



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 11426

BUENOS AIRES,
17 OCT. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010569-16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLENMARK GENERICS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ACIDO ZOLEDRONICO GLENMARK / ACIDO ZOLEDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA, ACIDO ZOLEDRONICO MONOHIDRATADO (equivalente a 4,00 mg de ácido zoledrónico anhidro) 4,264 mg, aprobada por Certificado N° 51.377.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un

MVA



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 11426

certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ACIDO ZOLEDRONICO GLENMARK / ACIDO ZOLEDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA, ACIDO ZOLEDRONICO MONOHIDRATADO (equivalente a 4,00 mg de ácido zoledrónico anhidro) 4,264 mg, aprobada por Certificado N° 51.377 y Disposición N° 1765/04, propiedad

1009



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

DISPOSICIÓN N° **E 11426**

de la firma GLENMARK GENERICS S.A., cuyos textos constan de fojas 82 a 90, para los rótulos, de fojas 126 a 197, para los prospectos y de fojas 92 a 124, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1765/04 los rótulos autorizados por las fojas 82 a 84, los prospectos autorizados por las fojas 126 a 149 y la información para el paciente autorizada por las fojas 92 a 102, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.377 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010569-16-2

DISPOSICIÓN N° **E 11426**



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **31426** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.377 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLENMARK GENERICS S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ACIDO ZOLEDRONICO GLENMARK / ACIDO ZOLEDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA, ACIDO ZOLEDRONICO MONOHIDRATADO (equivalente a 4,00 mg de ácido zoledrónico anhidro) 4,264 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1765/04.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011743-02-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5384/08 (rótulos y prospectos)	Rótulos de fs. 82 a 90, corresponde desglosar de fs. 82 a 84. Prospectos de fs. 126 a 197, corresponde desglosar de fs. 126 a 149.

100 2



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

		Información para el paciente de fs. 92 a 124, corresponde desglosar de fs. 92 a 102.-
--	--	---

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLENMARK GENERICS S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.377 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **17 OCT 2016** de mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-010569-16-2

DISPOSICIÓN N°

11426

Jfs

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

Man

PROYECTO DE ETIQUETA

ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK

ACIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg

Inyectable liofilizado

VIA IV

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA


Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T)

Certificado N° 51.377

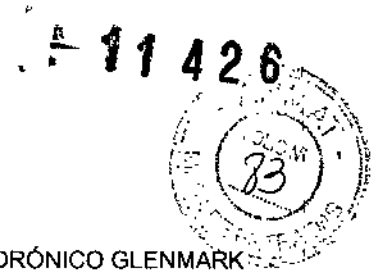
Glenmark Generics S.A.

- ◆ *Idem para las presentaciones elaboradas por Laboratorios IMA S.A.I.C e Instituto Biológico Contemporáneo S.A.*



Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Autorizada y Co-Directora Técnica

M.02



ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK

Inyectable liofilizado 4 mg

PROYECTO DE ETIQUETA

ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK
ACIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Disolvente Inyectable para infusión intravenosa

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA


CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

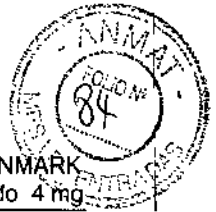
Cert. N° 51.377

Glenmark Generics S.A.

◆ Idem para los elaboradores alternativos: Laboratorios IMA SAIC, e Instituto Biológico Contemporáneo


Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apooderada y Co-Directora Técnica

MAA



PROYECTO DE ESTUCHE

ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK

ACIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg

Inyectable liofilizado

VIA IV

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

Contenido: 1 frasco ampolla y 1 ampolla

Composición:

Cada frasco ampolla contiene: Ácido Zoledrónico monohidrato (equivalente a 4,00 mg de Ácido Zoledrónico anhidro) 4,264 mg

Excipientes: Manitol y Citrato de Sodio.

Cada ampolla de disolvente contiene: Agua destilada esterilizada 5,0 mL

Posología: ver prospecto adjunto

Lote

Vencimiento

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T)
Certificado N° 51.377

Glenmark Generics S.A.
Calle 9 N° 593
Parque Industrial Pilar
(B1629MAX) Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina
T +54 0230-4529555
www.glenmarkpharma.com

Dirección técnica: Daniel Ziegler – Farmacéutico

♦ Idem para las presentaciones elaboradas por Laboratorios IMA S.A.I.C e Instituto Biológico Contemporáneo S.A.


Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

MOP



11428
- 11428 -
GLENMARK
SOLUCION
92
AGENCIA DE ENTIDADAS

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK
Inyectable liofilizado para infusión intravenosa 4 mg

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ACIDO ZOLEDRONICO GLENMARK

ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg

INYECTABLE LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

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.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK
3. Cómo se utiliza ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK y para qué se utiliza?

El principio activo de ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK es el ácido zoledrónico, que pertenece a un grupo de sustancias llamadas bifosfonatos. El ácido zoledrónico actúa uniéndose a los huesos y reduciendo la velocidad del remodelamiento óseo.

Se utiliza para:


Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

MGA

- **Prevenir las complicaciones óseas**, por ejemplo, fracturas, en pacientes adultos con metástasis óseas (diseminación del cáncer desde el lugar primario hasta el hueso)
- **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 usar ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK

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 GLENMARK y controlará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares.

No se le debe administrar ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK:

- si está en periodo de lactancia.
- si es alérgico al ácido zoledrónico, otro bifosfonato (grupo de sustancias a las que pertenece ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento .

Advertencias y Precauciones

Consulte a su médico antes de que se le administre ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK:

- si tiene o ha tenido un **problema de riñón**.
- si tiene o ha tenido **dolor, hinchazón o adormecimiento** de la mandíbula, o una sensación de pesadez en la mandíbula o se le mueve un diente. Su médico le puede recomendar que se someta a un examen dental antes de iniciar el tratamiento con ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK.
- si está recibiendo **tratamiento dental** o va a someterse a cirugía dental, informe a su dentista que está siendo tratado con ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK e informe a su médico sobre su tratamiento dental.


