$ mg/kg. No se observó teratogenicidad ni fetotoxicidad en los conejos, pero sí toxicidad materna.

Mutagénesis y potencial carcinogénico: El ácido zoledrónico no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad realizados y los ensayos de carcinogénesis no evidenciaron potencial carcinogénico.

Tolerancia local: Los ensayos de tolerancia local en conejos indicaron que la administración intravenosa era bien tolerada.

Incompatibilidades:

Los estudios realizados con frascos de vidrio y con diferentes tipos de bolsas para infusión y guías de infusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno (prellenadas con solución de cloruro sódico al 0,9% P/V o de glucosa al 5% P/V) no revelaron incompatibilidad con ácido zoledrónico. Para evitar incompatibilidades potenciales, la solución concentrada de ácido zoledrónico debe diluirse con una solución de cloruro sódico al 0,9% P/V o de glucosa 5% P/V. La solución concentrada de ácido zoledrónico Richet® no debe mezclarse con soluciones que contengan calcio, como la solución de Ringer.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL 0532



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

Adultos y personas afeadas: La dosis recomendada en la prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias avanzadas es de 4 mg de ácido zoledrónico. La solución concentrada debe ser diluída con 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% P/V o de solución de glucosa al 5% P/V para ser administrada como infusión intravenosa de 15 minutos cada 3 o 4 semanas. A los pacientes también se les deberá administrar diariamente un suplemento de calcio vía oral de 500 mg y 400 UI de vitamina D.

Tratamiento de la hipercalcemia inducida por neoplasias (HIT):

Adultos y pacientes afeados: La dosis de ácido zoledrónico Richet® recomendada en la hipercalcemia (concentración de calcio sérico corregida según la albúmina $\geq 12,0$ mg/dl o $3,0$ mmol/l) es de 4 mg de ácido zoledrónico. La solución concentrada debe ser diluída con 100 ml de una solución de cloruro de sodio al 0,9% P/V o de glucosa 5% P/V para ser administrada como infusión intravenosa de 15 minutos. Deben mantenerse bien hidratados los pacientes previo y posterior a la administración de ácido zoledrónico Richet®.

Repetición del tratamiento en la hipercalcemia inducida por neoplasias: Los pacientes que presentan una respuesta completa (normalización de calcio sérico a $\leq 2,7$ mmol/l) y recaen o que son refractarios al tratamiento inicial pueden ser tratados con ácido zoledrónico 8 mg administrado como una infusión intravenosa única de 15 minutos. Sin embargo, deberá haber transcurrido al menos una semana antes del nuevo tratamiento para permitir una respuesta completa a la dosis inicial. En estudios clínicos 69 de estos pacientes recibieron un segundo tratamiento con ácido zoledrónico, este segundo con 8 mg. Si fuera necesario el retratamiento con una dosis de 8 mg, 10,0 ml de solución concentrada que corresponden a dos frascos ampolla de ácido zoledrónico Richet® deberán ser diluídos con 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9% P/V o de glucosa al 5% P/V. La tasa de respuesta observada en estos pacientes re-tratados fue del 52%. La mediana de tiempo hasta la recaída es de 30 días con una dosis de 4 mg de ácido zoledrónico y de 40 días con una dosis de 8 mg de ácido zoledrónico.

Insuficiencia renal:

Tratamiento de la hipercalcemia inducida por neoplasias (HIT): No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (creatinina sérica < 400 $\mu\text{mol/l}$ o $< 4,5$ mg/dl o depuración (clearance) de creatinina ≥ 30 ml/min calculado por la fórmula de Cockcroft – Gault para esta población). La función renal deberá ser controlada cuidadosamente en todos los pacientes que reciben ácido zoledrónico Richet® y deberá evaluarse un posible deterioro de la función renal previo al tratamiento con ácido zoledrónico Richet®.

Prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias avanzadas que involucran el hueso: Cuando se instaura un tratamiento con ácido zoledrónico Richet® en pacientes con mieloma múltiple o lesiones óseas metastásicas de tumores sólidos, se deben determinar las concentraciones de creatinina sérica y la

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

depuración (clearance) de creatinina (DC). Los pacientes con insuficiencia renal grave antes de iniciar la terapia, definida, en esos pacientes, como una depuración de creatinina inferior a 30 ml/min, no deberían recibir ácido zoledrónico Richet®. Los pacientes con creatinina sérica superior a 265 $\mu\text{mol/l}$ o $> 3,0 \text{ mg/dl}$ fueron excluidos de los estudios clínicos realizados con ácido zoledrónico. Para los pacientes con metástasis óseas con insuficiencia renal leve o moderada antes de iniciar la terapia, definida, en esa población, como una depuración de creatinina igual a 30 - 60 ml/min, se recomiendan las siguientes dosis (véase Advertencias):

Depuración inicial de creatinina (ml/min)	Dosis recomendada de ácido zoledrónico Richet®
> 60	4,0 mg
50 - 60	3,5 mg*
40- 49	3,3 mg*
30 - 39	3,0 mg*

* Las dosis se han calculado presuponiendo un AUC teórico de 0,66 (mg.hr/l) (DC = 75 ml/min)

Cabe esperar que las dosis reducidas de los pacientes con insuficiencia renal logren el mismo AUC que el que se observa en los pacientes con depuración de creatinina de 75 ml/min.

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

- En los pacientes con concentraciones de creatinina sérica normales al inicio ($< 1,4 \text{ mg/dl}$), un aumento $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$.
- En los pacientes con concentraciones de creatinina sérica anómalas al inicio ($> 1,4 \text{ mg/ml}$), un aumento $\geq 1,0 \text{ mg/dl}$.

En los estudios clínicos, el tratamiento con ácido zoledrónico sólo fue reanudado cuando el nivel de creatinina volvió a estar dentro del 10% del valor basal (ver: Advertencias). La administración de ácido zoledrónico debe reanudarse a la misma dosis que se administraba antes de la interrupción del tratamiento.

