



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

**DISPOSICIÓN Nº 4 2 6 3**

**BUENOS AIRES, 22 JUN 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008429-09-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

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

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

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

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

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



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

**DISPOSICIÓN Nº 4 2 6 3**

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

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

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

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

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



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

**DISPOSICIÓN Nº 4 2 6 3**

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

Por ello;

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial INDAFERIL y nombre/s genérico/s ACIDO ZOLEDRONICO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:



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

DISPOSICIÓN N° **4 2 6 3**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la  
norma legal vigente.

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

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

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

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-008429-09-0

DISPOSICIÓN N°: **4 2 6 3**

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **4263**

Nombre comercial: INDAFERIL

Nombre/s genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Granel, fraccionamiento y acondicionamiento primario:  
GEMEPE SA: GRAL. GREGORIO ARAOZ DE LAMADRID 1383/85 CIUDAD  
AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION PARA PERFUSION.

Nombre Comercial: INDAFERIL.

Clasificación ATC: M05BA08.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD OSEA DE PAGET (OSTEITIS DEFORMANTE). TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS.

Concentración/es: 5 mg/100 ml de ACIDO ZOLEDRONICO (COMO



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

MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO) 5 mg/100 ml.

Excipientes: CITRATO DE SODIO 30 mg, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 100 ml,  
MANITOL 4950 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE COPOLIMERO DE CICLOOLEFINA  
INCOLORO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 3, 6 Y 10 FRASCOS AMPOLLA SIENDO  
LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

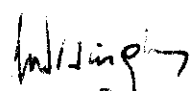
Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 3, 6 Y 10 FRASCOS  
AMPOLLA SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Período de vida Útil: 36 meses

Forma 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 24 HORAS A UNA  
TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **4 2 6 3**

  
DR. OTTO A. ORSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



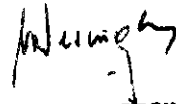
*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

**4 2 6 3**



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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-008429-09-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **4263**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: INDAFERIL

Nombre/s genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Granel, fraccionamiento y acondicionamiento primario:  
GEMEPE SA: GRAL. GREGORIO ARAOZ DE LAMADRID 1383/85 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION PARA PERFUSION.





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

Nombre Comercial: INDAFERIL.

Clasificación ATC: M05BA08.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD OSEA DE PAGET (OSTEITIS DEFORMANTE). TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS.

Concentración/es: 5 mg/100 ml de ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO) 5 mg/100 ml.

Excipientes: CITRATO DE SODIO 30 mg, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 100 ml, MANITOL 4950 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE COPOLIMERO DE CICLOOLEFINA INCOLORO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 3, 6 Y 10 FRASCOS AMPOLLA SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 3, 6 Y 10 FRASCOS AMPOLLA SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: EL FRASCO CERRADO DEBE CONSERVARSE A UNA TEMPERATURA INFERIOR A 30° C. UNA VEZ ABIERTO EL FRASCO, LA SOLUCIÓN

B



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

ES QUÍMICA Y FÍSICAMENTE ESTABLE DURANTE 24 HORAS A UNA TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. el Certificado N° **56317**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **22 JUN 2011** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

M  
DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **4263**

*W. Orsingher*  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**INDAFERIL**  
**ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 5 mg/100 ml**  
 Solución para perfusión intravenosa

Venta bajo receta archivada  
 Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla de 100 ml contiene:

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

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inhibidor de la resorción ósea, antiresortivo.  
 Código ATC: M05B A08

**INDICACIONES**

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget (ostelitis deformante).  
 Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Grupo farmacoterapéutico: bifosfonatos.

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 preferentemente en los sitios donde tiene lugar la resorción ósea. El blanco molecular principal del ácido zoledrónico en el osteoclasto es la enzima farnesil pirofosfato sintetasa, pero esto no excluye otros mecanismos.

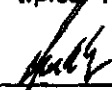
La relativamente larga duración de acción del ácido zoledrónico se atribuye a su elevada afinidad de unión por la zona activa de la farnesil pirofosfato sintetasa y su fuerte afinidad de unión en el mineral del hueso.