Karina Garcia
GLENMARK GENERICS S.
Apoderada y Co-Directora Téc.

102



11426



ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK
Inyectable liofilizado para infusión intravenosa 4 mg

Mientras esté siendo tratado con ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK, debe mantener una buena higiene bucal (incluyendo cepillado regular de los dientes) y someterse a chequeos dentales rutinarios.

Contacte con su médico y su dentista inmediatamente si experimenta cualquier problema con su boca o dientes, tales como, pérdida dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción, ya que estos pueden ser signos de una situación denominada osteonecrosis de la mandíbula.

Los pacientes que están recibiendo quimioterapia y/o radioterapia, que están tomando corticoesteroides, que están sometidos a cirugía dental, que no reciben un cuidado dental rutinario, que tienen enfermedad en las encías, que son fumadores o que recibieron un tratamiento previo con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir alteraciones de los huesos) pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula.

Se han descrito niveles reducidos de calcio en la sangre (hipocalcemia), que a veces se manifiestan con calambres musculares, piel seca y sensación de quemazón en pacientes que han recibido ácido zoledrónico.

Se ha descrito ritmo irregular del corazón (arritmia cardiaca), convulsiones, espasmos y contracciones musculares involuntarias (tetania) secundarios a hipocalcemia grave. En algunos casos, la hipocalcemia puede resultar potencialmente mortal. Si tiene alguna de las condiciones descritas, informe a su médico inmediatamente. Si sufre una hipocalcemia previa, esta se deberá corregir antes de recibir la primera dosis de ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK. Le proporcionarán suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

Pacientes de 65 años y mayores

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK se puede administrar a personas de 65 años y mayores. No existen evidencias que sugieran que son necesarias precauciones adicionales.

Niños y adolescentes


Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

MSA



11426



ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK
Inyectable liofilizado para infusión intravenosa 4 mg

No se recomienda el uso de ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK en adolescentes y niños menores de 18 años.

Uso de ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK con otros medicamentos

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

- Aminoglucósidos (medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones graves), calcitonina (un tipo de medicamento utilizado para el tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica y la hipercalcemia), diuréticos de asa (un tipo de medicamento para el tratamiento de la tensión arterial alta o edema) u otros medicamentos que disminuyen el calcio, dado que la combinación de éstos 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.
- Cualquier otro bifosfonato, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos medicamentos administrados junto a ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK.
- Medicamentos anti-angiogénicos (utilizados para tratar el cáncer), puesto que la combinación de estos medicamentos con ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK se ha asociado con un riesgo mayor de osteonecrosis de mandíbula (ONM).

Embarazo y lactancia

No le deben administrar ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK si está embarazada. Informe a su médico si está o piensa que puede estar embarazada.

No le deben administrar ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK si está en periodo de lactancia. Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento si está embarazada o durante el periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas


Karina
GLENMARK S SA
Apoderada y Co-gerente

MCA



11426



ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK
Inyectable liofilizado para infusión intravenosa 4 mg

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.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No debe tomar ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK durante el embarazo a menos que lo indique su médico. Las mujeres en edad fértil en tratamiento con ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK deben utilizar anticonceptivos eficaces. Póngase en contacto inmediatamente con su médico si se queda embarazada durante el tratamiento con ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

3. Cómo se utiliza ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK

- ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK sólo 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 de agua antes de cada tratamiento para ayudar a prevenir la deshidratación.
- Siga cuidadosamente todas las demás instrucciones dadas por su médico.

Qué cantidad de ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK se administra

La dosis usual única administrada es de 4 mg.

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

Con qué frecuencia se administra ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK

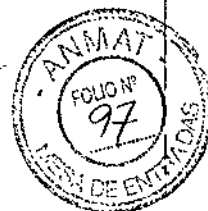
Si está siendo tratado para la prevención de complicaciones óseas debidas a metástasis óseas, le administrarán una infusión de ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK cada tres a cuatro semanas.

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

1409



11426



ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK
Inyectable liofilizado para infusión intravenosa 4 mg

Si está siendo tratado para reducir la cantidad de calcio en la sangre, normalmente sólo le administrarán una infusión de **ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK**.

Cómo se administra ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK se administra como un goteo (infusión) en vena que debe durar como mínimo 15 minutos y que debe administrarse como una solución intravenosa única en una vía de infusión distinta.

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

Si le administran más ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK del que debe

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

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 (pueden afectar hasta 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 la sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

100



11426



ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK
Inyectable liofilizado para infusión intravenosa 4 mg

- Dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o dificultad en la curación de las llagas dentro de la boca o de la mandíbula, secreción, 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 mientras está siendo tratado con ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK o después de finalizar el tratamiento.
- Se ha observado ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular) en pacientes tratados con ácido zoledrónico para osteoporosis postmenopáusica. Se desconoce actualmente si el ácido zoledrónico causa este ritmo cardíaco irregular pero debe informar a su médico si presenta estos síntomas después de haber recibido ácido zoledrónico.
- Reacción alérgica grave: dificultad para respirar, hinchazón sobretodo de la cara y la garganta.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- A consecuencia de niveles de calcio bajos: ritmo irregular del corazón (arritmia cardiaca; secundaria a hipocalcemia).

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

- Como consecuencia de los niveles de calcio bajos: convulsiones, adormecimiento y tetania (secundarias a hipocalcemia).

Consulte a su médico si usted tiene dolor de oído, el oído le supura o sufre una infección de oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.