Instrucciones para preparar dosis reducidas de ácido zoledrónico Richet®:

✓ Extraer un volumen apropiado del concentrado líquido, por ejemplo: 4,4 ml para la dosis de 3,5 mg; 4,1 ml para la dosis de 3,3 mg; 3,8 ml para la dosis de 3,0 mg. La cantidad extraída de concentrado líquido debe diluirse en 100 ml de una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% P/V o de una solución estéril de glucosa 5% P/V. Se ha de administrar la dosis como una infusión intravenosa única durante al menos 15 minutos.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL 0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

Para información sobre la dilución de ácido zoledrónico Richet® ver: Instrucciones de uso y manejo.

CONTRAINDICACIONES:

Ácido zoledrónico Richet® solución concentrada para infusión está contraindicado en el embarazo, en mujeres en período de lactancia, en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa al ácido zoledrónico, a otros bifosfonatos o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

ADVERTENCIAS:

Previo a la administración de Ácido zoledrónico Richet® deberá evaluarse el estado de hidratación de los pacientes, para asegurar que los mismos estén adecuadamente hidratados.

Los parámetros metabólicos habituales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio, así como la creatinina sérica, deben ser cuidadosamente monitoreados después de iniciar el tratamiento con Ácido zoledrónico Richet®. Si se desarrollara hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia, puede ser necesario suplemento terapéutico de corta duración. Los pacientes con hipercalcemia inducida por neoplasias con evidencia de deterioro de la función renal, deberán ser evaluados apropiadamente, tomando en consideración si el potencial beneficio en la continuación del tratamiento con ácido zoledrónico supera los posibles riesgos.

Los bifosfonatos han sido asociados con informes de insuficiencia renal. Factores que pueden incrementar la posibilidad para el deterioro de la función renal incluyen daño renal pre-existente y la administración crónica de ácido zoledrónico en dosis de 8 mg o el uso de un tiempo más corto de infusión que el actualmente recomendado. Los aumentos de creatinina sérica ocurren también en algunos pacientes que reciben administración crónica de Ácido zoledrónico a las dosis recomendadas, si bien con menor frecuencia. Al igual que con otros bifosfonatos, se recomienda un control de la función renal, por ejemplo, mediante la creatinina sérica previo a cada infusión de Ácido zoledrónico Richet®. Tras el inicio del tratamiento, se recomienda administrar dosis inferiores de Ácido zoledrónico Richet® en los pacientes con metástasis óseas e insuficiencia renal leve o moderada. Si el paciente presenta indicios de un deterioro de la función renal durante el tratamiento, se deberá suspender la dosis. En los estudios clínicos, el tratamiento con ácido zoledrónico sólo fue reanudado cuando el nivel de creatinina sérica volvió a estar dentro del 10% del valor basal. En vista del potencial impacto de los bifosfonatos, incluido Ácido zoledrónico Richet® en la función renal, la falta de datos de seguridad clínica extensos en pacientes con falla renal severa (en estudios clínicos definidos por creatinina sérica $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ para pacientes con HIT y $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ para pacientes con neoplasia y metástasis óseas, respectivamente) al inicio del tratamiento, y sólo información farmacocinética limitada en pacientes con severa falla renal al inicio del tratamiento

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

10

ORIGINAL 0532



Laboratorios RICHTER S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

(depuración (clearance) de creatinina < 30 ml/min) el uso de Ácido zoledrónico Richet® no está recomendado en pacientes con falla renal severa.

PRECAUCIONES:

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

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

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de ácido zoledrónico en pacientes pediátricos.

Se ha observado osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con cáncer que recibían tratamiento farmacológico, incluso tratamiento con bifosfonatos. Muchos de estos pacientes recibían asimismo quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos notificados se han asociado con procedimientos quirúrgicos dentales, como puede ser la extracción dental. Muchos presentaban signos de infección local, por ejemplo, osteomielitis. En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitantes (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, corticoesteroides, una higiene oral deficiente), debe pensarse en efectuar un examen dental con una odontología preventiva apropiada, antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos. En la medida de lo posible, estos pacientes deben evitar los procedimientos dentales invasivos mientras reciben tratamiento. Si el paciente contrae una osteonecrosis de mandíbula en el curso del tratamiento con bifosfonatos, la cirugía dental puede agravar la situación. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en los pacientes que necesitan intervenciones dentales.

El criterio clínico del médico terapeuta debe proporcionar orientación sobre el plan terapéutico de cada paciente, sobre la base de un balance individual de los beneficios y riesgos.

Embarazo y lactancia:

En estudios de reproducción en animales el ácido zoledrónico se administró por vía subcutánea a ratas y conejos. Se observó que era teratogénico en dosis $\geq 0,2$ mg/kg de peso corporal en ratas. En conejos, no se observó teratogenicidad ni fetotoxicidad, aunque sí toxicidad materna.

No debe usarse Ácido zoledrónico Richet® durante el embarazo.

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

Interacciones:

En ensayos clínicos, el ácido zoledrónico ha sido administrado concomitantemente con agentes antineoplásicos, diuréticos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes.

LABORATORIOS RICHTER S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL 0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

El ácido zoledrónico no se une en forma apreciable a las proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas del citocromo P450 humana in vitro (ver: Farmacocinética), aunque no se han realizado estudios específicos de interacción clínica.

Se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos como el ácido zoledrónico con aminoglucósidos, dado que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante períodos más largos de los requeridos. También debe prestarse atención a la posibilidad de que se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento.

En pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de una disfunción renal puede estar incrementado cuando se utilizan bifosfonatos intravenosos como el ácido zoledrónico combinados con talidomida.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:

No se han estudiado los efectos del medicamento sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

La frecuencia de las reacciones adversas para ácido zoledrónico 4 mg están basadas principalmente en la recolección de datos de tratamiento crónico. Las reacciones adversas al ácido zoledrónico son en general leves y transitorias y similares a las reportadas con otros bifosfonatos y puede esperarse que se produzcan en aproximadamente un tercio de los pacientes con ácido zoledrónico o con pamidronato (90 mg). La administración intravenosa se ha asociado más comunmente con un síndrome similar a la gripe en aproximadamente el 9% de los pacientes, incluyendo dolor óseo, fiebre, fatiga y escalofríos. Ocasionalmente se han descrito casos de artralgia y mialgia en aproximadamente el 3% de los pacientes. Con frecuencia, la reducción de la excreción renal de calcio se acompaña de un descenso de las concentraciones séricas de fosfato, en aproximadamente el 20% de los pacientes, el cual es asintomático y no requiere tratamiento. El calcio sérico puede descender hasta concentraciones de hipocalcemia que son asintomáticas en aproximadamente el 3% de los pacientes. Se han descrito reacciones gastrointestinales, como náuseas (5,8%) y vómitos (2,6%) después de la infusión intravenosa de ácido zoledrónico.

