



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-10449-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 5 de Octubre de 2017

Referencia: 1-0047-2000-000143-16-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000143-16-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma SAVANT PHARM SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma SAVANT PHARM SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DRONAFIX y nombre/s genérico/s ACIDO ZOLEDRONICO , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma SAVANT PHARM SA .

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION05.PDF / 0 - 09/08/2017 09:51:20, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION06.PDF / 0 - 09/08/2017 09:51:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 03/01/2017 15:09:14, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 03/01/2017 15:09:14.

ARTÍCULO 3°.- 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.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000143-16-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2017.10.05 13:35:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.05 13:35:43 -0300'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DRONAFIX
ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG
Inyectable Liofilizado
Uso infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lea todo este prospecto atentamente antes de utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Guarde este prospecto. Quizás necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna duda, pregunte a su médico.
- Si observa alguno de los efectos secundarios, o si usted nota efectos secundarios no mencionados en este folleto, por favor hable con su médico. Vea la sección 4.

Que contiene este prospecto:

1. Qué es DRONAFIX y para qué es utilizado.
2. Qué necesita saber antes de utilizar DRONAFIX.
3. Cómo utilizar DRONAFIX.
4. Posibles efectos secundarios.
5. Cómo conservar DRONAFIX.
6. Contenido del empaque y otra información.

1. Qué es DRONAFIX y para qué es utilizada

DRONAFIX contiene la sustancia activa ácido zoledrónico que pertenece al grupo de medicamentos llamados bisfosfonatos. El ácido zoledrónico actúa uniéndose al hueso y disminuyendo la velocidad de cambio óseo.

DRONAFIX se utiliza para:

- Tratamiento de metástasis óseas (diseminación de la neoplasia) y para disminuir la cantidad de calcio en la sangre en pacientes con hipercalcemia inducida por neoplasias.
- Prevenir eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias avanzadas que involucran al hueso.

2. Qué necesita saber antes de utilizar DRONAFIX

No use DRONAFIX

- Si es alérgico (hipersensible) al ácido zoledrónico, a otro bifosfonato (grupo de sustancias a las que pertenece Dronafix) o a cualquiera de los demás componentes de Dronafix mencionados en el punto 6.
- Si está embarazada.

Última revisión: Savant_información para el paciente_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx
(ddmmmaaaa)

Página 1 de 7



- Si está amamantando.

Pregunte a su médico si tiene alguna otra duda.

Cuidados y precauciones

Tenga especial cuidado con Dronafix. Informe a su médico en las siguientes situaciones:

- Si tiene o ha tenido problema de hígado.
- Si tiene o ha tenido un problema de riñón.
- Si tiene o ha tenido problemas cardíacos.
- Si tiene asma y es sensible al ácido salicílico.
- Si padece o ha padecido dolor, hinchazón o entumecimiento de la mandíbula, mandíbula muy pesada o se le ha aflojado un diente.
- Si usted se encuentra bajo tratamiento odontológico o va a ser sometido a una cirugía dental, informe a su dentista que está recibiendo Dronafix.

Su médico comprobará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares. Su médico podrá solicitar la realización de análisis de sangre previo al tratamiento con Dronafix.

Contacte a su doctor y dentista inmediatamente si experimenta algún problema con sus en su boca o en sus dientes, dolor o hinchazón, o posee úlceras que no se curan, debido a que pueden ser signos de una condición llamada osteonecrosis de mandíbula.

Asegure una ingesta suficiente de líquidos previa a las infusiones, de acuerdo a lo indicado por su médico que ayudaran a prevenir una deshidratación.

Los pacientes que están recibiendo quimioterapia o radioterapia que están tomando esteroides, que deben ser sometidos a cirugía dental y no recibieron cuidados de rutina odontológica previos, que poseen enfermedad de las encías, son fumadores o que fueron tratados previamente con bisfosfonatos (usados para tratar o prevenir problemas óseos) podrían tener un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de mandíbula.

Si usted está siendo tratado con otro medicamento conteniendo ácido zoledrónico u otro bifosfonato (misma clase de droga), usted no debe ser tratado con Dronafix concomitantemente.