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

Muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 pacientes):

- Bajo nivel de fosfatos en la sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):


Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

MCA



ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK
Inyectable liofilizado para infusión intravenosa 4 mg

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

- Reacciones de hipersensibilidad.
- Tensión arterial baja.
- Dolor en el pecho.
- Reacciones en la piel (enrojecimiento e hinchazón) en el lugar de la infusión, erupción, picor.
- Tensión arterial elevada, dificultad para respirar, mareo, ansiedad, trastornos del sueño, alteraciones del gusto, temblores, hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de la boca.
- 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.
- Aumento de peso.
- Aumento de la sudoración.
- Adormecimiento.
- Visión borrosa, 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Disminución del ritmo cardiaco.
- Confusión.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Karina Garcia'.

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica



11 426



ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK
Inyectable liofilizado para infusión intravenosa 4 mg

- Fracturas atípicas del fémur (hueso del muslo) que pueden ocurrir en raras ocasiones sobre todo en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Informe a su médico si nota dolor, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle, ya que pueden ser síntomas precoces e indicativos de una posible fractura del fémur.
- Enfermedad intersticial del pulmón (inflamación del tejido que rodea los sacos de aire de los pulmones).
- Síntomas parecidos a la gripe que incluyen artritis e hinchazón de las articulaciones.
- Enrojecimiento doloroso del ojo y/o hinchazón.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted 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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Hospital Pedro de Elizalde (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández (011) 4808-2655

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

MCA



E- 11 42 6



ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK
Inyectable liofilizado para infusión intravenosa 4 mg

5. Conservación de ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche.

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK inyectable liofilizado para infusión intravenosa 4 mg es estable, conservado en frascos-ampolla de vidrio, 36 meses a temperatura inferior a 30°C. Después de la dilución: la solución para infusión diluida se debe utilizar 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. La solución conservada en heladera debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK

El principio activo de ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK es el ácido zoledrónico. Cada estuche contiene un frasco ampolla con liofilizado conteniendo ácido zoledrónico monohidrato equivalente a 4 mg de ácido zoledrónico. Los demás componentes son: manitol y citrato de sodio y una ampolla con disolvente (agua para inyectable).

PRESENTACION

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK en envase conteniendo: 1 frasco ampolla con liofilizado y 1 ampolla con disolvente.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

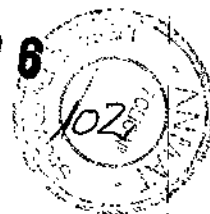
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO


Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

10/10



11426



ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK
Inyectable liofilizado para infusión intravenosa 4 mg

ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T)

Certificado N° 51.377

Última revisión: Julio 2016

Glenmark Generics S.A.

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

T +54 0230-4529555

Correo electrónico: infoargentina@glenmarkpharma.com

www.glenmarkpharma.com

Dirección técnica: Daniel Ziegler – Farmacéutico

Elaborado en: Estados Unidos No.5105, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires

Idem para los elaboradores alternativos: Laboratorios IMA SAIC, Instituto Biológico Contemporáneo SA

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

109

PROYECTO DE PROSPECTO

ACIDO ZOLEDRONICO GLENMARK

ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg

INYECTABLE LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

Ácido zoledrónico monohidratado (equivalente a 4,00 mg de ácido zoledrónico anhidro)

4,264 mg

Excipientes:

Manitol y citrato de sodio

Cada ampolla disolvente contiene:

Agua destilada esterilizada

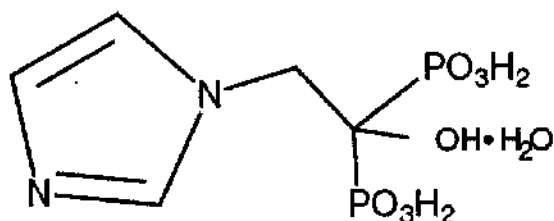
5,0 mL

ACCIÓN TERAPÉUTICA: inhibidor de la resorción osteoclástica.

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas, bifosfonatos

Clasificación ATC: M05BA08

Formula estructural y molecular:



$C_5H_{10}N_2O_7P_2 \cdot H_2O$

INDICACIONES

9

100



Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica



- Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, radiación 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).

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

El ácido zoledrónico pertenece a la clase de los bifosfonatos y actúa principalmente en el hueso. Es un inhibidor de la resorción ósea osteoclástica.

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 osteoclástica aún no está claro. En estudios de larga duración en animales, el ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea sin perjudicar la formación, mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso.

Además de ser un muy potente inhibidor de la resorción ósea, el ácido zoledrónico también posee varias propiedades antitumorales que pueden contribuir a su eficacia general en el tratamiento de la metástasis ósea. Se han demostrado las siguientes propiedades en ensayos preclínicos:

- *In vivo*: Inhibición de la resorción ósea osteoclástica, 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.

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

El primer estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo comparó 4 mg de ácido zoledrónico con placebo para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (ERE) en pacientes con cáncer de próstata. La administración de 4 mg de ácido zoledrónico disminuyó significativamente la proporción de pacientes que experimentaron al menos un evento


 Karina Garcia
 GLENMARK GENERICS SA
 Apoderada y Co-Directora Técnica

MOA

relacionado con el esqueleto (ERE), retrasó la mediana de tiempo hasta el primer ERE en más de 5 meses y redujo la incidencia anual de eventos por paciente – tasa de morbilidad esquelética. El análisis de eventos múltiples mostró una reducción del riesgo del 36% en el desarrollo de ERE en el grupo de 4 mg de ácido zoledrónico en comparación con placebo. Los pacientes que recibieron 4 mg de ácido zoledrónico registraron un menor incremento del dolor que los que recibieron placebo, alcanzando diferencias significativas en los meses 3, 9, 21 y 24. Un menor número de pacientes tratados con 4 mg de ácido zoledrónico sufrió fracturas patológicas. Los efectos del tratamiento fueron menos pronunciados en pacientes con lesiones blásticas. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 1.