Ocasionalmente también se han observado reacciones locales en el sitio de infusión, como enrojecimiento o tumefacción y/o dolor en menos del 1% de los pacientes.

Se ha descrito anorexia en el 1,5% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico 4 mg.

En algunas pocas oportunidades (debajo del 1%) se han observado casos de erupción o prurito. Al igual que con otros bifosfonatos, se han descrito casos aislados de conjuntivitis en aproximadamente el 1% de los pacientes. Se informaron algunos casos de alteración de la función renal (2,3%), sin embargo, otros factores de riesgo también pueden haber contribuido en esta población de pacientes con enfermedad avanzada.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

12

ORIGINAL

053



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

Basado en el análisis conjunto de los estudios controlados con placebo, se ha informado anemia severa (Hb < 8 g/dl) en 5,2% de pacientes que recibían ácido zoledrónico 4 mg frente a 4,2% de pacientes que recibían placebo. En estudios clínicos realizados en pacientes con hipercalcemia asociada a neoplasias, la frecuencia de los eventos adversos con la dosis de 8 mg, como dosis de re-tratamiento, es similar a la administración crónica de 4 mg, con excepción de la alteración de la función renal (3,1%) e hipocalcemia (6%), que fueron ligeramente superiores, lo cual podría ser explicado por otros factores confusores, que son frecuentes en esta población severamente enferma.

Se presentan a continuación las reacciones adversas del fármaco recopiladas predominantemente de ensayos clínicos con tratamiento crónico con ácido zoledrónico. Las reacciones adversas están ordenadas de acuerdo a su frecuencia, las más frecuentes en primer lugar, de acuerdo a la siguiente estratificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ocasional ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), se incluyen casos aislados.

Alteraciones hemáticas y del sistema linfático:

Frecuente: anemia. Ocasional: trombocitopenia, leucopenia. Rara: pancitopenia.

Alteraciones del sistema nervioso:

Frecuente: cefalea. Ocasional: mareos, parestesia, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblor.

Alteraciones psiquiátricas:

Ocasional: ansiedad, alteraciones del sueño. Rara: confusión.

Alteraciones oculares:

Frecuente: conjuntivitis. Ocasional: visión borrosa. Muy raramente: uveítis, epiescleritis.

Alteraciones gastrointestinales:

Frecuente: náuseas, vómitos, anorexia. Ocasional: diarrea, constipación, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, sequedad de boca.

Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino:

Ocasional: disnea, tos.

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo:

Ocasional: prurito, exantema (incluye eritomatoso y macular), aumento de la sudoración.

Alteraciones musculoesqueléticas, del tejido conectivo y óseas:

Frecuente: dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado. Ocasional: calambres musculares.

Alteraciones cardiovasculares:

Ocasional: hipertensión. Rara: bradicardia.

Alteraciones renales y urinarias:

Frecuente: insuficiencia renal. Ocasional: falla renal aguda, hematuria, proteinuria.

Alteraciones del sistema inmunológico:

Ocasional: reacción de hipersensibilidad. Rara: edema angioneurótico.

Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración:

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 19.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

13

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

Frecuente: fiebre, síndrome similar a la gripe (incluye fatiga, escalofríos, malestar y enrojecimiento). Ocasional: astenia, edema periférico, reacciones en el sitio de administración (incluye dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso.

Alteraciones de los parámetros de laboratorio:

Muy frecuente: hipofosfatemia. Frecuente: aumento de creatinina y urea séricas, hipocalcemia. Ocasional: hipomagnesemia, hipopotasemia. Rara: hiperpotasemia, hipernatremia.

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

Post-marketing:

Casos muy raros de fracturas atípicas (de fémur) y osteonecrosis (primariamente de las mandíbulas) han sido reportados en pacientes tratados con bifosfonatos. Muchos tenían signos de infecciones locales incluyendo osteomielitis. La mayoría de los reportes estaban referidos a pacientes con cáncer luego de extracciones dentarias u otras cirugías odontológicas. La osteonecrosis mandibular tiene múltiples factores de riesgo bien documentados, incluyendo el diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes, (por ejemplo, quimioterapia, radioterapia o corticoesteroides) y condiciones co-mórbidas (por ejemplo, anemia, coagulopatías, infección, enfermedad oral pre-existente). A pesar de que una relación de causalidad no puede ser determinada, sería prudente evitar cirugías odontológicas debido a que la recuperación puede ser prolongada (ver: Precauciones).

SOBREDOSIFICACIÓN:

“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

Optativamente, otros Centros de Intoxicación”.

No existen antecedentes de intoxicación aguda con ácido zoledrónico. Los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser observados cuidadosamente. En caso de hipocalcemia clínicamente significativa, ésta se puede revertir con una infusión de gluconato de calcio.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Ácido zoledrónico Richet® no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. Ácido zoledrónico Richet® tiene un período de vida útil de 3 años. Ninguna precaución especial de conservación. La solución concentrada de Ácido zoledrónico Richet® diluida en 100 ml de solución fisiológica salina o solución de glucosa al 5% P/V es estable por 24 horas en heladera a temperaturas entre 2° y 8°C. Después de la dilución en condiciones asépticas, se aconseja utilizar de inmediato el producto. En caso de no utilizarlo de inmediato, la duración y las condiciones de

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.284
DIRECTOR TÉCNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

conservación previo a su uso serán responsabilidad del profesional. El tiempo total transcurrido entre la dilución, el almacenamiento en heladera entre 2° y 8°C y el final de la administración no deberá exceder las 24 horas.

INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO Y MANEJO:

Ácido zoledrónico Richet® 4 mg/5ml solución concentrada para infusión, es sólo para su uso intravenoso.

Previo a la administración, los 5,0 ml de solución concentrada de un frasco-ampolla deben ser diluídos con 100 ml de una infusión libre de calcio (solución de cloruro de sodio al 0,9% P/V o solución de glucosa al 5% P/V). En caso de haber estado refrigerada la solución, deberá permitirse que la misma alcance temperatura ambiente previo a la administración. Si se requiere una dosis de 8 mg (re-tratamiento) 10 ml de solución concentrada correspondiente a dos frascos ampolla, deberán ser diluídos con 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% P/V o solución de glucosa 5% P/V.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llamar al departamento de Farmacovigilancia de Laboratorios Richet: 0800-777-7384
O puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
CERTIFICADO N° 54124

LABORATORIOS RICHET S.A.
Terrero 1251/53-59 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Director técnico: Horacio Lancellotti. Farmacéutico
Matrícula nacional N° 10.264

" EL ENVASE DE VENTA DE ESTE PRODUCTO LLEVA EL NOMBRE COMERCIAL IMPRESO EN SISTEMA BRAILLE PARA FACILITAR SU IDENTIFICACION POR LOS PACIENTES NO VIDENTES"

Presentación:

Envases conteniendo 1 y 2 frascos ampolla, y envases para Uso Hospitalario Exclusivo conteniendo 10, 50 y 100 frascos ampolla.

Fecha de última revisión:.../.../...

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

15

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

INFORMACIÓN AL PACIENTE

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 5 mg / 100ml

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO RICHET®

(solución para infusión intravenosa)

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es graves o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico, enfermero o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Ácido Zoledrónico Richet® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le sea administrado Ácido Zoledrónico Richet
3. Cómo usar Ácido Zoledrónico Richet®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ácido Zoledrónico Richet®
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ácido Zoledrónico Richet® y para qué se utiliza

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

- Tratamiento o prevención de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas;
- Tratamiento o prevención de osteoporosis en hombres y mujeres que toman medicamentos corticosteroides durante un año como mínimo;
- Aumentar la masa ósea en los hombres con osteoporosis;
- Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget (osteítis deformante).

2. Qué necesita saber antes de que le sea administrado Ácido Zoledrónico Richet®

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANZELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

Siga cuidadosamente todas las instrucciones que le dé su médico. Su médico le realizará análisis de sangre antes de empezar el tratamiento con Ácido Zoledrónico Richet® y controlará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares.

No use Ácido Zoledrónico Richet®

- si está en período de lactancia.
- si es alérgico (hipersensible) al ácido zoledrónico, otro bisfosfonato (grupo de Sustancias a las que pertenece el ácido zoledrónico), o a cualquiera de los demás componentes de Ácido Zoledrónico Richet®

Advertencias y precauciones:

Hable con su doctor, farmacéutico o enfermera antes de usar Ácido Zoledrónico Richet®

- si tiene o ha tenido un **problema de riñón**.
- si tiene o ha tenido **dolor, hinchazón o adormecimiento** de la mandíbula, o una sensación de pesadez en la mandíbula o se le mueve un diente.
- si está recibiendo **tratamiento dental** o va a someterse a cirugía dental, informe a su dentista que está siendo tratado con Ácido Zoledrónico Richet®

Uso en niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Ácido Zoledrónico Richet® en adolescentes y niños menores de 18 años.

Otros medicamentos y Ácido Zoledrónico Richet®

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o puede tomar algún otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Es especialmente importante que informe a su médico si también está tomando:

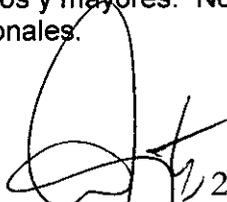
- Aminoglucósidos (medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones graves), dado que la combinación de éstos con bisfosfonatos puede disminuir acentuadamente la concentración de calcio en sangre.
- Talidomida (un medicamento utilizado para tratar un tipo de cáncer de la sangre que afecta al hueso) o cualquier otro medicamento que pueda perjudicar los riñones.
- Otros medicamentos que también contengan ácido zoledrónico, o cualquier otro bisfosfonato, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos medicamentos administrados junto a Ácido Zoledrónico Richet®.
- Medicamentos antiangiogénicos (utilizados para tratar el cáncer), puesto que la combinación de estos medicamentos con ácido zoledrónico se ha asociado con notificaciones de osteonecrosis de mandíbula (ONM)

Pacientes de 65 años y mayores

Ácido Zoledrónico Richet® puede ser administrado a personas de 65 años y mayores. No existen evidencias que sugieran que son necesarias precauciones adicionales.

Embarazo y lactancia:

No le deben administrar el medicamento si está embarazada.


LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI: 11.208.539

ORIGINAL

05



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

Informe a su médico si está o piensa que puede estar embarazada.
No le deben administrar Ácido Zoledrónico Richet® si está en período de lactancia.
Consulte a su médico antes de utilizar este medicamento si está embarazada o durante el período de lactancia, piensa que pueda estar embarazada o está pensando en tener un bebé.

Conducción y uso de máquinas

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

Ácido Zoledrónico Richet® contiene Sodio

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

3. Como usar Ácido Zoledrónico Richet®

Ácido Zoledrónico Richet® sólo debe ser administrado por profesionales sanitarios experimentados en la administración de bisfosfonatos intravenosos, es decir, administrados en la vena.

Su médico le recomendará beber una cantidad suficiente de agua antes de cada tratamiento para ayudar a prevenir la deshidratación. Siga cuidadosamente todas las demás instrucciones dadas por su médico, enfermero o farmacéutico.

Qué cantidad de Ácido Zoledrónico Richet® se administra

La dosis única usual administrada es la indicada por el médico.
Si sufre un problema de riñón, su médico le dará una dosis más baja en función de la gravedad de su problema de riñón.

Con qué frecuencia se administra Ácido Zoledrónico Richet®

Si está siendo tratado para la prevención de complicaciones óseas debidas a metástasis óseas, le administrarán una perfusión de Ácido Zoledrónico Richet®.
Cada tres a cuatro semanas.

