



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 4271

BUENOS AIRES, 22 JUN 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004289-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SIMPLA / ACIDO ZOLEDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 5mg/100ml, aprobada por Certificado N° 55.124.

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.

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.



DISPOSICIÓN N° 4271

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Que a fojas 92 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SIMPLA / ACIDO ZOLEDRONICO, aprobada por Certificado N° 55.124 y Disposición N° 3905/09, propiedad de la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A., cuyos textos constan de fojas 38 a 40, para los rótulos y de fojas 41 a 64, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3905/09 los rótulos autorizados por las fojas 38 y los prospectos autorizados por las fojas 41 a 48, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I 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 N° 4271

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.124 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004289-11-1

DISPOSICION N° 4271

js


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





"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4271**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.124 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SIMPLA / ACIDO ZOLEDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 5mg/100ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3905/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005628-08-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 5896/09.-	Rótulos de fs. 38 a 40, corresponde desglosar fs. 38. Prospectos de fs. 41 a 64, corresponde desglosar de fs. 41 a 48.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.124 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... **22 JUN 2011**,del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-004289-11-1

DISPOSICIÓN N° **4271**

js


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



4271 ORIGINAL



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
SIMPLA Acido Zoledrónico 5 mg / 100 ml, solución inyectable
Proyecto de Rótulo

Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE ROTULO

SIMPLA

Acido Zoledrónico 5 mg / 100 ml

Solución inyectable

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA:

Cada frasco-ampolla de 100 ml contiene: Ácido Zoledrónico (como Ácido Zoledrónico monohidrato 5,33 mg) 5,00 mg.

Excipientes: Manitol 4,95 g; Citrato de Sodio c.s.p. pH 6,5; Agua para inyectables c.s.p. 100 ml.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 100 ml que contiene 5 mg de Ácido Zoledrónico Anhidro

CONSERVACIÓN

Conservar entre 15° C y 30° C en su envase original. Una vez abierto deberá administrarse inmediatamente.

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

Esp. Med. aut. por el Ministerio de Salud

Certificado N° 55.124

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

Director Técnico: Isaac J. Nisenbaum, Farmacéutico.

Elaborado en Gral. Gregorio Aroz de Lamadrid 1383/85, CABA.

Lote:

Vencimiento:...../...../.....

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. J. Nisenbaum
Farmacéutica
Co-Directora
D.N.I. 22.695.675

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

4271

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
SIMPLA Acido Zoledrónico 5 mg / 100 ml, solución inyectable
Proyecto de Prospecto

Laboratorio
ELEA ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

SIMPLA

**Acido Zoledrónico 5 mg / 100 ml
Solución inyectable**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA:

Cada frasco-ampolla de 100 ml contiene: Ácido Zoledrónico (como Ácido Zoledrónico monohidrato 5,33 mg) 5,00 mg.

Excipientes: Manitol 4,95 g; Citrato de Sodio c.s.p. pH 6,5; Agua para inyectables c.s.p. 100 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiresortivo. Inhibidor de la resorción ósea.

INDICACIONES

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.
- Prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.
- Tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis.
- Prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en pacientes que vayan a recibir tratamiento con glucocorticoides por lo menos durante 1 año. Tratamiento de la enfermedad de Paget ósea en hombres y mujeres.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Acción Farmacológica:

El Ácido Zoledrónico es un inhibidor de la resorción ósea perteneciente al grupo de los bifosfonatos nitrogenados. Actúa en los sitios donde se lleva a cabo la resorción ósea. En el osteoclasto el lugar de acción de la enzima farnesil-pirofosfato-sintasa, aunque no pueden descartarse otros sitios.

Se ha comprobado que el Ácido Zoledrónico es un inhibidor de la resorción ósea sin afectar los mecanismos de formación, mineralización del hueso, ni las propiedades mecánicas.