En un segundo estudio, que incluía tumores sólidos diferentes del cáncer de mama y de próstata, 4 mg de ácido zoledrónico redujeron significativamente la proporción de pacientes con un ERE, retrasó la mediana de tiempo hasta el primer ERE en más de 2 meses y redujo la tasa de morbilidad esquelética.

El análisis de eventos múltiples mostró una reducción del riesgo del 30,7% en el desarrollo de ERE en el grupo de 4 mg de ácido zoledrónico en comparación con placebo. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 2.

Tabla 1. Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de próstata que recibían terapia hormonal)

	Algún ERE (+HIT)		Fracturas*		Radioterapia en hueso	
	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporción de pacientes con ERE (%)	38	49	17	25	26	33
p-valor	0,028		0,052		0,119	
Mediana de tiempo hasta ERE (días)	488	321	NA	NA	NA	640
p-valor	0,009		0,020		0,055	
Tasa de morbilidad esquelética	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-valor	0,005		0,023		0,060	
Reducción del riesgo de sufrir eventos múltiples ** (%)	36	-	NAp	NAp	NAp	NAp
p-valor	0,002		NAp		NAp	

* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales


 Karina Garcia
 GLENMARK GENERICS SA
 Apoderada y Co-Directora Técnica

1000



** Tiene en cuenta todos los eventos esqueléticos, el número total así como el tiempo hasta cada evento durante el ensayo
 NA No Alcanzado
 NAp No aplicable

Tabla 2. Resultados de eficacia (tumores sólidos distintos de cáncer de mama o próstata)

	Algún ERE (+HIT)		Fracturas*		Radioterapia en hueso	
	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proporción de pacientes con ERE (%)	39	48	16	22	29	34
p-valor	0,039		0,064		0,173	
Mediana de tiempo hasta ERE (días)	236	155	NA	NA	424	307
p-valor	0,009		0,020		0,079	
Tasa de morbilidad esquelética	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-valor	0,012		0,066		0,099	
Reducción del riesgo de sufrir eventos múltiples ** (%)	30,7	-	NAp	NAp	NAp	NAp
p-valor	0,003		NAp		NAp	

* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales

** Tiene en cuenta todos los eventos esqueléticos, el número total así como el tiempo hasta cada evento durante el ensayo
 NA No Alcanzado
 NAp No aplicable

En un tercer ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego, se comparó 4 mg de ácido zoledrónico con pamidronato 90 mg cada 3 o 4 semanas en pacientes con mieloma múltiple o cáncer de mama con al menos una lesión ósea. Los resultados demostraron que 4 mg de ácido zoledrónico mostraban una eficacia comparable a pamidronato 90 mg en la prevención de ERE. El análisis de eventos múltiples reveló una reducción significativa del riesgo del 16% en pacientes tratados con 4 mg de ácido zoledrónico en comparación con los pacientes que recibieron pamidronato. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de mama o mieloma múltiple)

	Algún ERE (+HIT)		Fracturas*		Radioterapia en hueso	
	Ácido zoledrónico 4 mg	Pam	Ácido zoledrónico 4 mg	Pam	Ácido zoledrónico 4 mg	Pam
N	561	555	561	555	561	555


 Karina Garcia
 GLENMARK GENERICS SA
 Apoderada y Co-Directora Técnica



Proporción de pacientes con ERE (%)	48	52	37	39	19	24
p-valor	0,198		0,653		0,037	
Mediana de tiempo hasta ERE (días)	376	356	NA	714	NA	NA
p-valor	0,151		0,672		0,026	
Tasa de morbilidad esquelética	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-valor	0,084		0,614		0,015	
Reducción del riesgo de sufrir eventos múltiples ** (%)	16	-	NAp	NAp	NAp	NAp
p-valor	0,030		NAp		NAp	

* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales

** Tiene en cuenta todos los eventos esqueléticos, el número total así como el tiempo hasta cada evento durante el ensayo

NA No Alcanzado

NAp No aplicable

Se estudiaron también 4 mg de ácido zoledrónico en un ensayo controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego en 228 pacientes con metástasis óseas documentadas a partir de cáncer de mama, para evaluar el efecto de 4 mg de ácido zoledrónico sobre la tasa de eventos relacionados con el esqueleto (ERE), calculada como el número total de eventos ERE (excluyendo hipercalcemia y ajustado para fractura previa), dividido por el periodo total de riesgo. Los pacientes recibieron 4 mg de ácido zoledrónico o placebo cada cuatro semanas durante un año. Los pacientes se distribuyeron a partes iguales entre los grupos tratados con ácido zoledrónico y con placebo.

La tasa de ERE (eventos/persona año) fue 0,628 para ácido zoledrónico y 1,096 para placebo. La proporción de pacientes con al menos un ERE (excluyendo hipercalcemia) fue de 29,8% en el grupo tratado con ácido zoledrónico frente a 49,6% en el grupo con placebo ($p=0,003$). La mediana de tiempo hasta el inicio del primer ERE no se alcanzó en el brazo de tratamiento con ácido zoledrónico al final del ensayo y fue significativamente prolongada comparado con placebo ($p=0,007$). En un análisis de evento múltiple 4 mg de ácido zoledrónico redujeron el riesgo de EREs en un 41% ($RR=0,59$, $p=0,019$) comparado con placebo.

En el grupo tratado con ácido zoledrónico, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de medida del dolor (utilizando el "Brief Pain Inventory", BPI) a las 4 semanas y en cada punto de tiempo posterior durante el estudio, en comparación a placebo. La puntuación en la escala de dolor obtenida con ácido zoledrónico fue consistentemente

Karina García
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica



inferior a la basal y la reducción de dolor se acompañó de una tendencia decreciente en las puntuaciones obtenidas en la escala de uso de analgésicos.

Resultados de los 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. En los estudios de Fase I de búsqueda de dosis en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor (HIT) de leve a moderada, las dosis efectivas ensayadas estuvieron en el rango de aproximadamente 1,2–2,5 mg.