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

Cómo se administra Ácido Zoledrónico Richet®

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

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

Si le administran más Ácido Zoledrónico Richet® del que debiera

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI: 11.203.639

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

Frecuentes: (afectan de 1 a 10 de cada 100 pacientes):

- Alteración grave del riñón (normalmente lo determinará su médico con un análisis de sangre específico).
- Nivel bajo de calcio en la sangre.

Poco frecuentes: (afectan de 1 a 10 de cada 1000 pacientes)

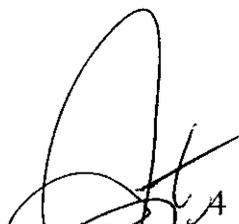
- Dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca, adormecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula o pérdida de un diente. Estos pueden ser signos de daño en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis). Informe a su médico y dentista inmediatamente si presenta estos síntomas.
- Se ha observado ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular) en pacientes tratados con ácido zoledrónico para osteoporosis postmenopáusica. Se desconoce actualmente si el ácido zoledrónico causa este ritmo cardíaco irregular pero debe informar a su médico si presenta estos síntomas después de haber recibido ácido zoledrónico.
- Reacción alérgica grave: dificultad para respirar, hinchazón sobretodo de la cara y la garganta.

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

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

- Bajo nivel de fosfatos en la sangre.

Frecuentes (afectan de 1 a 10 de cada 100 pacientes)


LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10/264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.639

ORIGINAL

0,5 3 2



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

- Dolor de cabeza y síndrome similar a la gripe que consiste en fiebre, fatiga, debilidad, somnolencia, escalofríos y dolor de huesos, articulaciones y/o músculos. En la mayoría de los casos no se requiere tratamiento específico y los síntomas desaparecen después de un corto período de tiempo (un par de horas o días).
- Reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, así como pérdida de apetito.
- Conjuntivitis.
- Nivel bajo de glóbulos rojos en la sangre (anemia).

Poco frecuentes: (afectan de 1 a 10 cada 1000 pacientes)

- Reacciones de hipersensibilidad.
- Tensión arterial baja.
- Dolor en el pecho.
- Reacciones en la piel (enrojecimiento e hinchazón) en el lugar de la perfusión, erupción, picor.
- Tensión arterial elevada, dificultad para respirar, mareo, trastornos del sueño, hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies, diarrea.
- Disminución del número de glóbulos blancos y plaquetas.
- Nivel bajo de magnesio y potasio en la sangre. Su médico lo controlará y tomará cualquier medida necesaria.
- Adormecimiento.
- Lagrimeo en los ojos, sensibilidad de los ojos a la luz.
- Repentino enfriamiento con desmayo, flojedad o colapso.
- Dificultad para respirar con silbidos o tos.
- Urticaria.

Raros (afectan de 1 a 10 cada 10000 pacientes)

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

Muy raros (afectan menos de 1 de cada 10000 pacientes):

- Desvanecimiento debido a una tensión arterial baja.
- Dolor intenso en los huesos, las articulaciones y/o hinchazón.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

053



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

Si sufre algún efecto adverso, informe a su médico enfermero o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

5. Conservación de Ácido Zoledrónico Richet®

Su médico, enfermero o farmacéutico sabe como conservar Ácido Zoledrónico Richet® adecuadamente (sección 6).

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

Después de la primera apertura, preferentemente Ácido Zoledrónico Richet® solución para perfusión se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, debe ser conservada en heladera a 2°C - 8°C.

6. Contenido del envase e información adicional.

Que contiene Ácido Zoledrónico Richet®

Cada frasco ampolla de 100 ml contiene:

Ácido zoledrónico (como ácido zoledrónico monohidrato 5,33 mg)	5,00 mg
Manitol	4950,0mg
Citrato de sodio	30,0 mg
Agua para inyectables c.s.p.	100,0 ml

Aspecto de Ácido Zoledrónico Richet® y contenido del envase:

Se presenta como una solución clara e incolora en un frasco ampolla de 100ml.

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

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llamar al departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Richet S.A. 0800-777-7384

O puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT;

:<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0.5 3 2



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 54.124

LABORATORIOS RICHET S.A.

Terrero 1251/53/59 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Horacio Lancellotti - Farmacéutico

Matrícula nacional N° 10264

"EL ENVASE DE VENTA DE ESTE PRODUCTO LLEVA EL NOMBRE COMERCIAL IMPRESO EN SISTEMA BRAILLE PARA FACILITAR SU IDENTIFICACION POR LOS PACIENTES NO VIDENTES"

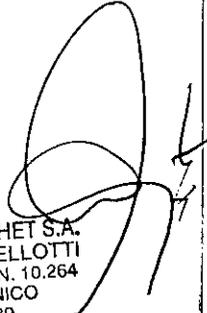
Presentaciones: Envase de venta : 1 frasco ampolla .

Envase Uso Hospitalario Exclusivo: 10 y 50 frascos ampolla

Fecha de última revisión:

✓

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539



ORIGINAL

053



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

INFORMACIÓN AL PACIENTE

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4mg/5ml
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO RICHET®
(Solución concentrada para infusión)

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es graves o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico, enfermero o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Que es Ácido Zoledrónico Richet® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le sea administrado Ácido Zoledrónico Richet
3. Cómo usar Ácido Zoledrónico Richet®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ácido Zoledrónico Richet®
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ácido Zoledrónico Richet® y para qué se utiliza

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

- Hipercalcemia maligna y
- Metástasis óseas

2. Qué necesita saber antes de que le sea administrado Ácido Zoledrónico Richet®

Siga cuidadosamente todas las instrucciones que le dé su médico.

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

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO / M.N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

No use Ácido Zoledrónico Richet®

- si está en período de lactancia.
- si es alérgico (hipersensible) al ácido zoledrónico, otro bisfosfonato (grupo de Sustancias a las que pertenece el ácido zoledrónico), o a cualquiera de los de Más componentes de Ácido Zoledrónico Richet®

Advertencias y precauciones:

Hable con su doctor, farmacéutico o enfermera antes de usar Ácido Zoledrónico Richet®

- si tiene o ha tenido un **problema de riñón**.
- si tiene o ha tenido **dolor, hinchazón o adormecimiento** de la mandíbula, o una sensación de pesadez en la mandíbula o se le mueve un diente.
- si está recibiendo **tratamiento dental** o va a someterse a cirugía dental, informe a su dentista que está siendo tratado con Ácido Zoledrónico Richet®

Uso en niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Ácido Zoledrónico Richet® en adolescentes y niños menores de 18 aós.