Farmacocinética:

Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan inmediatamente luego de la infusión. Terminada la misma se observa un descenso rápido y luego de 4 horas de administrada la infusión intravenosa, los niveles de concentración plasmática descienden a

Verónica Grimoldi
Aptderada
DNI 22.995.075

4271

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
SIMPLA Acido Zoledrónico 5 mg / 100 ml, solución inyectable
Proyecto de Prospecto



menos del 10% de la concentración máxima. Transcurridas 24 horas la concentración disminuye a menos del 1% del nivel máximo.

Un aumento de la duración de la infusión de 5 a 15 minutos disminuye un 30% la concentración de Ácido Zoledrónico al final de la infusión, pero no se han observado cambios en el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas a lo largo del tiempo.

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 (t1/2) y de 1,87 horas (t1/2β), seguido por una larga fase con una semivida de eliminación terminal de 146 horas (t1/2 γ). Luego de la administración de dosis cada 28 días no se observa acumulación plasmática del principio activo.

Metabolismo y excreción: El Ácido Zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal.

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

El Ácido Zoledrónico no es metabolizado por el organismo ni funciona como inhibidor metabólico de las enzimas del citocromo P450.

La fijación del Ácido Zoledrónico a proteínas plasmáticas es del 56%, por lo cual, las interacciones con fármacos con gran porcentaje de unión a proteínas es poco probable.

Independientemente de las características individuales (edad, sexo, peso corporal), la depuración corporal total es de 5,04 + 2,5 l/h.

Poblaciones especiales:

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

No se han realizado suficientes estudios en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo tanto no se recomienda en estos pacientes.

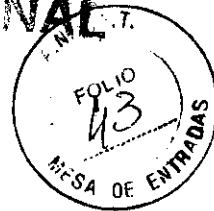
POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología/Modo de administración

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis, prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides: 5 mg (1 frasco ampolla de Simpla) en infusión intravenosa administrado en no menos de 15 minutos 1 vez por año.

Cas. El...
Dra. J...
40

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.699.673



Prevención de la osteoporosis en mujeres portmenopáusicas: 5 mg (1 frasco ampolla de Simpla) en infusión intravenosa administrado en no menos de 15 minutos cada 2 años.

Tratamiento de la enfermedad de Paget ósea: 5 mg (1 frasco ampolla de Simpla) en infusión intravenosa administrado en no menos de 15 minutos.

Los pacientes con enfermedad de Paget deben recibir 1500 mg de calcio elemental y 800 UI de vitamina D diarios, especialmente durante las 2 semanas siguientes a la administración de Simpla.

Simpla se debe administrar por infusión intravenosa por una vía separada de cualquier otra medicación. No poner en contacto con soluciones que contengan calcio u otros cationes bivalentes.

Instrucciones de Uso:

Simpla solución es de uso exclusivo para infusión intravenosa.

Simpla solución para infusión intravenosa no se debe administrar ni mezclar con ningún otro medicamento de uso parenteral.

Con una guía de infusión con toma de aire y velocidad constante, se administrará Simpla solución para infusión intravenosa de 100 ml (5 mg de Ácido Zoledrónico). La misma se debe suministrar durante un tiempo no menor de 15 minutos.

Descarte todo remanente no utilizado durante la infusión.

Previo a su administración todo producto parenteral debe ser examinado visualmente para identificar que no existan partículas, y si se conserva incoloro.

No utilice ningún producto parenteral en que se visualicen partículas o cambio de coloración.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Ácido Zoledrónico o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo. Lactancia. Hipocalcemia.

ADVERTENCIAS

Se deberá hidratar al paciente adecuadamente antes de la administración de Simpla, especialmente en aquellos que reciban tratamiento con diuréticos.

Debe tratarse la hipocalcemia preexistente con un complemento de vitamina D y calcio antes de suministrar la infusión de Simpla. También debe ser tratado previamente cualquier otro trastorno electrolítico.

La administración de Simpla deberá durar no menos de 15 minutos.