**Osteoporosis**

El tratamiento con ácido zoledrónico redujo rápidamente los elevados índices posmenopáusicos de recambio óseo; el nadir de los marcadores de la resorción se observó a los 7 días y el de los marcadores de la formación a las 12 semanas. A partir de entonces los marcadores óseos se estabilizaron dentro de los límites de la amplitud premenopáusica. No se observó una reducción progresiva de los marcadores del recambio óseo con la repetición de las administraciones anuales.

En estudios de larga duración con animales, el ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea sin afectar negativamente 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

Marzo/2011

  
 Ricardo M. López  
 Apoderado  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
 FARM. ALEJANDRA VARDARO  
 CO- DIRECTORA TÉCNICA  
 TUTEUR SACIFA

1



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 reticular (woven bone) en los animales tratados.

#### **Enfermedad ósea de Paget (osteítis deformante)**

El ácido zoledrónico se estudió en pacientes masculinos y femeninos con enfermedad leve y moderada (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 osteítis deformante. El diagnóstico fue confirmado por medio de pruebas radiológicas.

La eficacia de la perfusión 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 más rápida que el risedronato y normalizó el recambio óseo de un mayor número de pacientes, tal como evidenciaron los marcadores bioquímicos de la formación ósea (fosfatasa alcalina plasmática, propéptido aminoterminal plasmático del colágeno de tipo I [P1NP]) y de la resorción (CTX 1 plasmático [telopéptido carboxiterminal del colágeno de tipo 1] y  $\Delta$ -CTX urinario).

Al cabo de seis meses, los datos conjuntos de ambos ensayos revelaron que en el 96% (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 ( $p < 0,0001$ ).

La respuesta terapéutica al ácido zoledrónico fue similar en todos los grupos demográficos o etapas de la enfermedad (sexo, edad, uso previo de bifosfonato y gravedad de la enfermedad). Al cabo de 6 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 etapa inicial de la enfermedad (fosfatasa alcalina plasmática al inicio  $< 3 \times \text{LSN}$ ,  $\geq 3 \text{ LSN}$ ), 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 (véase la 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 (el 96,4%) que con el risedronato (el 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 (el 85,5%). Por otro lado, al cabo de seis meses, tanto el ácido zoledrónico como el risedronato habían producido una sensible mejoría tanto de la gravedad como de la alteración causada por el dolor en comparación con la situación inicial (véase la Tabla 2).

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 estaban en condiciones de ingresar en un período prolongado de seguimiento. Los datos del seguimiento de los pacientes 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.

### **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 los 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. 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 - 7,5 µg/kg durante 52 semanas) y a hembras ovariectomizadas de macaco (0,5-12,5 µg/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 µg/kg) y en hembras ovariectomizadas de macacos (tratamiento de 16 meses con 0,5; 2,5 y 12,5 µg/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 aún, no hubo indicios de anomalías en la médula ósea, ni signos de defectos de la mineralización, no hubo acumulación de osteoide ni tampoco se observó hueso trenzado. 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 en un primate evidencian la seguridad ósea de un régimen de administración más frecuente y con una dosis total anual que es unas 5 y 8 veces superior a la dosis única anual prevista en los seres humanos (la dosis humana es de 5 mg).

  
Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
FARM. ALEJANDRA VARDARC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
TUTEUR SACIFA



### 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 ser independientes de la dosis. Una vez iniciada la perfusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del principio activo aumentan con rapidez y alcanzan su concentración máxima al final de la perfusión, 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 una vida media de 0,24 horas y de 1,87 horas, seguido por una larga fase de eliminación con una vida media de eliminación terminal de 146 horas. 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 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 intraindividual e interindividual de la depuración plasmática de ácido zoledrónico es de 34% y de 36%, respectivamente. Un aumento del tiempo de perfusión de 5 a 15 minutos produce una disminución del 30 % de la concentración de ácido zoledrónico al final de la perfusión, 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  $84 \pm 29$  ml/min (variación de 22 y 143 ml/min). Los pequeños aumentos de entre el 30% y el 40% que se observan en 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 ( $Cl_{cr} = 50-80$  ml/min) o moderada ( $Cl_{cr} = 30-50$  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 Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los productos medicinales de administración parenteral deberán ser inspeccionados visualmente antes de la administración para detectar la presencia de partículas y cambio de color, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Se debe hidratar apropiadamente a los pacientes antes de la administración de ácido zoledrónico (Véase **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