Otros medicamentos y Ácido Zoledrónico Richet®

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o puede tomar algún otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Es especialmente importante que informe a su médico si también está tomando:

- Aminoglucósidos (medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones graves), dado que la combinación de éstos con bisfosfonatos puede disminuir acentuadamente la concentración de calcio en sangre.
- Talidomida (un medicamento utilizado para tratar un tipo de cáncer de la sangre que afecta al hueso) o cualquier otro medicamento que pueda perjudicar los riñones.
- Otros medicamentos que también contengan ácido zoledrónico, o cualquier otro bisfosfonato, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos medicamentos administrados junto a Ácido Zoledrónico Richet®.
- Medicamentos antiangiogénicos (utilizados para tratar el cáncer), puesto que la combinación de estos medicamentos con ácido zoledrónico se ha asociado con notificaciones de osteonecrosis de mandíbula (ONM)

Pacientes de 65 años y mayores

Ácido Zoledrónico Richet® puede ser administrado a personas de 65 años y mayores. No existen evidencias que sugieran que son necesarias precauciones adicionales.

Embarazo y lactancia:

No le deben administrar el medicamento si está embarazada.

Informe a su médico si está o piensa que puede estar embarazada.

No le deben administrar Ácido Zoledrónico Richet® si está en período de lactancia.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

2

ORIGINAL

053



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

Consulte a su médico antes de utilizar este medicamento si está embarazada o durante el período de lactancia, piensa que pueda estar embarazada o está pensando en tener un bebé.

Conducción y uso de máquinas

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

Ácido Zoledrónico Richet® contiene Sodio

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

3. Como usar Ácido Zoledrónico Richet®

Ácido Zoledrónico Richet® sólo debe ser administrado por profesionales sanitarios experimentados en la administración de bisfosfonatos intravenosos, es decir, administrados en la vena.

Su médico le recomendará beber una cantidad suficiente de agua antes de cada tratamiento para ayudar a prevenir la deshidratación. Siga cuidadosamente todas las demás instrucciones dadas por su médico, enfermero o farmacéutico.

Qué cantidad de Ácido Zoledrónico Richet® se administra

La dosis única usual administrada es la indicada por el médico

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

Con qué frecuencia se administra Ácido Zoledrónico Richet®

Si está siendo tratado para la prevención de complicaciones óseas debidas a metástasis óseas, le administrarán una perfusión de Ácido Zoledrónico Richet® cada tres a cuatro semanas.

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

Cómo se administra Ácido Zoledrónico Richet®

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

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

Si le administran más Ácido Zoledrónico Richet® del que debiera

Si ha recibido dosis superiores a las recomendadas debe ser controlado estrechamente por su médico. Esto se debe a que puede desarrollar alteraciones de los electrolitos séricos (por ej. valores anormales de calcio fósforo y magnesio en sangre) y/o cambios

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

en la función del riñón, incluyendo insuficiencia renal grave. Si el nivel de calcio llega a ser demasiado bajo, puede ser necesario que le administren un suplemento de calcio mediante perfusión.

4. Posibles efectos adversos

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

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

Frecuentes: (afectan de 1 a 10 de cada 100 pacientes):

- Alteración grave del riñón (normalmente lo determinará su médico con un análisis de sangre específico).
- Nivel bajo de calcio en la sangre.
-

Poco frecuentes: (afectan de 1 a 10 de cada 1000 pacientes)

- Dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca, adormecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula o pérdida de un diente. Estos pueden ser signos de daño en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis). Informe a su médico y dentista inmediatamente si presenta estos síntomas.
- Se ha observado ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular) en pacientes tratados con ácido zoledrónico para osteoporosis postmenopáusica. Se desconoce actualmente si el ácido zoledrónico causa este ritmo cardíaco irregular pero debe informar a su médico si presenta estos síntomas después de haber recibido ácido zoledrónico.
- Reacción alérgica grave: dificultad para respirar, hinchazón sobretodo de la cara y la garganta.

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

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

- Bajo nivel de fosfatos en la sangre.

Frecuentes (afectan de 1 a 10 de cada 100 pacientes)

- Dolor de cabeza y síndrome similar a la gripe que consiste en fiebre, fatiga, debilidad, somnolencia, escalofríos y dolor de huesos, articulaciones y/o músculos

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

En la mayoría de los casos no se requiere tratamiento específico y los síntomas desaparecen después de un corto período de tiempo (un par de horas o días).

- Reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, así como pérdida de apetito.
- Conjuntivitis.
- Nivel bajo de glóbulos rojos en la sangre (anemia).

Poco frecuentes: (afectan de 1 a 10 cada 1000 pacientes)

- Reacciones de hipersensibilidad.
- Tensión arterial baja.
- Dolor en el pecho.
- Reacciones en la piel (enrojecimiento e hinchazón) en el lugar de la perfusión, erupción, picor.
- Tensión arterial elevada, dificultad para respirar, mareo, trastornos del sueño, hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies, diarrea.
- Disminución del número de glóbulos blancos y plaquetas.
- Nivel bajo de magnesio y potasio en la sangre. Su médico lo controlará y tomará cualquier medida necesaria.
- Adormecimiento.
- Lagrimeo en los ojos, sensibilidad de los ojos a la luz.
- Repentino enfriamiento con desmayo, flojedad o colapso.
- Dificultad para respirar con silbidos o tos.
- Urticaria.

Raros (afectan de 1 a 10 cada 10000 pacientes)

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

Muy raros (afectan menos de 1 de cada 10000 pacientes):

- Desvanecimiento debido a una tensión arterial baja.
- Dolor intenso en los huesos, las articulaciones y/o hinchazón.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

Si sufre algún efecto adverso, informe a su médico enfermero o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

5. Conservación de Ácido Zoledrónico Richet®

Su médico, enfermero o farmacéutico sabe como conservar Ácido Zoledrónico Richet® adecuadamente (sección 6).