Veronica Grimoldi
Apostada
DNI 22.695.675

4271

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
SIMPLA Acido Zoledrónico 5 mg / 100 ml, solución inyectable
Proyecto de Prospecto

Labo ORIGINAL
ELEA



- Insuficiencia renal: No está recomendado el uso de Simpla en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min).
- Osteonecrosis de la mandíbula (ONM): se ha reportado, predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bifosfonato intravenosos, (entre ellos el ácido zoledrónico), aparición de osteonecrosis de la mandíbula. Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticoesteroides. La mayor parte de los casos notificados se han asociado con intervenciones odontológicas tales como extracciones. Muchos tenían signos de infección local, incluso de osteomielitis. Algunos casos ocurrieron en pacientes con osteoporosis posmenopáusicas tratadas ya sea con bifosfonatos orales o intravenosos. 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 que 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 con bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbarla. No existen datos disponibles que sugieran si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que requieren una cirugía dental. 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.

PRECAUCIONES

Es recomendado especialmente que los pacientes reciban una dosis adecuada de calcio y vitamina D, sobre todo durante los 10 primeros días luego de la administración de Simpla.

Es aconsejable informar a los pacientes sobre los síntomas de hipocalcemia. El médico deberá vigilar a los pacientes con riesgo de desarrollarla.

- Embarazo:

No debe ser administrado en mujeres embarazadas. Puede causar daño fetal si se lo administra a mujeres embarazadas.

No se recomienda el uso en embarazadas, puesto que aún no se cuenta con estudios adecuados y bien controlados en dichas mujeres bajo tratamiento con Ácido Zoledrónico. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con esta medicación, se le deberá informar del daño potencial al feto. Se deberá recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Simpla.

- Lactancia:

No tiene indicación para uso en mujeres que estén amamantando.

No se recomienda el uso en mujeres que estén amamantando.

Interacciones medicamentosas:

Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

4271

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
SIMPLA Acido Zoledrónico 5 mg / 100 ml, solución inyectable
Proyecto de Prospecto

ORIGINAL
ELEA



- Interacciones farmacológicas:

Dado que el ácido zoledrónico se elimina por vía renal, es necesario tomar precauciones cuando se administra en asociación con otros fármacos que afecten significativamente la función renal, como por ejemplo diuréticos y aminoglucósidos, ya que pueden afectar la función renal.

El ácido zoledrónico no afecta las enzimas del citocromo P450 in Vitro.

REACCIONES ADVERSAS

Luego de la administración de Simpla, como con los bifosfonatos en general por vía endovenosa, suelen ocurrir los siguientes síntomas: síndrome pseudogripal, fiebre, cefaleas, náuseas, dolor óseo, mialgia, artralgia. Estos síntomas se han observado en los tres primeros días luego de la administración; suelen ser leves y transitorios y la mayor parte desaparece al cuarto día.

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

- Osteoporosis posmenopáusica: en el estudio clínico Fase III HORIZON-PFT, controlado con placebo, con doble ciego y aleatorizado, que contó con 7.736 mujeres de edades comprendidas entre los 65 y los 89 años no se observaron diferencias significativas en la incidencia general de acontecimientos adversos graves en comparación con el placebo y la mayoría de los acontecimientos adversos fueron entre leves y moderados. Se ha asociado a ácido zoledrónico con los siguientes síntomas posteriores a la dosis: fiebre (el 18,1%), mialgia (el 9,4%), síntomas pseudogripales (el 7,8%), artralgia (el 6,8%) y cefalea (el 6,5%), la mayoría de los cuales aparecieron durante los 3 días posteriores a la administración del fármaco. La mayoría de esos 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 administración de paracetamol o ibuprofeno permiten reducir la incidencia de los síntomas posteriores a la dosis que aparecen durante los 3 días que siguen a la administración del ácido zoledrónico.

