



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

**DISPOSICIÓN N° 3880**

BUENOS AIRES, 20 MAY 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007627-14-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma FRESENIUS KABI S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de



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

**DISPOSICIÓN N° 3880**

Gestión de Información Técnica.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro 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 transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1886/14.

Por ello;

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

DISPONE:



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

**DISPOSICIÓN N° 3880**

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ACIDO ZOLEDRONICO FRESENIUS KABI y nombre/s genérico/s ACIDO ZOLEDRONICO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., FRESENIUS KABI S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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



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

**DISPOSICIÓN N°**

**3880**

correspondiente.

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

ARTICULO 7º- Regístrese. 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 a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.

Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-007627-14-1

DISPOSICIÓN N°:

**3880**

**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
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 INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

**3880**

Nombre comercial: ACIDO ZOLEDRONICO FRESENIUS KABI

Nombre/s genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO

País de origen de elaboración: AUSTRIA

País de procedencia: AUSTRIA Y ALEMANIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto  
150/92: AUSTRIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FRESENIUS KABI  
AUSTRIA GMBH.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: HAFNERSTRASSE 36, GRAZ,  
AUSTRIA. CP 8055.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: J. RUIZ ALARCON 2070  
DON TORCUATO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES Y PANANA 2121, MARTINEZ,  
PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA PERFUSION.

Nombre Comercial: ACIDO ZOLEDRONICO FRESENIUS KABI.



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

3880

Clasificación ATC: M05BA08.

Indicación/es autorizada/s: PREVENCIÓN DE EVENTOS RELACIONADOS CON EL ESQUELETO (FRACTURAS PATOLÓGICAS, COMPRESIÓN MEDULAR, RADIOTERAPIA O CIRUGIA O SEA, O HIPERCALCEMIA INDUCIDA POR TUMOR) EN PACIENTES ADULTOS CON NEOPLASIAS AVANZADAS CON AFECTACION OSEA. TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON HIPERCALCEMIA INDUCIDA POR TUMOR.

Concentración/es: 0.85 mg/ml DE ACIDO ZOLEDRONICO MONOHIDRATO (EQUIVALENTE A 0.8 mg DE ÁCIDO ZOLEDRONICO ANHIDRO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO MONOHIDRATO 0.85 mg/ml (EQUIVALENTE A 0.8 mg DE ÁCIDO ZOLEDRONICO ANHIDRO).

Excipientes: CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO 4.8 mg, MANITOL 44 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: PARENTERAL (INFUSION IV).

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE POLIPROPILENO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 4 Y 10 AMPOLLAS CON 5 ml DE SOLUCIÓN.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 4 Y 10 AMPOLLAS CON 5 ml DE SOLUCIÓN.

Período de vida Útil: 30 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.



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

Condición de Venta: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **3880**

**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
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: 3880

**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



20 MAY 2015 3880



**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**PARA EL MÉDICO**

**Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi 4 mg/ 5 ml**  
**Ácido Zoledrónico**

Solución concentrada para perfusión  
Industria austriaca  
Venta bajo receta archivada

**FÓRMULA**

Cada ml de solución concentrada para perfusión Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi 4 mg/ 5 ml contiene:  
0,85 mg de ácido zoledrónico monohidrato (equivalente a 0,8 mg de ácido zoledrónico anhidro). Excipientes: Manitol, Citrato de sodio dihidratado, Agua para Inyectables

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

El ácido zoledrónico es un inhibidor de la resorción osteoclastica.  
Clasificación farmacoterapéutica: Fármaco para el tratamiento de enfermedades óseas, bifosfonatos.  
Código ATC: M05BA08.

**INDICACIONES**

- Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, radioterapia o cirugía ósea, o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea.
- Tratamiento de pacientes adultos con hipercalcemia inducida por tumor (HIT).

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**- ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

El ácido zoledrónico pertenece a la clase de bifosfonatos y actúa principalmente en huesos. Es un inhibidor de la resorción osteoclastica.

La acción ósea selectiva de los bifosfonatos se basa en su gran afinidad por el hueso mineralizado, pero el mecanismo molecular preciso que da lugar a la inhibición de la actividad osteoclastica aún no está claro. En estudios a largo plazo en animales, el ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea sin perjudicar la formación, mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso.

Además de ser un potente inhibidor de la resorción ósea, el ácido zoledrónico también posee varias propiedades antitumorales que pueden 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 osteoclastica, lo que altera el microentorno de la médula ósea, haciéndolo menos favorable al crecimiento de la célula tumoral, actividad antiangiogénica y actividad analgésica.
- *In vitro*: Inhibición de la proliferación osteoblástica, actividad citostática directa y pro-apoptótica sobre las células tumorales, efecto citostático sinérgico con otros fármacos anticancerígenos, actividad anti-adhesiva/invasiva.

MARIA PAULA BEZZI  
Apoderada Legal  
Fresenius Kabi S.A.

Fam. ROSANA GIANGRIEGO  
M.N. 11620  
DIRECTORA TÉCNICA  
FRESENIUS KABI S.A.



Resultados de ensayos clínicos en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea

El ácido zoledrónico fue comparado en ensayos clínicos contra placebo en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea y se observó: una reducción en el riesgo de desarrollar eventos esqueléticos relacionados, un menor incremento del dolor y una menor cantidad de pacientes con fracturas patológicas en los pacientes que recibieron ácido zoledrónico.