Para valorar los efectos de 4 mg de ácido zoledrónico frente a 90 mg de pamidronato, se combinaron los resultados de dos ensayos multicéntricos principales en pacientes con HIT en un análisis previamente planificado. Hubo una normalización más rápida de las concentraciones corregidas de calcio sérico en el día 4 para 8 mg de ácido zoledrónico, y en el día 7 para 4 mg y 8 mg de ácido zoledrónico. Se observaron las proporciones de respuesta siguientes:

Tabla 4. Proporción de individuos con respuesta completa por día en estudios combinados de HIT

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

*p-valor comparado con pamidronato.

La mediana de tiempo hasta la normocalcemia fue de 4 días. La mediana de tiempo hasta la recaída (re-elevación de los valores de calcio sérico corregidos respecto a la albúmina $\geq 2,9$ mmol/l) fue de 30 a 40 días para los pacientes tratados con ácido zoledrónico frente a 17 días para los tratados con 90 mg de pamidronato (valores de p: 0,001 para 4 mg y 0,007 para 8 mg de ácido zoledrónico). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos dosis de ácido zoledrónico.

En los ensayos clínicos a 69 pacientes que recayeron o fueron refractarios al tratamiento inicial (ácido zoledrónico 4 mg, 8 mg o pamidronato 90 mg) se les repitió el tratamiento con 8 mg de ácido zoledrónico. La tasa de respuesta en estos pacientes fue de aproximadamente el 52%.

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

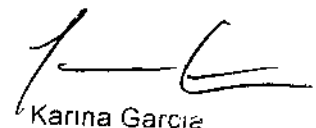
Dado que a estos pacientes se les repitió el tratamiento solo con la dosis de 8 mg, no se dispone de datos que permitan la comparación con la dosis de 4 mg de ácido zoledrónico. En los ensayos clínicos realizados en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor (HIT), el perfil de seguridad global de los tres grupos de tratamiento (4 mg y 8 mg de ácido zoledrónico y 90 mg de pamidronato) fue similar en cuanto a tipo y gravedad.

Población pediátrica

Resultados del ensayo clínico en el tratamiento de osteogénesis imperfecta grave en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad

Se compararon los efectos del ácido zoledrónico intravenoso en el tratamiento de pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con osteogénesis imperfecta grave (tipos I, III y IV) con los efectos de pamidronato intravenoso, en un ensayo abierto, internacional, multicéntrico, aleatorizado con 74 y 76 pacientes en cada grupo de tratamiento, respectivamente. El periodo de tratamiento del estudio fue de 12 meses precedidos por un periodo de *screening* de 4 a 9 semanas durante el cual se tomaron suplementos de vitamina D y calcio elemental durante al menos 2 semanas. En el programa clínico los pacientes de 1 a < 3 años recibieron 0,025 mg/kg de ácido zoledrónico (hasta una dosis única máxima de 0,35 mg) cada 3 meses y los pacientes de 3 a 17 años recibieron 0,05 mg/kg de ácido zoledrónico (hasta una dosis única máxima de 0,83 mg) cada 3 meses. Se llevó a cabo un ensayo de extensión para examinar la seguridad general y renal a largo plazo de la administración de ácido zoledrónico una vez al año o dos veces al año durante el periodo de tratamiento de la extensión de 12 meses en niños que habían completado un año de tratamiento con ácido zoledrónico o pamidronato en el estudio principal.

La variable principal del estudio fue el porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar desde el inicio hasta después de 12 meses de tratamiento. Los efectos del tratamiento sobre la DMO estimados fueron similares, pero el diseño del ensayo no fue suficientemente robusto para establecer la no inferioridad de eficacia para el ácido zoledrónico. En particular, no se observó una evidencia clara de eficacia sobre la incidencia de fracturas o de dolor. Se notificaron efectos adversos de fracturas de los huesos largos en las extremidades inferiores en aproximadamente un 24% (fémur) y 14% (tibia) de los pacientes con osteogénesis imperfecta grave tratados con ácido zoledrónico frente a un 12% y 5% de pacientes tratados con pamidronato, independientemente del tipo de enfermedad y de la causalidad pero la incidencia global de fracturas fue comparable para los pacientes tratados con ácido zoledrónico



Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

y con pamidronato: 43% (32/74) frente a 41% (31/76). La interpretación del riesgo de fractura se confunde con el hecho que las fracturas son acontecimientos frecuentes en pacientes con osteogénesis imperfecta grave, como parte del proceso de la enfermedad.

El tipo de reacciones adversas observadas en esta población fue similar a las observadas anteriormente en adultos con procesos malignos avanzados que afectan al hueso (ver REACCIONES ADVERSAS). Las reacciones adversas, agrupadas por frecuencia, se presentan en la Tabla 5. Se utiliza la siguiente clasificación convencional: Muy frecuente ($\geq 1/10$), Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy rara ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 5. Reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta¹

Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
Trastornos cardíacos	Frecuente	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Nasofaringitis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Vómitos, náuseas
	Frecuente	Dolor abdominal
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Dolor en las extremidades, artralgia, dolor musculo-esquelético
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Pirexia, fatiga
	Frecuente	Reacción de fase aguda, dolor
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Hipocalcemia
	Frecuente	Hipofosfatemia

¹ Las reacciones adversas que aparecieron con frecuencias $< 5\%$ se evaluaron médicamente y se demostró que estos casos eran consistentes con el perfil de seguridad bien establecido de ácido zoledrónico (ver REACCIONES ADVERSAS).

En pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta grave, el ácido zoledrónico parece que está asociado con riesgos más pronunciados de reacción de fase aguda, hipocalcemia y taquicardia no explicada, comparado con pamidronato, pero esta diferencia disminuyó tras las perfusiones posteriores.

Propiedades farmacocinéticas

Infusiones 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 siguientes, observándose que son independientes de la dosis.