Marzo/2011

Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

FARM. ALEJANDRA VARDARG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

4

1  
4263INDAFERIL/ Ácido zoledrónico 5 mg/100 ml, Solución para perfusión intravenosa

TUTEUR



La administración de paracetamol o ibuprofeno luego de la administración de ácido zoledrónico puede reducir la incidencia de síntomas de reacción de fase aguda.

**Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas**

El régimen recomendado es una sola perfusión anual de 5 mg administrada por vía intravenosa durante no menos de 15 minutos.

Para el tratamiento de la osteoporosis, y para reducir el riesgo de hipocalcemia, los pacientes deben recibir un suplemento adecuado con calcio y vitamina D si la ingesta alimentaria no es suficiente. Las mujeres posmenopáusicas requieren un promedio de 1200 mg de calcio y 400-800 UI de vitamina D diarios.

**Tratamiento de la Enfermedad de Paget**

Para el tratamiento de la enfermedad de Paget ósea la dosis recomendada es una perfusión intravenosa única de 5 mg de ácido zoledrónico.

El tiempo de perfusión no debe ser inferior a 15 minutos y administrada a una tasa de perfusión constante.

Para reducir el riesgo de hipocalcemia, todos los pacientes con enfermedad de Paget deberán recibir 1500 mg de calcio elemental diarios en dosis divididas (750 mg dos veces al día, ó 500 mg tres veces al día) y 800 UI de vitamina D diarios, especialmente en las 2 semanas siguientes a la administración de ácido zoledrónico.

Se deberá informar a todos los pacientes acerca de la importancia del suplemento con calcio y vitamina D para mantener los niveles de calcio sérico, y acerca de los síntomas de hipocalcemia (Véase **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**)

**Retratamiento de la Enfermedad de Paget**

Luego de un solo tratamiento con ácido zoledrónico en la Enfermedad de Paget ósea se observa un prolongado período de remisión. En la actualidad, no se dispone de datos específicos sobre la repetición del tratamiento. No obstante, puede considerarse la repetición del tratamiento con ácido zoledrónico en pacientes que han recaído, sobre la base de los aumentos en los niveles de la fosfatasa alcalina sérica, o en aquellos pacientes que no lograron la normalización de su fosfatasa alcalina sérica, o en aquellos pacientes con síntomas, como lo dicta la práctica médica.

**Modo de administración**

El tiempo de perfusión de ácido zoledrónico no debe ser inferior a 15 minutos administrado a una tasa de perfusión constante.

Se debe evitar que el ácido zoledrónico solución para perfusión entre en contacto con soluciones que contengan calcio u otras soluciones que contengan cationes divalentes, y deberá ser administrado como solución intravenosa única a través de una vía de perfusión separada con toma de aire.


Si se lo refrigera, dejar que la solución alcance temperatura ambiente antes de administrarla. Una vez abierta, la solución es estable durante 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C (Véase **PRESENTACIÓN, CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**)

**Pacientes con Insuficiencia Renal**

No se recomienda el uso de ácido zoledrónico en los pacientes con una depuración (clearance) de la creatinina < 30 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 la creatinina ≥ 30 ml/min.

**Pacientes con Insuficiencia Hepática**

No es necesario reajustar la dosis (Véase **FARMACOCINÉTICA**).



Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.A.



FARM. ALEJANDRA VARDARO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
TUTEUR SACIFA

Marzo/2011

5



**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 del ácido zoledrónico en niños y adolescentes, por consiguiente, el ácido zoledrónico no debe usarse en estos grupos de edad.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.  
Hipocalcemia (Véase **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).  
Embarazo y lactancia (Véase **EMBARAZO** y **LACTANCIA**).