Ensayos clínicos en el tratamiento de la HIT

Los ensayos clínicos en hipercalcemia inducida por tumor (HIT) demostraron que el ácido zoledrónico se caracteriza por disminuir el calcio sérico y la excreción urinaria de calcio. Se comparó ácido zoledrónico contra pamidronato y se observó normocalcemia en menor tiempo.

**- FARMACOCINÉTICA**

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

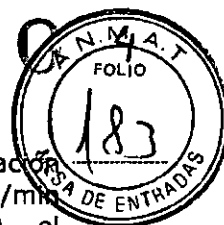
Después de iniciar la perfusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas de ácido zoledrónico aumentaron rápidamente, alcanzando su pico al final del periodo de perfusión, seguido de un rápido descenso hasta < 10% del pico después de 4 horas y < 1% del pico después de 24 horas, con un periodo subsiguiente prolongado de concentraciones muy bajas que no superan el 0,1% del pico previo a la segunda perfusión de ácido zoledrónico el día 28.

El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina por un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con semividas de  $t_{1/2\alpha}$  0,24 y  $t_{1/2\beta}$  1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una semivida de eliminación terminal de  $t_{1/2\gamma}$  146 horas. No se observó acumulación de ácido zoledrónico 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. El aclaramiento corporal total es  $5,04 \pm 2,5$  l/h, independiente de la dosis, y no está afectado por el sexo, edad, raza ni peso corporal. Incrementando el tiempo de perfusión de 5 a 15 minutos se produjo un descenso del 30% en la concentración de ácido zoledrónico al final de la perfusión, sin afectar al área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo. Un tiempo de infusión 20 minutos proporciona concentraciones plasmáticas máximas aceptables sin aumentar el riesgo de toxicidad renal.

La variabilidad entre pacientes de los parámetros farmacocinéticos para el ácido zoledrónico fue elevada, tal como se ha visto con otros bisfosfonatos.

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 humanas del citocromo P450 *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.

El aclaramiento renal del ácido zoledrónico tuvo correlación positiva significativa con el aclaramiento de creatinina, representando el aclaramiento renal el  $75 \pm 33\%$  del aclaramiento de creatinina con una media de  $84 \pm 29$  ml/min (rango de 22 a



143 ml/min) en los 64 pacientes con cáncer estudiados. El análisis de la población mostró que para un paciente con un aclaramiento de creatinina de 20 ml/min (insuficiencia renal grave), o 50 ml/min (insuficiencia renal moderada), el correspondiente aclaramiento esperado de ácido zoledrónico sería de 37% ó 72% respectivamente, del de un paciente con un aclaramiento de creatinina de 84 ml/min. Sólo se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

El ácido zoledrónico carece de 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.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes pediátricos*

Datos farmacocinéticos limitados en niños con osteogénesis imperfecta grave sugieren que la farmacocinética de ácido zoledrónico en niños de 3 a 17 años es similar a la de los adultos a niveles de dosis mg/kg similares. Parece que la edad, el peso, el género y el aclaramiento de creatinina no tienen ningún efecto sobre la exposición sistémica a ácido zoledrónico.

### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**

#### **Posología**

##### Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea.

##### *Adultos y personas de edad avanzada*

La dosis recomendada de ácido zoledrónico en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea es de 4 mg cada 3 ó 4 semanas.

También se deberá administrar diariamente a los pacientes un suplemento oral de calcio de 500 mg y 400 UI de vitamina D.

La decisión de tratar a pacientes con metástasis óseas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto debe tener en cuenta que el inicio del efecto del tratamiento aparece a los 2-3 meses.

#### Tratamiento de la HIT

##### *Adultos y personas de edad avanzada*

La dosis recomendada de ácido zoledrónico en hipercalcemia (concentración corregida de calcio sérico respecto a la albúmina  $\geq 12,0$  mg/dl ó 3,0 mmol/l) es una dosis única de 4 mg.

##### *Insuficiencia renal*

##### **HIT:**

En los pacientes con HIT e insuficiencia renal grave, se considerará el tratamiento con Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi solo después de la evaluación de los riesgos y los beneficios del mismo. En los ensayos clínicos, se excluyeron a los pacientes con valores de creatinina sérica > 400  $\mu$ mol/l ó > 4,5 mg/dl. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con valores de creatinina sérica < 400  $\mu$ mol/l ó < 4,5 mg/dl.



**Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea:**

Cuando se inicia el tratamiento con Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi en pacientes con mieloma múltiple o con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se deberán determinar los valores de creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina (CLcr). El CLcr se calcula a partir de los niveles de creatinina sérica utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault. No se recomienda la administración de Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida para esta población como CLcr < 30 ml/min, antes del inicio del tratamiento. En los ensayos clínicos con ácido zoledrónico, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 265 µmol/l ó > 3,0 mg/dl.