Después de iniciar la infusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas de ácido zoledrónico aumentaron rápidamente, alcanzando el pico al final del periodo de infusión, seguido de un rápido descenso hasta $< 10\%$ del pico después de 4 horas y $< 1\%$ del pico



Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

1007



después de 24 horas, con un periodo subsiguiente prolongado de concentraciones muy bajas que no superan el 0,1% del pico antes de la segunda infusión 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 vida media de $t_{1/2\alpha}$ 0,24 y $t_{1/2\beta}$ 1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una vida media de eliminación terminal de $t_{1/2\gamma}$ 146 horas.

Después de dosis múltiples cada 28 días no hubo acumulación de ácido zoledrónico en plasma. El ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que la restante se une principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente volviendo a la circulación sistémica y se elimina por vía renal. El aclaramiento corporal total es $5,04 \pm 2,5$ l/h, independiente de la dosis, y no está afectado por el sexo, edad, raza ni peso corporal. Incrementando el tiempo de infusión de 5 a 15 minutos se produjo un descenso del 30% en la concentración de ácido zoledrónico al final de la infusión, sin afectar al área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo.

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

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 acusa 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 se correlacionó significativamente de forma positiva con el aclaramiento de creatinina, representando el aclaramiento renal el $75 \pm 33\%$ del aclaramiento de creatinina, que mostró una media de 84 ± 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 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).

MSA

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

En un estudio *in vitro* el ácido zoledrónico mostró una baja afinidad por los componentes celulares de la sangre humana, con una media de cociente de concentración en sangre y en plasma de 0,59 en un intervalo de concentración de 30 ng/mL a 5.000 ng/mL. La unión a proteínas plasmáticas es baja, con una fracción no unida que oscila desde el 60% a 2 ng/mL hasta el 77% a 2.000 ng/mL 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.

POSOLOGIA / DOSIFICACION

ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK sólo debe ser prescrito y administrado a los pacientes por profesionales sanitarios con experiencia en la administración de bifosfonatos intravenosos.

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

Adultos y pacientes de edad avanzada

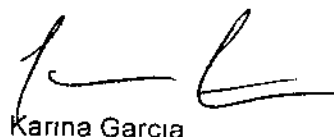
La dosis recomendada en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea es de 4 mg de ácido zoledrónico cada 3 ó 4 semanas.

Deberá administrarse a los pacientes diariamente 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 pacientes de edad avanzada



Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica



La dosis recomendada 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 de ácido zoledrónico.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

HIT: En los pacientes con HIT que también sufran insuficiencia renal grave el tratamiento con ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK deberá considerarse solamente tras la evaluación de los riesgos y los beneficios del tratamiento. En los ensayos clínicos, se excluyeron a los pacientes con creatinina sérica > 400 $\mu\text{mol/l}$ ó $> 4,5$ mg/dL. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica < 400 $\mu\text{mol/l}$ ó $< 4,5$ mg/dL (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea: Cuando se inicia el tratamiento con ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK en pacientes con mieloma múltiple o con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se deberá determinar la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina (CLcr). El CLcr se calcula a partir de la creatinina sérica utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault. No se recomienda ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK 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 $\mu\text{mol/l}$ o $> 3,0$ mg/dL.

En pacientes con metástasis óseas que presentaban insuficiencia renal de leve a moderada, definida para esta población como CLcr 30–60 ml/min, antes del inicio de tratamiento se recomienda la siguiente dosis de ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES):

Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	Dosis recomendada de ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK*
>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 AUC objetivo de 0,66 (mg·hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Se espera que en los pacientes con insuficiencia renal las dosis reducidas alcancen la misma AUC que la observada en los pacientes con aclaramiento de creatinina de 75 ml/min.

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

11426

Una vez iniciado el tratamiento deberá medirse la creatinina sérica antes de cada dosis de ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK y el tratamiento deberá interrumpirse si se ha deteriorado la función renal. En los ensayos clínicos, el deterioro renal se definió como se indica a continuación:

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

En los ensayos clínicos, el tratamiento con ácido zoledrónico se reanudó únicamente cuando el nivel de creatinina volvió a hallarse dentro de un 10% del valor basal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). El tratamiento con ácido zoledrónico 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. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Modo de administración

Uso por vía intravenosa.

Preparación de la solución: cada vial de ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK se reconstituye con 5 mL de agua estéril para inyección, en forma aséptica, agitar hasta disolución total.

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

Diluir en ambos casos la solución resultante con 100 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v ó solución de glucosa al 5% p/v.

No mezclar la solución reconstituida de ácido zoledrónico con soluciones que contengan calcio, como la solución Ringer.



Karina García
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

110A



11426



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

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

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

Debido al riesgo significativo de deterioro de la función renal, la dosis única de ácido zoledrónico no debe exceder los 4 mg y debe administrarse como una única infusión intravenosa, en no menos de 15 minutos.

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

Los pacientes se deben mantener bien hidratados antes y después de la administración de ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK

CONTRAINDICACIONES.

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros bifosfonatos, o a alguno de los excipientes.
- Lactancia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

100



General: Los pacientes deben ser evaluados antes de la administración de ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK para asegurar que están adecuadamente hidratados. Deberá evitarse la sobre-hidratación en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

Los parámetros metabólicos habituales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio, deben ser cuidadosamente vigilados después de iniciar la terapia con ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK. Puede ser necesario un tratamiento adicional a corto plazo si se produce hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia. 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.

Los pacientes que están siendo tratados con ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK no deberán recibir tratamiento ningún otro bifosfonato de forma concomitante, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos agentes.

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 ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK 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 es de 2-3 meses.