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

Después de la primera apertura, preferentemente Ácido Zoledrónico Richet® solución para perfusión se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, debe ser conservada en heladera a 2°C - 8°C.

6. Contenido del envase e información adicional. Que contiene Ácido Zoledrónico Richet®

Cada frasco ampolla contiene:

Ácido zoledrónico monohidrato 4,264,mg
(equiv. a ácido zoledrónico anhidro 4mg)

Excip. Manitol, citrato de sodio y agua para inyectables c.s.

Aspecto de Ácido Zoledrónico Richet® y contenido del envase:

Se presenta como una solución transparente e incolora contenida en un frasco ampolla

Qué hacer si se suministra el medicamento más cantidad de lo necesario: Concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

-Centro de Asistencia Toxicológica La Plata, Telefono (0221)451-5555

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

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llamar al departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Richet S.A. 0800-777-7384

O puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT;

:<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0.532



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 54.124

LABORATORIOS RICHET S.A.

Terrero 1251/53/59 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Horacio Lancellotti - Farmacéutico

Matrícula nacional N° 10264

“EL ENVASE DE VENTA DE ESTE PRODUCTO LLEVA EL NOMBRE COMERCIAL IMPRESO EN SISTEMA BRAILLE PARA FACILITAR SU IDENTIFICACION POR LOS PACIENTES NO VIDENTES”

-PRESENTACIONES:

Envases para la venta al público: 1 y 2 frascos ampolla

Para Uso Hospitalario Exclusivo: 10, 50 y 100 frascos ampolla

Fecha de última revisión:

Elaboración: Laboratorios Richet S.A. Terrero1251/

Fecha de última revisión:

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

053



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

INFORMACIÓN AL PACIENTE

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4mg ÁCIDO ZOLEDRÓNICO RICHET®

Inyectable liofilizado para infusión intravenosa

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es graves o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico, enfermero o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Que es Ácido Zoledrónico Richet® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le sea administrado Ácido Zoledrónico Richet®
3. Cómo usar Ácido Zoledrónico Richet®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ácido Zoledrónico Richet®
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ácido Zoledrónico Richet® y para qué se utiliza

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

- Hipercalcemia maligna y
- Metástasis óseas

2. Qué necesita saber antes de que le sea administrado Ácido Zoledrónico Richet®

Siga cuidadosamente todas las instrucciones que le dé su médico.

Su médico le realizará análisis de sangre antes de empezar el tratamiento con Ácido Zoledrónico Richet® y controlará su respuesta al tratamiento a intervalos

1
LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.290
DIRECTOR TÉCNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

053



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

regulares.

No use Ácido Zoledrónico Richet®

- si está en período de lactancia.
- si es alérgico (hipersensible) al ácido zoledrónico, otro bisfosfonato (grupo de Sustancias a las que pertenece el ácido zoledrónico), o a cualquiera de los de Más componentes de Ácido Zoledrónico Richet®

Advertencias y precauciones:

Hable con su doctor, farmacéutico o enfermera antes de usar Ácido Zoledrónico Richet®

- si tiene o ha tenido un **problema de riñón**.
- si tiene o ha tenido **dolor, hinchazón o adormecimiento** de la mandíbula, o una sensación de pesadez en la mandíbula o se le mueve un diente.
- si está recibiendo **tratamiento dental** o va a someterse a cirugía dental, informe a su dentista que está siendo tratado con Ácido Zoledrónico Richet®

Uso en niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Ácido Zoledrónico Richet® en adolescentes y niños menores de 18 aós.

Otros medicamentos y Ácido Zoledrónico Richet®

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o puede tomar algún otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Es especialmente importante que informe a su médico si también está tomando:

- Aminoglucósidos (medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones graves), dado que la combinación de éstos con bisfosfonatos puede disminuir acentuadamente la concentración de calcio en sangre.
- Talidomida (un medicamento utilizado para tratar un tipo de cáncer de la sangre que afecta al hueso) o cualquier otro medicamento que pueda perjudicar los riñones.
- Otros medicamentos que también contengan ácido zoledrónico, o cualquier otro bisfosfonato, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos medicamentos administrados junto a Ácido Zoledrónico Richet®.
- Medicamentos antiangiogénicos (utilizados para tratar el cáncer), puesto que la combinación de estos medicamentos con ácido zoledrónico se ha asociado con notificaciones de osteonecrosis de mandíbula (ONM)

Pacientes de 65 años y mayores

Ácido Zoledrónico Richet® puede ser administrado a personas de 65 años y mayores. No existen evidencias que sugieran que son necesarias precauciones adicionales.

Embarazo y lactancia:

No le deben administrar el medicamento si está embarazada.

Informe a su médico si está o piensa que puede estar embarazada.

No le deben administrar Ácido Zoledrónico Richet® si está en período de lactancia.

2
LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

Consulte a su médico antes de utilizar este medicamento si está embarazada o durante el período de lactancia, piensa que pueda estar embarazada o está pensando en tener un bebé.

Conducción y uso de máquinas

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

Ácido Zoledrónico Richet® contiene Sodio

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

3. Como usar Ácido Zoledrónico Richet®

Ácido Zoledrónico Richet® sólo debe ser administrado por profesionales sanitarios experimentados en la administración de bisfosfonatos intravenosos, es decir, administrados en la vena.

Su médico le recomendará beber una cantidad suficiente de agua antes de cada tratamiento para ayudar a prevenir la deshidratación. Siga cuidadosamente todas las demás instrucciones dadas por su médico, enfermero o farmacéutico.

Qué cantidad de Ácido Zoledrónico Richet® se administra

La dosis única usual administrada es la indicada por el médico

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

Con qué frecuencia se administra Ácido Zoledrónico Richet®

Si está siendo tratado para la prevención de complicaciones óseas debidas a metástasis óseas, le administrarán una perfusión de Ácido Zoledrónico Richet®

Cada tres a cuatro semanas.