En pacientes con metástasis óseas que presentan insuficiencia renal de leve a moderada, definida para esta población como CLcr 30-60 ml/min, antes del inicio de tratamiento se recomiendan las siguientes dosis de Ácido Zoledrónico Kabi:

Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	Dosis recomendada de Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi *
> 60	4,0 mg de ácido zoledrónico
50-60	3,5 mg* de ácido zoledrónico
40-49	3,3 mg* de ácido zoledrónico
30-39	3,0 mg* de ácido zoledrónico

\*Las dosis se han calculado asumiendo un ABC teórico de 0,66 (mg\*hr/l) (CLcr=75 ml/min). Se espera que las dosis reducidas en los pacientes con insuficiencia renal alcancen la misma ABC que la observada en pacientes con aclaramiento de creatinina de 75 ml/min.

Una vez iniciado el tratamiento deberá medirse la creatinina sérica antes de cada dosis de ácido zoledrónico y el tratamiento deberá interrumpirse si se ha deteriorado la función renal. En los ensayos clínicos, el deterioro de la función renal se definió de la siguiente manera:

- Para pacientes con creatinina sérica basal normal (< 1,4 mg/dl ó < 124 µmol/l), un aumento de 0,5 mg/dl ó 44 µmol/l;
- Para pacientes con creatinina sérica basal anormal (> 1,4 mg/dl ó > 124 µmol/l), un aumento de 1,0 mg/dl ó 88 µmol/l.

En los ensayos clínicos, el tratamiento con ácido zoledrónico se reanudó únicamente cuando el nivel de creatinina volvió a hallarse dentro del 10% del valor basal. El tratamiento con Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi deberá reanudarse a la misma dosis administrada antes de la interrupción del tratamiento.

**Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia del ácido zoledrónico en niños de 1 año a 17 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

**Modo de administración**

Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi solo debe ser prescrito y administrado por profesionales de la salud con experiencia en la administración de bifosfonatos intravenosos.

Se administrará por vía intravenosa como una perfusión intravenosa única durante, como mínimo, 20 minutos.

La solución concentrada para perfusión de Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi 4 mg/ 5 ml deberá ser diluida en 100 ml de cloruro sódico al 0,9% o solución de glucosa al 5% antes de la perfusión.

3880



En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomienda reducir la dosis de Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi.

**Instrucciones para preparar dosis reducidas de Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi**

Retirar un volumen apropiado de la solución concentrada, como se indica a continuación:

- 4,4 ml para una dosis de 3,5 mg
- 4,1 ml para una dosis de 3,3 mg
- 3,8 ml para una dosis de 3,0 mg.

La cantidad de solución concentrada retirada debe diluirse posteriormente en 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9% o en solución de glucosa al 5%. La dosis debe administrarse como perfusión intravenosa única durante 20 minutos como mínimo.

**Precauciones de administración**

El ácido zoledrónico no deberá mezclarse con otras soluciones para perfusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como el Ringer lactato, y se deberá administrar como solución intravenosa única en una vía de perfusión separada.

Los pacientes se deberán mantener bien hidratados antes y después de la administración de ácido zoledrónico.

Una vez preparada la solución diluida es preferible usarla inmediatamente, de lo contrario su conservación antes de su uso quedará bajo la responsabilidad del profesional de la salud. El producto debe conservarse en heladera (2-8°C) por no más de 24 horas. La solución conservada en heladera deberá alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

Cualquier resto de solución no utilizada debe ser desechada, es para un solo uso.

Los medicamentos a ser administrados por vía parenteral deben ser inspeccionados visualmente para detectar posibles partículas en suspensión y/o decoloración, antes de ser administrados. Si se observa la presencia de partículas en suspensión no deben ser administrados.

Estabilidad después de la dilución:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a temperatura entre 2° C y 8° C. Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento durante su uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar en condiciones normales las 24 horas a 2°C - 8°C.

**CONTRAINDICACIONES**


- Hipersensibilidad al principio activo, a otros bifosfonatos o a alguno de los excipientes
- Embarazo y lactancia

**ADVERTENCIAS**

Los pacientes deben ser evaluados antes de la administración de Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi para asegurar que están adecuadamente hidratados.

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

Los parámetros metabólicos estándar relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio, deben ser cuidadosamente monitorizados después de iniciar el tratamiento con ácido zoledrónico. Puede ser necesario un suplemento terapéutico de corta duración si se produce hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia.

  
MARIA PAULA BEZZI  
Apoderada Legal  
Fresenius Kabi S.A.

  
Farm. ROSANA GIANGRIEGO  
M.N. 41620  
DIRECTORA TÉCNICA  
FRESENIUS KABI S.A.

3880



Los pacientes con hipercalcemia no tratada, presentan generalmente algún grado de alteración de la función renal, por lo tanto, deberá considerarse la monitorización cuidadosa de la función renal.

Existen otros productos que contienen ácido zoledrónico como principio activo, indicados para tratar la osteoporosis y para el tratamiento de la enfermedad de Paget en los huesos. Los pacientes que están siendo tratados con Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi no deben recibir tratamiento con otros medicamentos que contengan ácido zoledrónico, ni con ningún otro bifosfonato de forma concomitante, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos agentes.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

### **Insuficiencia renal**

Deberá evaluarse apropiadamente a los pacientes con HIT y evidencia de deterioro de la función renal, teniendo en consideración si el beneficio potencial del tratamiento con ácido zoledrónico supera el posible riesgo.

La decisión de tratar a pacientes con metástasis óseas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto deberá tener en consideración que el inicio del efecto del tratamiento se manifiesta después de 2-3 meses.