**ADVERTENCIAS**

Antes de la administración de ácido zoledrónico, los pacientes deben ser hidratados de manera apropiada. Esto es especialmente importante en los pacientes que reciben tratamiento con diuréticos.

**Hipocalcemia y metabolismo mineral**

Antes de iniciar el tratamiento con ácido zoledrónico, se debe tratar la hipocalcemia preexistente con un complemento adecuado de calcio y vitamina D (Véase **CONTRAINDICACIONES**). De la misma manera, es necesario tratar debidamente cualquier otro trastorno del metabolismo electrolítico (por ejemplo, el aumento o la disminución de la funcionalidad de la glándula paratiroidea, cirugía de tiroides, cirugía de paratiroides, síndrome de mala absorción, extirpación del intestino delgado antes de indicar ácido zoledrónico). Se recomienda firmemente el monitoreo clínico de los niveles de calcio y minerales (fósforo y magnesio) en estos pacientes.

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. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas de hipocalcemia. Además el médico debe controlar clínicamente a los pacientes con riesgo de desarrollarla.

Se deberá informar a todas las pacientes posmenopáusicas con osteoporosis acerca de la importancia de la suplementación con calcio y vitamina D para mantener los niveles de calcio sérico (Véase **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS**).

**Deterioro renal**

La dosis única de ácido zoledrónico no deberá exceder los 5 mg y el tiempo de perfusión no deberá ser inferior a 15 minutos (Véase **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). No se recomienda el uso de ácido zoledrónico en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina < 35 ml/min). Pacientes con depuración de creatinina comprendida entre > a 30 ml/min y < a 35 ml/min (Véase **REACCIONES ADVERSAS: DISFUNCIÓN RENAL**).

Se deberá controlar el nivel de creatinina sérica antes de cada dosis de ácido zoledrónico. El aumento transitorio en el nivel de creatinina sérica puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal; considerar el control provisorio de la creatinina sérica en pacientes de riesgo.

**Osteonecrósis de la mandíbula**

Se ha notificado la aparición de una osteonecrósis de la mandíbula de forma predominante en pacientes cancerosos, tratados con bifosfonatos intravenosos, entre ellos el ácido

Marzo/2011

*Ricardo M. López*  
Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

*Alejandro Vardaro*  
FARM. ALEJANDRA VARDARO  
CO. DIRECTORA TÉCNICA  
TUTEUR SACIFA





zoledrónico. Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticoesteroides. Antes de iniciar un tratamiento con bifosfonatos se debe considerar la realización de un examen dental, tomando las medidas preventivas odontológicas apropiadas, en los pacientes con factores de riesgo acompañantes (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, corticoesteroides, higiene dental deficiente). Mientras dure el tratamiento, y siempre que sea posible, estos pacientes deberán evitar cualquier intervención odontológica cruenta.

Si los pacientes desarrollan una osteonecrosis de la mandíbula mientras reciben un tratamiento de bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbarla. El plan de tratamiento de cada paciente deberá basarse en el criterio clínico del médico tratante, tras una evaluación individual de los riesgos y beneficios.

#### Fracturas femorales diafisarias y subtrocanteréas atípicas

Se han reportado fracturas en la diáfisis femoral por trauma leve en los pacientes tratados con bifosfonato. Estas fracturas pueden ocurrir en cualquier parte de la diáfisis femoral, desde por debajo del trocánter menor hasta por encima de la fosa supracondílea, pueden ser transversales u cortamente oblicuas en orientación, sin evidencias de conminución. No se ha establecido la causalidad, dado que estas fracturas se producen también en pacientes con osteoporosis que no han sido tratados con bifosfonatos.

Las fracturas atípicas de fémur ocurren más comúnmente con mínimos o ningún trauma en la zona afectada. Pueden ser bilaterales y muchos pacientes informan dolor prodrómico en la zona afectada, que suele presentarse como dolor apagado y persistente en el muslo, semanas y meses antes de que ocurra una fractura completa. Un número de informes indica que los pacientes también recibían tratamiento con glucocorticoides (por ejemplo, prednisona) en el momento de la fractura.