A continuación se muestran las reacciones adversas muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), infrecuentes (>1/1.000, <1/100) y raras (>1/1.000, <1/10.000) que el investigador sospecha asociadas a ácido zoledrónico 5 mg/100 ml en su evaluación. Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan los efectos indeseables en orden decreciente de gravedad. Reacciones adversas que se sospecha asociadas al fármaco (al menos en un 1%) en la osteoporosis posmenopáusica en el estudio HORIZON-PFT: trastornos del sistema nervioso: frecuentes: cefalea, mareo. Infrecuentes: letargia**, parénesia, somnolencia, temblor, síncope, disgeusia. Trastornos oculares: infrecuentes: conjuntivitis, dolor ocular, uveítis. Raros: epiescleritis, iritis. Trastornos del oído y del laberinto: infrecuentes: vértigo. Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: frecuentes: disnea*. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea. Infrecuentes: dispepsia**, dolor abdominal, sequedad de

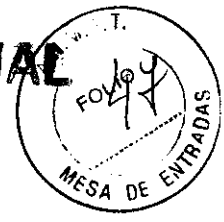
Verónica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

boca, esofagitis. Trastornos cutáneos y subcutáneos: infrecuentes: exantema. Trastornos osteomusculares: frecuentes: mialgia, artralgia, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en las extremidades. Infrecuentes: hinchazón 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, rigideces*. Infrecuentes: anorexia, edema periférico, sed. # La incidencia se basa en la evaluación de causalidad por parte del investigador e incluye los acontecimientos con una frecuencia superior a la del placebo. En comparación con el ensayo HORIZON-PFT en mujeres posmenopáusicas, las desviaciones fundamentales en los acontecimientos adversos en los ensayos clínicos de la enfermedad ósea de Paget se resumen como sigue: * Frecuentes sólo en la enfermedad ósea de Paget. ** Frecuentes en la enfermedad ósea de Paget. *** Muy frecuentes en la enfermedad ósea de Paget.

Efectos de clase: disfunción renal: el tratamiento con bifosfonatos intravenosos -entre ellos el ácido zoledrónico- se ha asociado con la aparición de una disfunción renal, manifestada por un deterioro de la función renal (esto es, un aumento de la creatinina plasmática) y, en raros casos, con una 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. En el ensayo HORIZON-PFT fueron excluidas las pacientes con una depuración basal de creatinina <30ml/min, prueba con tira reactiva en orina = proteína 2+ o aumento en la creatinina sérica >0,5mg/dl durante las visitas de selección. En este estudio, el cambio en la depuración de la creatinina (determinado anualmente antes de la administración) y la incidencia de insuficiencia renal y daño renal fueron comparables entre los grupos tratados con ácido zoledrónico 5 mg/100 ml y los que recibieron placebo a lo largo de 3 años. Se observó un aumento transitorio de la creatinina plasmática durante los 10 días que siguieron a la administración en el 1,8% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico 5 mg/100 ml frente a un 0,8% de los que recibieron con placebo. Fibrilación auricular: en el estudio de 3 años de duración del que participaron mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de osteoporosis (HORIZON PFT), la incidencia general de fibrilación auricular fue baja: se reportaron, como eventos adversos serios, en el 2,5% de las pacientes (96 de 3.862) en el grupo de ácido zoledrónico 5 mg/100 ml versus el 1,9% de las pacientes (75 de 3.852) del grupo placebo. Como eventos adversos se reportaron en el grupo de tratamiento con ácido zoledrónico 5 mg/100 ml el 1,3% de las pacientes (50 de 3.862) en comparación con el 0,4% (17 de 3.852) en el grupo placebo. Esta incidencia no ha sido observada en otros estudios clínicos con ácido zoledrónico realizados fuera del programa Horizon. Resultados de laboratorio: en el ensayo HORIZON-PFT, aproximadamente el 2% de los pacientes presentaron notables disminuciones de las concentraciones plasmáticas de calcio.