El ácido zoledrónico, utilizado como se indica en la sección posología, se ha asociado con reportes de disfunción renal. Los factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro de la función renal incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de ácido zoledrónico o de otros bifosfonatos y también el uso de medicamentos nefrotóxicos. El desarrollo de la lesión renal asociada con ácido zoledrónico está potencialmente relacionado con el pico de mayor concentración en plasma aumentando la concentración intracelular de ácido zoledrónico y el riesgo de daño celular. A pesar de que el riesgo se reduce con una dosis de 4 mg de ácido zoledrónico administrada durante 20 minutos, aún así puede deteriorarse la función renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal con progresión a insuficiencia renal y diálisis después de la administración de la dosis inicial o de una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico. En algunos pacientes con administración crónica de ácido zoledrónico a las dosis recomendadas para prevención de eventos relacionados con el esqueleto también se presentan aumentos de creatinina sérica, aunque con menor frecuencia.

Antes de cada dosis de ácido zoledrónico deberán valorarse los niveles de creatinina sérica de los pacientes. Al inicio del tratamiento de pacientes con metástasis ósea con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis más bajas de ácido zoledrónico. En pacientes que muestren evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, deberá suprimirse la administración de ácido zoledrónico. Solamente deberá reanudarse el tratamiento con ácido zoledrónico cuando la creatinina sérica haya regresado al 10% del valor basal. El tratamiento con ácido zoledrónico se debe reanudar con la misma dosis administrada antes de la interrupción del tratamiento.

En vista del impacto potencial del ácido zoledrónico sobre la función renal, la ausencia de datos clínicos de seguridad en pacientes con insuficiencia renal severa (definida en los ensayos clínicos como creatinina sérica basal  $\geq 400 \mu\text{mol/l}$  o  $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$  para pacientes con HIT y  $\geq 265 \mu\text{mol/l}$  o  $3,0 \text{ mg/dl}$  para pacientes con cáncer y metástasis óseas, respectivamente) y los limitados datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina basal  $< 30 \text{ ml/min}$ ), no se recomienda el uso de ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal severa.

### **Osteonecrosis de mandíbula**

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer, tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea,



como el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos descritos se han asociado con procesos dentales, tales como una extracción dental. Muchos mostraron signos de infección local, incluyendo osteomielitis.

Los siguientes factores de riesgo deben ser considerados al evaluar el riesgo de un individuo de desarrollar ONM:

- Potencia del bifosfonato (mayor riesgo con compuestos altamente potentes), vía de administración (mayor riesgo en administración parenteral) y dosis acumulativa.
- Cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, tabaquismo.
- Enfermedades dentales, mala higiene bucodental, enfermedad periodontal, procedimientos dentales invasivos y dentaduras mal ajustadas.

En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitante deberá considerarse un examen odontológico, acompañado de las medidas odontológicas preventivas que correspondan, antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos.

Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procedimientos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia con bifosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en pacientes que necesiten intervenciones dentales. La valoración clínica del médico, debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación riesgo/beneficio.

#### **Dolor musculoesquelético**

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular de tipo severo y ocasionalmente incapacitantes, en pacientes a los que se les administró ácido zoledrónico. Sin embargo, esos casos fueron poco frecuentes. El tiempo hasta la aparición de los síntomas varió desde un día hasta varios meses tras el inicio del tratamiento. La mayor parte de los pacientes mejoró al suspender el tratamiento. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al administrar otra vez ácido zoledrónico u otro bifosfonato.

#### **Fracturas atípicas del fémur**

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisiales del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde abajo del trocánter menor hasta por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada la relación riesgo/beneficio, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

#### **Hipocalcemia**

3880



Se han notificado casos de hipocalcemia en pacientes tratados con ácido zoledrónico. Las arritmias cardíacas y los eventos adversos neurológicos (incluyendo convulsiones, entumecimiento y tetania) se han informado secundarios a los casos de hipocalcemia severa. Se han notificado casos de hipocalcemia severa que requirieron hospitalización. En algunos casos, la hipocalcemia puede ser potencialmente mortal.

## PRECAUCIONES

### Interacciones con otras drogas

En ensayos clínicos, el ácido zoledrónico, se ha administrado simultáneamente con agentes anticancerosos, diuréticos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes. *In vitro*, el ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450, aunque no se han realizado estudios clínicos estrictos de interacciones.

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

En los pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de disfunción renal puede verse aumentado cuando se administre ácido zoledrónico en combinación con talidomida.

Se recomienda precaución cuando se administra ácido zoledrónico con medicamentos anti-angiogénicos, ya que se ha observado un aumento en la incidencia de osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados concomitantemente con estos medicamentos.

### Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

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

El ácido zoledrónico fue teratogénico en ratas a dosis subcutáneas  $>0,2$  mg/kg. Aunque no se observó teratogenicidad o fetotoxicidad en conejos, sí se observó toxicidad materna. Se observó distocia con la menor dosis testada en ratas (0,01 mg/kg de peso corporal).


Se estudió el ácido zoledrónico en ratas para evaluar los potenciales efectos adversos sobre la fertilidad de la generación parental y la F1. Esto provocó efectos farmacológicos exagerados que se consideraron relacionados con la inhibición del metabolismo cálcico óseo debida al producto, que dió lugar a hipocalcemia periparturienta, un efecto de clase de los bisfosfonatos, distocia y finalización temprana del estudio. Por lo tanto, estos resultados impiden determinar un efecto claro del ácido zoledrónico sobre la fertilidad en humanos.

### Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con ácido zoledrónico han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi no debe utilizarse durante el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia.

  
MARIA PAULA BEZZI  
Apoderada Legal  
Fresenius Kabi S.A.



3880



### **Empleo en pediatría**

No se ha establecido la seguridad y eficacia del ácido zoledrónico en niños de 1 año a 17 años.

### **Empleo en insuficiencia hepática**

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

### **Empleo en insuficiencia renal**

Deberá evaluarse apropiadamente a los pacientes con HIT y evidencia de deterioro de la función renal, teniendo en consideración si el beneficio potencial del tratamiento con ácido zoledrónico supera el posible riesgo.

La decisión de tratar a pacientes con metástasis óseas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto deberá tener en consideración que el inicio del efecto del tratamiento se manifiesta después de 2-3 meses.

No se recomienda el uso de ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal severa.

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

Las reacciones adversas como mareo y somnolencia pueden tener influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, por lo tanto, se debe tener precaución con el uso de Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi en la conducción y utilización de máquinas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

En los tres días posteriores a la administración del ácido zoledrónico, en las indicaciones aprobadas, se ha notificado de forma frecuente una reacción de fase aguda, con síntomas que incluyen dolor óseo, fiebre, fatiga, artralgia, mialgia y escalofríos; estos síntomas habitualmente se resuelven en pocos días.

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con ácido zoledrónico en las indicaciones aprobadas son: alteración de la función renal, osteonecrosis de la mandíbula, reacción de fase aguda, hipocalcemia, trastornos oculares, fibrilación auricular, anafilaxis. En la tabla 1 se muestran las frecuencias para cada uno de estas reacciones adversas.

### Lista tabulada de reacciones adversas

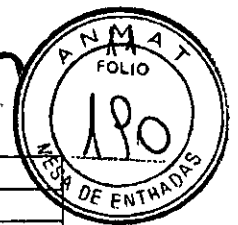
Las siguientes reacciones adversas, se han recopilado de los ensayos clínicos y de las notificaciones post-comercialización, principalmente tras el tratamiento crónico con 4 mg de ácido zoledrónico:

#### **Tabla 1**

Las reacciones adversas están agrupadas por frecuencias, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), muy raras ( $< 1/10,000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

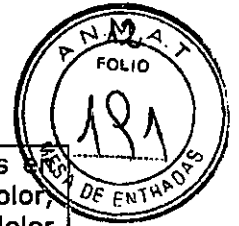
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes:	Anemia
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, leucopenia

388



	Raras:	Pancitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		
	Poco frecuentes:	Reacción de hipersensibilidad
	Raras:	Edema angioneurótico
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
	Poco frecuentes:	Ansiedad, alteraciones del sueño
	Raras:	Confusión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
	Frecuentes:	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes:	Mareo, parestesia, alteración del gusto, hipoestesia, hiperestesia, temblores, somnolencia.
	Muy raras:	Convulsiones, entumecimiento y tetania (secundario a la hipocalcemia)
<b>Trastornos oculares</b>		
	Frecuentes:	Conjuntivitis
	Poco frecuentes:	Visión borrosa, escleritis e inflamación orbital
	Muy raras:	Uveítis, episcleritis
<b>Trastornos cardiacos</b>		
	Poco frecuentes:	Hipertensión, hipotensión, fibrilación auricular, hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio
	Raras:	Bradycardia
	Muy raras:	Arritmia cardíaca (secundaria a hipocalcemia)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
	Poco frecuentes:	Disnea, tos, broncoconstricción
	Raras:	Enfermedad pulmonar intersticial
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
	Frecuentes:	Náuseas, vómitos, anorexia
	Poco frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal dispepsia, estomatitis, sequedad de boca.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
	Poco frecuentes:	Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
	Frecuentes:	Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado
	Poco frecuentes:	Calambres musculares, osteonecrosis de la mandíbula
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
	Frecuentes:	Alteración de la función renal
	Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria
<b>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</b>		
	Frecuentes:	Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y sofocos)

3880



	Poco frecuentes:	Astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección (Incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso, reacción anafiláctica /shock, urticaria
<b>Exploraciones complementarias</b>		
	Muy frecuentes:	Hipofosfatemia
	Frecuentes:	Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia
	Poco frecuentes:	Hipomagnesemia, hipopotasemia
	Raras:	Hiperpotasemia, hipernatremia

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Alteración de la función renal

El ácido zoledrónico, utilizado como se indica en la posología, se ha asociado con reportes de disfunción renal. En un análisis conjunto de los datos de seguridad procedentes de ensayos clínicos, la frecuencia de reacciones adversas relacionadas con disfunción renal que se sospechó que guardaban relación con el ácido zoledrónico fue la siguiente: mieloma múltiple (3,2%), cáncer de próstata (3,1%), cáncer de mama (4,3%), pulmón y otros tumores sólidos (3,2%).

Los factores que pueden potenciar el deterioro de la función renal son: deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de ácido zoledrónico u otros bisfosfonatos, así como el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o un tiempo de perfusión más corto del actualmente recomendado. Se han notificado casos de deterioro renal, progresión a insuficiencia renal y diálisis en pacientes después de la dosis inicial o de una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico.