Ácido zoledrónico se ha asociado con descripciones 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 y otros bifosfonatos y también el uso de otros medicamentos nefrotóxicos. A pesar de que el riesgo se reduce con una dosis de 4 mg de ácido zoledrónico administrada durante 15 minutos, puede presentarse todavía deterioro de 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 ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK deberán valorarse los niveles de creatinina sérica de los pacientes. Al inicio del tratamiento de pacientes con metástasis óseas

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

1307

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 interrumpirse la administración de ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK. Solamente deberá reanudarse el tratamiento con ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK cuando la creatinina sérica vuelva a hallarse dentro de un 10% del valor basal. El tratamiento con ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK se debe reanudar a 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 grave (definida en los ensayos clínicos como creatinina sérica $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 4,5 \text{ mg/dL}$ para pacientes con HIT y $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0 \text{ mg/dL}$ para pacientes con cáncer y metástasis óseas, respectivamente) a nivel basal y los limitados datos de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal grave a nivel basal (aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$), no se recomienda el uso de ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK en pacientes con insuficiencia renal grave.

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

Osteonecrosis de mandíbula: Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) de forma poco frecuente en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con ácido zoledrónico.

Se debe retrasar el inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento en pacientes con lesiones abiertas en los tejidos blandos sin cicatrizar en la boca, excepto en situaciones que supongan una urgencia médica. Se recomienda un examen dental con odontología preventiva adecuada y una valoración riesgo-beneficio individual antes del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes.

Se deben considerar los siguientes factores de riesgo al evaluar el riesgo individual de desarrollar ONM:

- Potencia del bifosfonato (mayor riesgo para los compuestos más potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulada de bifosfonato.



Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica



- Cáncer, condiciones co-mórbidas (p.ej. anemia, coagulopatías, infección), paciente fumador.
- Tratamientos concomitantes: quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cabeza y cuello, corticoesteroides.
- Antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procedimientos dentales invasivos (ej., extracciones dentales) y dentaduras postizas mal ajustadas.

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, que se sometan a chequeos dentales rutinarios y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma bucal, tales como, movilidad dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción durante el tratamiento con ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK. Durante el tratamiento, se deben realizar los procedimientos dentales invasivos sólo después de una valoración cuidadosa y se debe evitar realizarlos próximo a la administración de ácido zoledrónico. 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 bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en pacientes que precisen procesos dentales.

Se debe establecer el plan de gestión para pacientes que desarrollan ONM en estrecha colaboración entre el médico y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM. Siempre que sea posible, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ácido zoledrónico hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo: Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bifosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bifosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

1403

Karina Garcia
 GLENMARK GENERICS SA
 Apoderada y Co-Directora Técnica



Dolor musculoesquelético: En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular grave y ocasionalmente incapacitante, en pacientes que toman ácido zoledrónico. Sin embargo, estos informes han sido infrecuentes. 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 de fémur: Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bifosfonatos, 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 justo debajo del trocánter menor hasta justo 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 bifosfonatos 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 bifosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bifosfonatos 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: Se ha descrito hipocalcemia en pacientes tratados con ácido zoledrónico. Se han notificado arritmias cardíacas y reacciones adversas neurológicas (incluidas convulsiones, hipoestesia y tetania) secundarias a casos de hipocalcemia graves. Se han notificado casos de hipocalcemia grave que han requerido hospitalización. En algunos casos, la hipocalcemia puede resultar potencialmente mortal (ver REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda precaución cuando se administra ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK con medicamentos que causan hipocalcemia, ya que pueden tener un efecto sinérgico y provocar una hipocalcemia

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

108



11426



grave. Antes de iniciar el tratamiento con ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK se deberá controlar el nivel de calcio sérico y corregir la hipocalcemia. Los pacientes deberán recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

Interacciones medicamentosas: En ensayos clínicos, 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 (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS), aunque no se han realizado estudios clínicos formales de interacciones.

Se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos con aminoglucósidos, calcitonina o diuréticos de asa, dado que estos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más largos de los necesarios.

Se recomienda precaución cuando se utilice ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK 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 ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK en combinación con talidomida.

Se recomienda precaución al administrar ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK con medicamentos anti-angiogénicos ya que se ha observado un aumento de la incidencia de ONM en pacientes tratados de forma concomitante con estos medicamentos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad: El ácido zoledrónico fue teratogéno en ratas en dosis subcutáneas $\geq 0,2$ mg/kg. No se observó teratogenicidad o fetotoxicidad en los conejos, pero sí toxicidad materna. Se observó distocia con la dosis mínima ensayada en ratas (0,01 mg/kg de peso corporal).

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

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 unos efectos farmacológicos exagerados que se consideraron relacionados con la inhibición del metabolismo cálcico óseo

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

11426



11426



debida al producto, que dio lugar a hipocalcemia peri-parturienta, un efecto de clase de los bifosfonatos, 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 y lactancia: No existen datos suficientes sobre la utilización de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Estudios de reproducción en animales con ácido zoledrónico han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos. ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK no debe utilizarse durante el embarazo.

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas.

Se desconoce si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia (ver CONTRAINDICACIONES).

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 ACIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK en la conducción y utilización de máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

En los tres días posteriores a la administración de ácido zoledrónico, se ha notificado de forma frecuente una reacción de fase aguda, con síntomas que incluyen dolor óseo, fiebre, fatiga, artralgia, mialgia, escalofríos y artritis con la consiguiente hinchazón de las articulaciones; estos síntomas habitualmente se resuelven en pocos días (ver descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

Los siguientes riesgos importantes son los que se han identificado con ácido zoledrónico en las indicaciones autorizadas: Alteración de la función renal, osteonecrosis de la mandíbula, reacción de fase aguda, hipocalcemia, fibrilación auricular, anafilaxis, enfermedad pulmonar intersticial. En la Tabla 6 se muestran las frecuencias para cada uno de estos riesgos identificados.