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

Cómo se administra Ácido Zoledrónico Richet®

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

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

Si le administran más Ácido Zoledrónico Richet® del que debiera

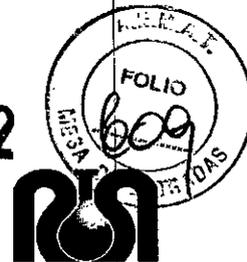
Si ha recibido dosis superiores a las recomendadas debe ser controlado estrechamente por su médico. Esto se debe a que puede desarrollar alteraciones de los electrolitos séricos (por ej. valores anormales de calcio fósforo y magnesio en sangre) y/o cambios

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.254
DIRECTOR TÉCNICO
DNI: 11.203.539

3

ORIGINAL 0532

Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

en la función del riñón, incluyendo insuficiencia renal grave. Si el nivel de calcio llega a ser demasiado bajo, puede ser necesario que le administren un suplemento de calcio mediante perfusión.

4. Posibles efectos adversos

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

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

Frecuentes: (afectan de 1 a 10 de cada 100 pacientes):

- Alteración grave del riñón (normalmente lo determinará su médico con un análisis de sangre específico).
- Nivel bajo de calcio en la sangre.

Poco frecuentes: (afectan de 1 a 10 de cada 1000 pacientes)

- Dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca, adormecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula o pérdida de un diente. Estos pueden ser signos de daño en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis). Informe a su médico y dentista inmediatamente si presenta estos síntomas.
- Se ha observado ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular) en pacientes tratados con ácido zoledrónico para osteoporosis postmenopáusica. Se desconoce actualmente si el ácido zoledrónico causa este ritmo cardíaco irregular pero debe informar a su médico si presenta estos síntomas después de haber recibido ácido zoledrónico.
- Reacción alérgica grave: dificultad para respirar, hinchazón sobretodo de la cara y la garganta.

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

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

- Bajo nivel de fosfatos en la sangre.

Frecuentes (afectan de 1 a 10 de cada 100 pacientes)

- Dolor de cabeza y síndrome similar a la gripe que consiste en fiebre, fatiga, debilidad, somnolencia, escalofríos y dolor de huesos, articulaciones y/o músculos

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.284
DIRECTOR TÉCNICO
DNI: 11.203.539

4

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

En la mayoría de los casos no se requiere tratamiento específico y los síntomas desaparecen después de un corto período de tiempo (un par de horas o días).

- Reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, así como pérdida de apetito.
- Conjuntivitis.
- Nivel bajo de glóbulos rojos en la sangre (anemia).

Poco frecuentes: (afectan de 1 a 10 cada 1000 pacientes)

- Reacciones de hipersensibilidad.
- Tensión arterial baja.
- Dolor en el pecho.
- Reacciones en la piel (enrojecimiento e hinchazón) en el lugar de la perfusión, erupción, picor.
- Tensión arterial elevada, dificultad para respirar, mareo, trastornos del sueño, hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies, diarrea.
- Disminución del número de glóbulos blancos y plaquetas.
- Nivel bajo de magnesio y potasio en la sangre. Su médico lo controlará y tomará cualquier medida necesaria.
- Adormecimiento.
- Lagrimeo en los ojos, sensibilidad de los ojos a la luz.
- Repentino enfriamiento con desmayo, flojedad o colapso.
- Dificultad para respirar con silbidos o tos.
- Urticaria.

Raros (afectan de 1 a 10 cada 10000 pacientes)

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

Muy raros (afectan menos de 1 de cada 10000 pacientes):

- Desvanecimiento debido a una tensión arterial baja.
- Dolor intenso en los huesos, las articulaciones y/o hinchazón.

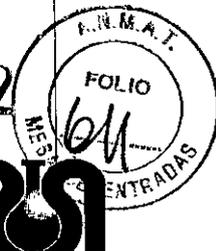
Si sufre algún efecto adverso, informe a su médico enfermero o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLORTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.203
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

5

ORIGINAL

0 5 3 2



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

5. Conservación de Ácido Zoledrónico Richet®

Su médico, enfermero o farmacéutico sabe como conservar Ácido Zoledrónico Richet® adecuadamente (sección 6).

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

Una vez preparada la solución para infusión intravenosa de Ácido Zoledrónico Richet® debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, debe ser conservada en heladera a 2°C - 8°C.

**6. Contenido del envase e información adicional.
Que contiene Ácido Zoledrónico Richet®**

Cada frasco ampolla contiene:

Ácido Zoledrónico monohidrato
(equiv a 4mg de ácido zoledrónico
anhidro) .4,264mg
Manitol.....220,0 mg
Citrato de sodio.....24,0 mg

Cada ampolla solvente contiene:

Agua destilada para
inyectables.....5,0 ml

Aspecto de Ácido Zoledrónico Richet® y contenido del envase:

Frasco ampolla: con un polvo blanco y Ampolla solvente conteniendo agua para inyectables.

Qué hacer si se suministra el medicamento más cantidad de lo necesario: Concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez, Telefono (011)4962-6666 / 2247
- Hospital Dr. Alejandro Posadas, Telefono (011)4654-6648 / 4658-7777
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata, Telefono (0221)451-5555

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539

ORIGINAL

0532



Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

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

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llamar al departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Richet S.A. 0800-777-7384
O puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT;
: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 54.124

LABORATORIOS RICHET S.A.

Terrero 1251/53/59 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Horacio Lancellotti – Farmacéutico

Matrícula nacional N° 10264

“EL ENVASE DE VENTA DE ESTE PRODUCTO LLEVA EL NOMBRE COMERCIAL IMPRESO EN SISTEMA BRAILLE PARA FACILITAR SU IDENTIFICACION POR LOS PACIENTES NO VIDENTES”

-PRESENTACIONES:

Envases para la venta al público: 1 y 2 frascos ampolla liofilizados con sus respectivas ampollas solvente.

Para Uso Hospitalario Exclusivo: 10, 25 y 50 frascos ampolla liofilizados con sus respectivas ampollas solvente.

Fecha de última revisión:

Elaboración: Laboratorios Richet S.A. Terrero1251/

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI: 11.203.539