##### Osteonecrosis de la mandíbula

Se han descrito casos de osteonecrosis (principalmente de las mandíbulas), predominantemente en pacientes de cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes presentaron signos de infección local, incluida osteomielitis, y la mayoría de los informes hacen referencia a pacientes de cáncer tras una extracción dentaria u otras cirugías dentales. La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo documentados, incluyendo cáncer diagnosticado, tratamientos concomitantes (p.ej. quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y situaciones comórbidas (p.ej. anemia, coagulopatías, infección, afección oral preexistente). Aunque no se ha determinado la relación de causalidad, se recomienda evitar cirugía odontológica ya que la recuperación puede ser larga.

##### Fibrilación auricular

En un ensayo clínico controlado, doble ciego, aleatorizado y de 3 años de duración que evaluó la eficacia y la seguridad de 5 mg de ácido zoledrónico administrados una vez al año frente a placebo en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (OPM), la incidencia global de fibrilación auricular en pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico y placebo fue de un 2,5% (96 de 3.862) y de un 1,9% (75 de 3.852), respectivamente. La proporción de reacciones adversas graves de fibrilación auricular fue de 1,3% (51 de 3.862) y 0,6% (22 de 3.852) en pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico y placebo, respectivamente. La diferencia observada en este ensayo no se ha observado en otros ensayos con ácido zoledrónico, incluyendo aquellos con 4 mg de ácido zoledrónico, administrado cada 3-4 semanas en pacientes oncológicos. Se desconoce el mecanismo causante

MARIA PAULA BEZZI  
Agoderada Legal  
Fresenius Kabi S.A.

3880



del aumento de la incidencia de fibrilación auricular en este ensayo clínico en particular.

#### Reacción de fase aguda

Esta reacción adversa al medicamento consiste en un grupo de síntomas que incluyen fiebre, mialgia, dolor de cabeza, dolor en las extremidades, náuseas, vómitos, diarrea y artralgia. El tiempo de inicio  $\leq 3$  días tras la perfusión de ácido zoledrónico, y la reacción también se describe con los términos de síntomas "similares a la gripe" o "posteriores a la administración".

#### Fracturas atípicas del fémur

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado con rara frecuencia: fracturas atípicas subtrocantericas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bifosfonatos).

#### Hipocalcemia

La hipocalcemia es un importante riesgo asociado con la administración de ácido zoledrónico en las indicaciones aprobadas. Con base en la revisión de los ensayos clínicos y los casos post-comercialización, hay pruebas suficientes para apoyar una asociación entre la terapia con ácido zoledrónico, los casos reportados de hipocalcemia, y el desarrollo secundario de arritmia cardíaca. Además, existe evidencia de una asociación entre la hipocalcemia y eventos neurológicos secundarios reportados en estos casos incluyendo convulsiones, entumecimiento y tetania.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

La experiencia clínica sobre la sobredosis aguda con ácido zoledrónico es limitada. Los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas deben someterse a una monitorización estrecha, dado que se ha observado alteración de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). Si se produce hipocalcemia, deben administrarse perfusiones de gluconato cálcico según criterio clínico.

**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**

### **PRESENTACIÓN**

Frasco ampolla de plástico con 5 ml x1, x4 y x10.

### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura menor de 30°C.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

Importado y comercializado por:

Fresenius kabi SA

Av. Cabildo 2677 Piso 10

Buenos Aires - Argentina

Dirección técnica: Giangriego, Rosana - Farmacéutica


Elaborado por:

3880



Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36  
8055 Graz - Austria

**Fecha de última revisión:**

  
MARIA PAULA BEZZI  
Apoderada Legal  
Fresenius Kabi S.A

  
Fam. ROSANA GIANFRIEGO  
M.N. 11620  
DIRECTORA TECNICA  
FRESENIUS KABI S.A.

3880



**Prospecto: Información para el usuario**

**Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi 4 mg/ 5 ml**  
**Ácido Zoledrónico**

Solución concentrada para perfusión

Industria austriaca  
Venta bajo receta archivada

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**Contenido del prospecto**

1. Qué es Ácido zoledrónico Fresenius Kabi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Ácido zoledrónico Fresenius Kabi
3. Cómo utilizar Ácido zoledrónico Fresenius Kabi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ácido zoledrónico Fresenius Kabi
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es Ácido zoledrónico Fresenius Kabi y para qué se utiliza**

El principio activo de Ácido zoledrónico Fresenius Kabi es el ácido zoledrónico, que pertenece a un grupo de sustancias denominadas bifosfonatos. El ácido zoledrónico actúa uniéndose a los huesos y reduciendo la velocidad de remodelamiento óseo. Se utiliza:

- Para prevenir las complicaciones óseas, como fracturas, en pacientes adultos con metástasis óseas (diseminación del cáncer desde el lugar primario hasta el hueso)
- Para reducir la cantidad de calcio en la sangre en pacientes adultos en que es demasiado alto debido a la presencia de un tumor. Los tumores pueden acelerar el remodelamiento óseo normal de manera que la liberación de calcio desde el hueso esté aumentada. Esta condición se conoce como hipercalcemia inducida por tumor (HIT).

**2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Ácido zoledrónico Fresenius Kabi**


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 Fresenius Kabi y controlará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares.