En cualquier paciente con una historia de exposición a bifosfonatos que se presente con dolor en el muslo o en región inguinal debe sospecharse que presente una fractura atípica y debe evaluarse para descartar una fractura incompleta de fémur. Los pacientes que presentan una fractura atípica de fémur también deben evaluarse respecto a síntomas y signos de fractura en la extremidad contralateral. Debe considerarse la interrupción de la terapia con bifosfonatos, a la espera una evaluación individual de riesgos y beneficios.


#### PRECAUCIONES

**EL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO NO DEBERÁ SER UTILIZADO DURANTE EL EMBARAZO.** El ácido zoledrónico puede causar daño fetal si se lo administra a mujeres embarazadas. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con esta medicación, se le deberá informar del daño potencial para el feto. Se deberá recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con ácido zoledrónico (Véase **CONTRAINDICACIONES**).

#### Dolor músculoesquelético

En forma infrecuente, se ha comunicado la aparición de dolor intenso y en ocasiones incapacitante de huesos, articulaciones o músculos en los pacientes tratados con bifosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico.

El tiempo hasta el comienzo de los síntomas varió de un día a varios meses después de la institución del fármaco. Se deberá considerar la suspensión del tratamiento con ácido zoledrónico en el futuro si se desarrollan síntomas severos. La mayoría de los pacientes tuvo alivio de los síntomas después de interrumpir la administración de la medicación. Un subgrupo de pacientes tuvo recurrencia de los síntomas cuando se volvió a administrar el mismo u otro bifosfonato (Véase **REACCIONES ADVERSAS**).

  
Ricardo M. López  
Apoderado

  
FARM. ALEJANDRA VARDARC  
CO- DIRECTORA TÉCNICA  
TUTEUR SACIFA



### Pacientes con asma

Si bien no se los observó en los estudios clínicos con ácido zoledrónico, se informaron casos de broncoconstricción en pacientes sensibles a la aspirina que recibían bifosfonatos. Usar ácido zoledrónico con cuidado en pacientes sensibles a la aspirina.

### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de la interacción farmacológica con ácido zoledrónico. El ácido zoledrónico no es metabolizado por el organismo y no afecta a las enzimas del citocromo humano P450 *in vitro* (Véase **FARMACOCINÉTICA**). 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 proceder con cautela cuando este es administrado en asociación con fármacos que pueden afectar de manera significativa la función renal (por ejemplo, aminoglucósidos o diuréticos que pueden producir deshidratación).

### Aminoglucósidos

Se recomienda cautela cuando se administran bifosfonatos, incluido el ácido zoledrónico, con aminoglucósidos, debido a que estos fármacos pueden tener un efecto aditivo para reducir el nivel sérico de calcio durante períodos prolongados.

### Diuréticos de asa

También se deberá proceder con cautela al usar ácido zoledrónico con diuréticos de asa, debido a un aumento del riesgo de hipocalcemia.

### Fármacos nefrotóxicos

Se indica tener prudencia al utilizar ácido zoledrónico con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, como por ejemplo los antiinflamatorios no esteroides.

### Embarazo

Los bifosfonatos se incorporan a la matriz ósea, desde la cual son liberados gradualmente durante períodos de semanas a años. El grado de incorporación de los bifosfonatos en el hueso adulto, y por ende, la cantidad disponible para volver a ser liberada a la circulación sistémica, está directamente relacionada con la dosis total y el tiempo de uso de los bifosfonatos. Si bien no existen datos sobre el riesgo fetal en humanos, los bifosfonatos causan daño fetal en animales, y los datos en animales sugieren que la absorción de los bifosfonatos en el hueso fetal es mayor que en el hueso materno. Por lo tanto, existe un riesgo teórico de daño fetal (por ej., anomalía esqueléticas y de otro tipo) si una mujer queda embarazada después de completar un curso de tratamiento con bifosfonatos. No se ha establecido el impacto de variables como el tiempo entre la finalización del tratamiento con bifosfonatos y la concepción, el bifosfonato utilizado en particular y la vía de administración (intravenosa versus oral) sobre este riesgo.