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, comuníquese al médico antes de recibir Dronafix. Si usted tiene una hipocalcemia preexistente, debe ser corregido mediante la administración de suplementos de calcio y vitamina D antes de iniciar el tratamiento con Dronafix.

Personas de edad avanzada (de 65 años o mayores)

Dronafix puede ser administrado a personas de edad avanzada. No existen evidencias que sugieran que son necesarias precauciones adicionales.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado el uso de Dronafix en niños y por lo tanto, no está recomendado.

Última revisión: Savant_información para el paciente_V001_Junio17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 2 de 7



Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está o piensa que puede estar embarazada. Su médico le explicará los posibles riesgos y beneficios de la administración de este medicamento durante el embarazo. Consulte a su médico si está amamantando. No se sabe si el ácido zoledrónico, principio activo de Dronafix pasa a la leche. No debe amamantar durante el tratamiento con Dronafix.

Administración de otros medicamentos con Dronafix

Informe a su médico acerca de otros medicamentos que esté tomando o ha tomado recientemente, incluyendo los medicamentos comprados sin receta médica.

Es especialmente importante para su médico saber si está tomando aminoglucósidos (un tipo de medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones graves), diuréticos de asa (tipo de medicamento para tratar la presión sanguínea elevada o el edema), dado que la combinación de estos con bisfosfonatos puede disminuir acentuadamente la concentración de calcio en sangre. Comente con su médico si usted está tomando talidomida u otros medicamentos conocidos como perjudiciales para sus riñones.

Comentarle a su médico si usted recibió medicamentos antiangiogénicos (utilizados para tratar el cáncer), puesto que la combinación de estos medicamentos con ácido zoledrónico se ha asociado con notificaciones de osteonecrosis de mandíbula

Conducción y uso de máquinas

Se produjeron raros casos de somnolencia durante el tratamiento con Dronafix. Se recomienda ser cuidadoso si usted conduce, utiliza maquinaria o cualquier otra tarea que requiera total atención.

3. Cómo utilizar DRONAFIX

Dronafix sólo debe ser administrado por profesionales de la salud entrenados en administración de bisfosfonatos por vía endovenosa.

- La dosis usual recomendada es 4 mg. Si tiene problemas renales, su médico podría darle una dosis menor en función de la gravedad de su afección renal.
- Su doctor le recomendará que tome suficiente agua antes de cada tratamiento para ayudar a prevenir la deshidratación.
- Dronafix se administra como una infusión de no menos de 15 minutos en vena y deberá ser administrado como una solución endovenosa única, en una línea separada de otros medicamentos y/o sustancias.
- Los pacientes con niveles de calcio no tan altos recibirán diariamente suplementos de calcio y vitamina D.
- Si está siendo tratado para prevenir eventos esqueléticos relacionados se le administrará Dronafix por infusión endovenosa cada 3 o 4 semanas.
- Su médico decidirá con qué frecuencia debe recibir las infusiones.
- Si está siendo tratado por hipercalcemias inducidas por neoplasias, sólo se le administrará una infusión endovenosa de Dronafix.



- Si se le administrara más Dronafix del que se debe quizás se manifiesten cambios en los electrolitos séricos y cambios en la función renal, incluyendo severo deterioro renal. Si usted ha recibido dosis mayores a las recomendadas, deberá ser monitoreado cuidadosamente por su médico. Podría ser necesaria la administración de un suplemento de calcio por infusión.

4. Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, éste puede causarle efectos secundarios, aunque no todas las personas los padecen. Los más comunes son generalmente leves y probablemente desaparecerán después de un corto intervalo de tiempo.