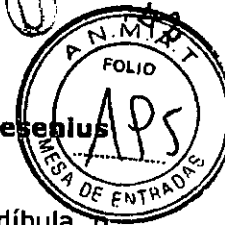
**No se le debe administrar Ácido zoledrónico Fresenius Kabi**

- si es alérgico (hipersensible) al ácido zoledrónico, a cualquier otro bisfosfonato (grupo de sustancias a las que pertenece Ácido zoledrónico Fresenius Kabi), o a cualquiera de los demás componentes de Ácido zoledrónico Fresenius Kabi (ver sección 6).
- si está embarazada o en periodo de lactancia.

  
MARIA PAULA BEZZI  
Apoderada Legal  
Fresenius Kabi S.A

  
Fam. ROSANA GIANFRIGO  
M.N. 11620  
DIRECTORA TECNICA  
FRESENIUS KABI S.A.

3880



**Consulte a su médico antes de empezar a usar Ácido zoledrónico Fresenius Kabi**

- si tiene o ha tenido un problema de riñón.
- si padece o ha padecido 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 Fresenius Kabi.

**Pacientes de 65 años y mayores**

Ácido zoledrónico Fresenius Kabi puede ser administrado a personas de 65 años y mayores. No existen evidencias que sugieran que son necesarias precauciones adicionales.

**Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de Ácido zoledrónico Fresenius Kabi en adolescentes y niños menores de 18 años.

**Uso de Ácido zoledrónico Fresenius Kabi con otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Es especialmente importante que informe a su médico si también está recibiendo:

- **Aminoglucósidos** (antibióticos utilizados para el tratamiento de infecciones graves), dado que la combinación de estos con bifosfonatos 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 contengan ácido zoledrónico** utilizados para tratar la osteoporosis y otras enfermedades no cancerosas del hueso, o cualquier otro bisfosfonato, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos medicamentos administrados junto con el ácido zoledrónico.
- Medicamentos **antiangiogénicos** (utilizados para tratar el cáncer), puesto que la combinación de estos medicamentos con ácido zoledrónico se ha asociado con un riesgo aumentado de osteonecrosis de mandíbula (ONM).

**Embarazo y lactancia**

No le deben administrar Ácido zoledrónico Fresenius Kabi si está embarazada. Informe a su médico si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

No le deben administrar Ácido zoledrónico Fresenius Kabi si está en periodo de lactancia.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

**Conducción y uso de máquinas**

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

**Contenido de sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

**3. Cómo se utiliza Ácido zoledrónico Fresenius Kabi**

3880



**Ácido zoledrónico Fresenius Kabi solo debe ser administrado por profesionales sanitarios experimentados en la administración de bifosfonatos intravenosos, es decir, administrados en la vena.**

Su médico le recomendará beber una cantidad suficiente 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 se administra de Ácido zoledrónico Fresenius Kabi**

- La dosis única administrada recomendada es de 4 mg.
- Si tiene problemas de riñón, su médico le administrará una dosis menor dependiendo de la gravedad de su problema renal.

**Con qué frecuencia se administra Ácido zoledrónico Fresenius Kabi**

- Si está siendo tratado para la prevención de complicaciones óseas debido a metástasis óseas, le administrarán una perfusión de Ácido zoledrónico Fresenius Kabi cada tres o cuatro semanas.
- Si está siendo tratado para reducir la cantidad de calcio en la sangre, normalmente solo le administrarán una perfusión de Ácido zoledrónico Fresenius Kabi.

**Cómo se administra Ácido zoledrónico Fresenius Kabi**

Ácido zoledrónico Fresenius Kabi se administra como un goteo (perfusión) en vena que debe durar como mínimo 20 minutos y se debe administrar como una solución intravenosa única en una vía de perfusión individual.

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

**Si le administran más Ácido zoledrónico Fresenius Kabi del que debería**

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 (p.ej. valores anormales de calcio, fósforo y magnesio) 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.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, enfermero o farmacéutico.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento 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 a menos de 1 de cada 10 pacientes)

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

**Poco frecuentes** (afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes)





- Dolor en la boca, dientes y/o mandíbula, hinchazón o llagas en 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 postmenopáusicas. 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, principalmente de la cara y la garganta.

**Muy raros** (afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

- Como consecuencia de los bajos valores de calcio: latido cardíaco irregular (arritmia cardíaca; secundaria a la hipocalcemia), convulsiones, entumecimiento y tetania (secundaria a la hipocalcemia)

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

**Muy frecuentes** (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Nivel bajo de fosfatos en la sangre.

**Frecuentes** (afectan a menos de 1 de cada 10 pacientes)

- Dolor de cabeza y síndrome similar a la gripe que consiste en fiebre, fatiga, debilidad, somnolencia, escalofríos y dolor en los huesos, articulaciones y/o músculos. En la mayoría de los casos no se requiere tratamiento específico y los síntomas desaparecen después de un corto periodo 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 a menos de 1 de cada 100 pacientes)

- Reacciones alérgicas (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.
- Mareos.
- 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.
- Somnolencia.
- 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 a menos de 1 de cada 1.000 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, cadera o ingle, ya que pueden ser síntomas precoces e indicativos de una posible fractura del fémur.