Forma
de
uso
M.A. 11/10

Verónica Grimoldi
Mesa de Entradas
22.005.675



(menos de 1,87mmol/l) tras la administración de ácido zoledrónico 5 mg/100 ml. No se observaron casos de hipocalcemia sintomática. En los ensayos de la enfermedad ósea de Paget se observó una hipocalcemia sintomática en aproximadamente el 1% de los pacientes, que remitió en todos los casos. Reacciones locales: tras la administración de ácido zoledrónico se comunicaron reacciones locales en el sitio de la infusión (un 0,7%), tales como enrojecimiento, hinchazón o dolor y en el 0,5% de los pacientes que recibieron el placebo. Osteonecrosis de la mandíbula: se han notificado casos de osteonecrosis (principalmente de la mandíbula) de forma predominante en pacientes cancerosos tratados con bifosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico (infrecuente). Muchos de estos pacientes presentaban signos de infección local, incluso con osteomielitis, y la mayoría de las comunicaciones se refieren a pacientes cancerosos en quienes se ha procedido a extracciones dentales o a otro tipo de intervenciones quirúrgicas odontológicas. La osteonecrosis de la mandíbula posee otros muchos factores de riesgo bien documentados, incluido el diagnóstico de cáncer, los tratamientos simultáneos (por ejemplo, la quimioterapia, la radioterapia, los corticoesteroides) y las enfermedades acompañantes (por ejemplo, anemia, coagulopatías, infección, enfermedad oral preexistente). A pesar de que el vínculo causal no se ha podido determinar, es prudente evitar la cirugía odontológica, ya que el restablecimiento podría prolongarse (ver Advertencias). En el ensayo HORIZON-PFT, que contó con 7.736 pacientes, se ha comunicado la aparición de una ONM en un paciente tratado con ácido zoledrónico 5 mg/100 ml y en 2 pacientes tratadas con placebo. Los 3 casos remitieron. Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera: en el ensayo HORIZON-RFT, la mayoría de los acontecimientos adversos fueron leves o moderados y no fue necesario interrumpir el tratamiento. La incidencia de acontecimientos adversos graves fue del 38 % en el grupo de ácido zoledrónico 5 mg/100 ml y del 41% en el grupo del placebo.

Luego se enumeran las reacciones adversas presuntamente asociadas a ácido zoledrónico en varones y mujeres con fractura de cadera en el estudio Horizon-RFT (a juicio del investigador): Evaluación de causalidad realizada por el investigador, comprende aquellos acontecimientos que sucedieron con mayor frecuencia que con el placebo.

Se clasifica los eventos según la siguiente convención: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), infrecuentes (>1/1.000, <1/100), raras(>1/10.000, <1/1.000).

Trastornos psiquiátricos: Infrecuentes: insomnio.

Trastornos del SNC: Infrecuente: cefalea.

Trastornos respiratorios: Infrecuente: disnea.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Náuseas; Infrecuentes. Vómitos, diarrea, xerostomía, dolor dental.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Infrecuentes: Hiperhidrosis, prurito, extantema.

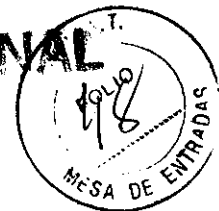
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo: frecuentes: mialgia, dolor óseo, artralgia.

Infrecuentes: dolor de espalda, hinchazón articular, dolor osteomuscular.

Veronica Grimoldi
 Apoderada
 DNI 22.695.675

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
SIMPLA Acido Zoledrónico 5 mg / 100 ml, solución inyectable
Proyecto de Prospecto

4271
Laboratorio
ELEA



Trastornos generales y afecciones del sitio de administración: Frecuentes: fiebre, escalofríos, astenia. Infrecuentes: fatiga, dolor, malestar general, síntomas pseudogripales, edema periférico.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia clínica con sobredosis aguda de la solución de ácido zoledrónico es limitada. Los pacientes que recibieron 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: Tel.: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-3330160

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

CONSERVACIÓN

Conservar entre 15° C y 30° C en su envase original. Una vez abierto deberá administrarse inmediatamente.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 100 ml que contiene 5 mg de Ácido Zoledrónico Anhidro.

Esp. Med. aut. por el Ministerio de Salud

Certificado N° 55.124

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

Director Técnico: Isaac J. Nisenbaum, Farmacéutico.

Elaborado en Gral. Gregorio Araoz de Lamadrid 1383/85, CABA.

Última revisión: Octubre/09

53944-00 1-pm-m

VERONICA GRIMOLDI
DNI 22.695.675

Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico

Veronica Grimoldi
Aptoderada
DNI 22.695.675