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

MCA

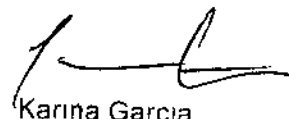
Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, relacionadas en la Tabla 6 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 6

Las reacciones adversas están agrupadas por frecuencias, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1/10$), Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy rara ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuente	Anemia
	Poco frecuente	Trombocitopenia, leucopenia
	Rara	Pancitopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuente	Reacción de hipersensibilidad
	Rara	Edema angioneurótico
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuente	Ansiedad, alteraciones de sueño
	Rara	Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuente	Cefalea
	Poco frecuente	Mareo, parestesia, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblores, somnolencia
	Muy rara	Convulsiones, hipoestesia y tetania (secundarias a hipocalcemia)
<i>Trastornos oculares</i>	Frecuente	Conjuntivitis
	Poco frecuente	Visión borrosa, escleritis e inflamación orbital
	Rara	Uveítis
	Muy rara	Episcleritis
<i>Trastornos cardiacos</i>	Poco frecuente	Hipertensión, hipotensión, fibrilación auricular, hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio
	Rara	Bradicardia, arritmias cardiacas (secundarias a hipocalcemia)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Poco frecuente	Disnea, tos, broncoconstricción
	Rara	Enfermedad pulmonar intersticial
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuente	Náuseas, vómitos, disminución del apetito
	Poco frecuente	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia estomatitis, sequedad de boca
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Poco frecuente	Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración
<i>Trastornos musculo-</i>	Frecuente	Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor



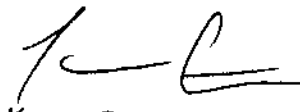
Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

MB

<i>esqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Poco frecuente	generalizado Espasmos musculares, osteonecrosis de la mandíbula
	Muy rara	Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bifosfonatos)
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Frecuente	Insuficiencia renal
	Poco frecuente	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuente	Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y sofocos)
	Poco frecuente	Astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso, reacción anafiláctica/shock, urticaria
	Rara	Artritis e hinchazón de las articulaciones como síntoma de reacción de fase aguda
<i>Exploraciones complementarias</i>	Muy frecuente	Hipofosfatemia
	Frecuente	Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia
	Poco frecuente	Hipomagnesemia, hipopotasemia
	Rara	Hiperpotasemia, hipernatremia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Alteración de la función renal: Ácido zoledrónico se ha asociado con notificaciones de alteración renal. En un análisis agrupado de los datos de seguridad de los ensayos de registro de ácido zoledrónico para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con procesos malignos avanzados que afectan al hueso, la frecuencia de acontecimientos adversos de insuficiencia renal que se sospechó que estaban relacionados con ácido zoledrónico (reacciones adversas) fue el siguiente: mieloma múltiple (3,2%), cáncer de próstata (3,1%), cáncer de mama (4,3%), pulmón y otros tumores sólidos (3,2%). El potencial deterioro de la función renal puede aumentar por factores que incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de ácido zoledrónico u otros bifosfonatos, así como un uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o un tiempo de infusión 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 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).



Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

MSA

Osteonecrosis de la mandíbula: Se han descrito casos de osteonecrosis de la mandíbula predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como ácido zoledrónico (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Muchos de estos pacientes también recibían tratamiento con quimioterapia y corticoesteroides y presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis. La mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer tras una extracción dentaria u otras cirugías dentales.

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 post-menopáusica (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 de 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 los ensayos con ácido zoledrónico 4 mg, administrado cada 3-4 semanas en pacientes oncológicos. Se desconoce el mecanismo causante del aumento de la incidencia de fibrilación auricular en este ensayo clínico en particular.

Reacción de fase aguda: Esta reacción adversa al fármaco consiste en un grupo de síntomas que incluyen fiebre, mialgia, cefalea, dolor en las extremidades, náuseas, vómitos, diarrea, artralgia y artritis con la subsiguiente hinchazón de articulaciones. El tiempo de inicio es ≤ 3 días tras la infusión de ácido zoledrónico, y la reacción también se describe con los términos de síntomas "similares a la gripe" o "post-administración".

Fracturas atípicas del fémur: Durante la experiencia post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara): Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bifosfonatos).

Reacciones adversas asociadas con hipocalcemia: La hipocalcemia es un riesgo identificado importante en las indicaciones aprobadas de ácido zoledrónico. En base a la revisión de los casos procedentes de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización, existe



Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

M. 11/11/11



11426



evidencia suficiente para establecer una asociación entre el tratamiento con ácido zoledrónico, la hipocalcemia reportada como acontecimiento y el desarrollo secundario de arritmias cardíacas. Existe evidencia también de la asociación de acontecimientos neurológicos secundarios a hipocalcemia que incluyen: convulsiones, hipoestesia y tetania (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

SOBREDOSIFICACION

La experiencia clínica sobre la sobredosis con ácido zoledrónico es limitada. Se ha notificado la administración de dosis de hasta 48 mg de ácido zoledrónico por error. Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas (ver POSOLOGIA / DOSIFICACION) deben someterse a una monitorización estrecha, dado que se han observado alteración de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). Si se produce una hipocalcemia, debe 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 Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Hospital Pedro de Elízalde (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández (011) 4808-2655

Presentación: ÁCIDO ZOLEDRÓNICO GLENMARK en envase conteniendo: 1 frasco ampolla con liofilizado y 1 ampolla con disolvente.


Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

11426



"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Conservar a temperatura inferior a 30 °C

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO

ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T)

Certificado N° 51.377

Última revisión: Julio 2016

Glenmark Generics S.A.

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

T +54 0230-4529555

Correo electrónico: infoargentina@glenmarkpharma.com

www.glenmarkpharma.com

Dirección técnica: Daniel Ziegler - Farmacéutico

Elaborado en: Estados Unidos No. 5105, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires

- ◆ Idem para los elaboradores alternativos: Laboratorios IMA SAIC, Instituto Biológico Contemporáneo SA

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Anderada y Co-Directora Técnica

1000