**EL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO NO DEBERÁ SER UTILIZADO DURANTE EL EMBARAZO:** Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se le deberá informar acerca del potencial daño al feto. Se deberá recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben ácido zoledrónico (Véase **PRECAUCIONES**).

### Lactancia

Se desconoce si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, y debido a que el ácido zoledrónico se une al hueso a largo plazo, no deberá ser administrado a mujeres que amamantan.

### Empleo en pediatría

Ricardo M. López

apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.J.A.

FARM. ALEJANDRA VARDARO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
TUTEUR S.A.C.I.F.J.A.



No se ha establecido la seguridad y la eficacia del ácido zoledrónico en pacientes pediátricos, y el uso del ácido zoledrónico no está indicado en niños.

#### **Empleo en ancianos**

No se observaron diferencias globales en la eficiencia o la seguridad entre estos pacientes y los más jóvenes, pero no se puede excluir una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

#### **Deterioro renal**

No se recomienda el uso del ácido zoledrónico en pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina < 35 ml/min). No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con depuración de creatinina  $\geq$  35 ml/min (Véase **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

#### **Deterioro hepático**

El ácido zoledrónico no es metabolizado en el hígado. No se dispone de datos clínicos para su uso en pacientes con deterioro hepático.

Las dosis únicas de ácido zoledrónico no deberán exceder los 5 mg y la duración de la perfusión intravenosa no deberá ser inferior a 15 minutos (Véase **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No existen indicios de que el ácido zoledrónico afecte la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

#### **Osteoporosis posmenopáusica**

En concordancia con la administración intravenosa de los bifosfonatos, se ha asociado al ácido zoledrónico con los siguientes síntomas posteriores a la dosis: fiebre (18,1%), mialgia (9,4%), síntomas pseudogripales (7,8%) artralgia (6,8%) y cefalea (6,5%), la mayoría de los cuales aparecieron durante los 3 días posteriores a la administración del ácido zoledrónico. La mayoría de estos síntomas fueron de naturaleza entre leve y moderada y cesaron durante los 3 días posteriores a su aparición. La incidencia de tales síntomas disminuyó marcadamente con las dosis sucesivas de ácido zoledrónico.

La incidencia de los síntomas posteriores a la dosis que aparecen durante los 3 días que siguen a la administración de ácido zoledrónico se puede reducir en aproximadamente un 50% con la administración de paracetamol o ibuprofeno poco después de la administración del ácido zoledrónico.

Las reacciones adversas fueron clasificadas en: Muy frecuentes (> 1/10), frecuentes ( $\geq$  1/100, < 1/10), infrecuentes (> 1/1000, < 1/100) y raras (> 1/1000, < 1/10000).

#### **Reacciones adversas que se sospechan asociadas al ácido zoledrónico en osteoporosis posmenopáusica.**

#### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Cefalea, mareo.

Infrecuentes: Letargia, parestesia, somnolencia, temblor, síncope, disgeusia.

#### **Trastornos oculares**

Infrecuentes: Conjuntivitis, dolor ocular, uveítis.

Raros: Epiescleritis, iritis.

#### **Trastornos del oído y del laberinto**

Infrecuentes: Vértigo

  
Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
FARM. ALEJANDRA VARDARC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
TUTEUR SACIFA

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino**

Frecuentes: Disnea

**Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea.

Infrecuentes: Dispepsia, dolor abdominal, sequedad de boca, esofagitis.

**Trastornos cutáneos y subcutáneos**

Infrecuentes: Exantema

**Trastornos osteomusculares**

Frecuentes: Mialgia, artralgia, dolor óseo, dorsalgia, dolor en las extremidades.

Infrecuentes: Edema articular.

**Trastornos renales y urinarios**

Infrecuentes: Aumento de la creatinina sanguínea.

**Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración**

Muy frecuentes: Fiebre.

Frecuentes: Hipocalcemia, síntomas pseudogripales, escalofríos, fatiga, astenia, dolor, malestar, rigidez.

Infrecuentes: Anorexia, edema periférico, sed.