- Enfermedad pulmonar intersticial (inflamación del tejido que rodea los alvéolos pulmonares)

**Muy raros** (afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

- Desvanecimiento debido a una tensión arterial baja.
- Dolor intenso en los huesos, articulaciones y/o músculos, ocasionalmente incapacitante.
- Enrojecimiento doloroso del ojo y/o hinchazón.

#### **Reporte de los efectos adversos**

Si experimenta alguno de estos efectos adversos o si observa cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico de inmediato. Al informar los efectos adversos puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente 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"*

#### **5. Conservación de Ácido zoledrónico Fresenius Kabi**

Su médico, enfermero o farmacéutico sabe cómo conservar Ácido zoledrónico Fresenius Kabi adecuadamente.

#### **6. Contenido del envase e Información adicional**

##### **Composición de Ácido zoledrónico Fresenius Kabi**

- El principio activo de Ácido zoledrónico Fresenius Kabi es el ácido zoledrónico. Un vial contiene 4 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).
- Los demás componentes son: manitol, citrato de sodio dihidratado y agua para inyectables.

##### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Ácido zoledrónico Fresenius Kabi se suministra en forma de solución en un frasco ampolla de plástico transparente e incoloro.

El Ácido zoledrónico Fresenius Kabi se suministra en envases de 1, 4 ó 10 frascos ampolla.

#### **RECORDATORIO**

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

Importado y comercializado por:

Fresenius Kabi SA

Av. Cabildo 2677 Piso 10 - Buenos Aires - Argentina

Dirección técnica: Glangriego, Rosana - Farmacéutica

Elaborado por:

Fresenius Kabi Austria GmbH

Hafnerstraße 36

8055 Graz - Austria

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

3880



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi 4 mg/ 5 ml**  
**Ácido Zoledrónico**  
Solución concentrada para perfusión  
Industria austriaca  
Venta bajo receta archivada

Frasco ampolla de plástico con 5 ml x1

**FÓRMULA**

Cada ml contiene:

0,85 mg de ácido zoledrónico monohidrato (equivalente a 0,8 mg de ácido zoledrónico anhidro). Excipientes: Manitol, Citrato de sodio dihidratado, Agua para inyectables

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura menor de 30°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

Lote:

Vto:

Elaborado por:

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36  
8055 Graz - Austria

Importado y comercializado por:

Fresenius Kabi S.A.  
Av. Cabildo 2677 Piso 10  
Buenos Aires - Argentina  
Dirección técnica: Giangriego, Rosana - Farmacéutica

Nota:

Las siguientes presentaciones responden al mismo texto aquí descripto:

Frasco ampolla de plástico con 5 ml x4 y x10

  
MARIA PAULA BEZZI  
Apoderada Legal  
Fresenius Kabi S.A.

3880




PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

**Ácido Zoledrónico Fresenius Kabi 4 mg/ 5 ml**  
**Ácido Zoledrónico**  
Solución concentrada para perfusión  
Industria austriaca  
Venta bajo receta archivada

Conservar a temperatura menor de 30°C.

E.M.A.M.S. Certificado N°

Lote:  
Vto:

  
MARIA PAULA BEZZI  
Apoderada Legal  
Fresenius Kabi S.A.

  
Fam. ROSANA GIAMBRIEGO  
M.N. 11620  
DIRECTORA TECNICA  
FRESENIUS KABI S.A.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-007627-14-1

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **3880**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por LABORATORIOS FILAXIS S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ACIDO ZOLEDRONICO FRESENIUS KABI

Nombre/s genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO

País de origen de elaboración: AUSTRIA

País de procedencia: AUSTRIA Y ALEMANIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: AUSTRIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: HAFNERSTRASSE 36, GRAZ, AUSTRIA. CP 8055.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: J. RUIZ ALARCON 2070 DON TORCUATO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES Y PANANA 2121, MARTINEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.



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

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

Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA PERFUSION.

Nombre Comercial: ACIDO ZOLEDRONICO FRESENIUS KABI.

Clasificación ATC: M05BA08.

Indicación/es autorizada/s: PREVENCIÓN DE EVENTOS RELACIONADOS CON EL ESQUELETO (FRACTURAS PATOLÓGICAS, COMPRESIÓN MEDULAR, RADIOTERAPIA O CIRUGIA O SEA, O HIPERCALCÉMIA INDUCIDA POR TUMOR) EN PACIENTES ADULTOS CON NEOPLASIAS AVANZADAS CON AFECTACION OSEA. TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON HIPERCALCEMIA INDUCIDA POR TUMOR.

Concentración/es: 0.85 mg/ml DE ACIDO ZOLEDRONICO MONOHIDRATO (EQUIVALENTE A 0.8 mg DE ÁCIDO ZOLEDRONICO ANHIDRO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO MONOHIDRATO 0.85 mg/ml (EQUIVALENTE A 0.8 mg DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO ANHIDRO).

Excipientes: CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO 4.8 mg, MANITOL 44 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: PARENTERAL (INFUSION IV).

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE POLIPROPILENO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 4 Y 10 AMPOLLAS CON 5 ml DE



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

SOLUCIÓN.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 4 Y 10 AMPOLLAS  
CON 5 ml DE SOLUCIÓN.

Período de vida Útil: 30 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de Venta: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS FILAXIS S.A. el Certificado N°  
57685, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del  
mes de 20 MAY 2015 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a  
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **3880**

7

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.