**Disfunción renal**

El tratamiento con bifosfonatos intravenosos, entre ellos el ácido zoledrónico, se ha asociado con la aparición de deterioro de la función renal manifestada por un aumento de la creatinina plasmática y, en raros casos, por insuficiencia renal aguda. La disfunción renal se ha observado tras la administración de ácido zoledrónico, sobre todo en pacientes con una función renal comprometida de antemano o con factores de riesgo adicionales (por ejemplo, pacientes oncológicos tratados con quimioterapia, medicaciones nefrotóxicas simultáneas, deshidratación grave), la mayoría de los cuales recibieron una dosis de 4 mg cada 3-4 semanas, pero también se ha observado en pacientes tras una administración única.

**Fibrilación auricular**


En estudios de 3 años de duración del que participaron mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de osteoporosis, la incidencia general de fibrilación auricular fue baja: Se reportaron, como eventos adversos serios en el 2,5% de las pacientes (98 de 3862) en el grupo de ácido zoledrónico versus el 1,9% de las pacientes (75 de 38529) del grupo placebo. Como eventos adversos se reportaron en el grupo de tratamiento con ácido zoledrónico el 1,3% de los pacientes (50 de 3862) en comparación con el 0,4% (17 de 3852) en el grupo placebo.

**Osteonecrosis de la mandíbula**

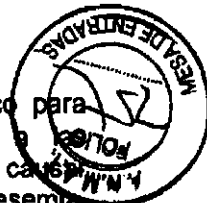
Se han notificado casos de osteonecrosis (principalmente de la mandíbula) de forma predominante en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico (infrecuente)

**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 estudios de la enfermedad de Paget ósea no se observó ningún incremento de eventos adversos clínicamente significativos renales, tras la administración de una perfusión intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico.

  
Ricardo M. López  
Apoderado

  
FARM. ALEJANDRA VARDARO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
TUTEUR SACIFA



**SOBREDOSIFICACIÓN**

La experiencia clínica con sobredosis aguda de la solución de ácido zoledrónico para perfusión es limitada. Los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas deberán ser monitoreados cuidadosamente. La sobredosis puede causar deterioro renal clínicamente significativo, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. Las reducciones clínicamente relevantes en los niveles séricos de calcio, fósforo y magnesio deberán ser corregidas mediante la administración intravenosa de gluconato de calcio, fosfato de potasio o de sodio, y sulfato de magnesio, respectivamente.

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 Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Juan A. Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

**Incompatibilidades**

Ácido zoledrónico, solución para perfusión, no debe ponerse en contacto con ninguna otra solución que contenga calcio.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

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 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.

La solución de 5 mg/100 ml para perfusión intravenosa de ácido zoledrónico se acondiciona en un frasco de plástico incoloro de 100 ml de capacidad. El frasco dispone de un tapón de goma y cápsula de aluminio con una parte desprendible.

**Instrucciones de uso y manipulación**

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 1, 3, 6 y 10 frascos ampolla, siendo estos dos últimos para uso exclusivo de hospitales.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

ELABORADO POR: GEMEPE S.A., Gral. Gregorio Araoz de Lamadrid 1383/85, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Marzo/2011

Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

FARM. ALEJANDRA VARDARO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**PROYECTO DE RÓTULO**

**INDAFERIL  
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 5 mg/100 ml  
Solución para perfusión intravenosa**

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**CONTENIDO**

Cada envase contiene 1 frasco ampolla.

**COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla de 100 ml contiene:

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

Conservarse a temperatura inferior a 30 °C.  
Una vez abierto el frasco ampolla, deberá conservarse en heladera entre 2°C y 8°C,  
durante no más de 24 horas.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Lote N°:

Vto:

**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 848, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.**

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

**ELABORADO POR:** GEMEPE S.A., Gral. Gregorio Araoz de Lamadrid 1383/85, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**NOTA:** Igual rótulo presentarán los envases conteniendo 3, 6 y 10 frascos ampolla, siendo estos dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

Marzo/2011

*Ricardo M. López*  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

*Alejandro Vardarg*  
FARM. ALEJANDRA VARDARG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

12