Avisé a su médico inmediatamente si usted experimenta alguno de los siguientes efectos secundarios:

En adultos con cáncer avanzado involucrando al hueso

Muy Frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Bajo nivel de fosfato en sangre

Frecuente (afectan a hasta de 1 de cada 10 pacientes):

- Hormigueos y adormecimiento de manos o pies (parestesia)
- Presión alta (hipertensión)
- Retención de líquidos en manos, tobillos o pies (edema periférico)
- Trastornos del sueño
- Cefaleas y un síndrome similar a la gripe que se caracteriza por fiebre, fatiga, somnolencia, escalofríos y dolor de huesos, articulaciones y/o muscular.
- Reacciones gastrointestinales como náuseas o vómitos, constipación, así como pérdida del apetito.
- Disminución del número de glóbulos rojos (anemia).
- Bajo nivel de calcio en sangre.
- Dolor óseo, articular y/o muscular generalizado.
- Rigidez en las articulaciones
- Análisis de sangre que indican cambios en la función renal (niveles aumentados de creatinina).
- Al igual que con otros bifosfonatos (grupo de sustancias a las que pertenece Dronafix) se han descrito casos de conjuntivitis.
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis).

Poco Frecuente (afectan hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Dolor en la boca, los dientes y/o mandíbula, llagas o aftas dentro de la boca, aftas que no cicatrizan, hinchazón, boca seca, entumecimiento de la mandíbula ("mandíbula pesada") o aflojamiento 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.
- Cambios en la función renal, incluyendo falla renal severa. Estos cambios también suelen ocurrir con otras sustancias de este grupo. Se han informado también algunos casos de enfermedad renal.



- Reacciones de hipersensibilidad
- Disminución de la presión arterial
- Dolor torácico
- Reacciones de la piel (enrojecimiento o tumefacción) en el lugar de la infusión, erupción, prurito.
- Sensación de falta de aire
- Mareos
- Diarrea
- Disminución del recuento de glóbulos blancos y las plaquetas de la sangre.
- Bajos niveles de magnesio y potasio en sangre. Su médico lo controlará y tomará las medidas necesarias
- Sentido del gusto alterado
- Temblores
- Ansiedad
- Visión borrosa
- Dolor abdominal
- Malestar en el estómago después de comer
- Aumento de peso

Raras (afectan a menos de 1 de cada 1000 pacientes):

- Hinchazón de la cara y garganta
- Niveles altos de potasio y sodio en sangre
- Disminución de la frecuencia cardíaca
- Confusión.
- Síntomas parecidos a la gripe incluyendo artritis e hinchazón en articulaciones.
- Enfermedad pulmonar
- Ojos rojos dolorosos e inflamados (uveítis)
- Un trastorno del funcionamiento de los riñones llamado Síndrome de Fanconi

Muy Raras (afectan a menos de 1 de cada 10000 pacientes)

- Desmayo debido a la baja presión sanguínea
- Dolor óseo, articular y muscular intenso, ocasionalmente incapacitante.
- Somnolencia
- Ritmo cardíaco irregular (arritmia cardíaca)
- Convulsiones. Informe inmediatamente a su médico si experimente estos síntomas
- Entumecimiento (hipoestesia)
- Espasmo y temblores (tetania). Informe inmediatamente a su médico si experimente estos síntomas
- Reacción alérgica severa.
- Erupción cutánea con picazón.



Otros bisfosfonatos pueden causar dificultad para respirar en pacientes con asma alérgicos a la aspirina.

Informe a su médico tan pronto como le sea posible de otros efectos adversos no mencionados en este prospecto.

Se ha observado además, ritmo cardiaco irregular (fibrilación auricular) en pacientes que recibían ácido zoledrónico para el tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica. Actualmente se desconoce si el ácido zoledrónico causa este ritmo cardiaco irregular, pero deberá informarle a su médico si presentara dicho sintoma luego de haber recibido ácido zoledrónico.

Informe a su médico tan pronto como le sea posible de otros efectos adversos no mencionados en este prospecto.

5. **Cómo conservar DRONAFIX**

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

No utilice Dronafix después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

Su médico, farmacéutico o enfermera son responsables del almacenamiento de DRONAFIX. Ellos también son responsables de la correcta preparación y eliminación de Dronafix no utilizada.

No hay condiciones especiales de almacenamiento para frascos ampollas cerrados de este medicamento.

La solución de Dronafix diluida en 100 mL de solución fisiológica salina o solución de glucosa al 5% p/v es estable por 24 horas en heladera a temperatura entre 2 y 8 °C.

Después de la dilución en condiciones asépticas se aconseja usar de inmediato el producto. En caso de no poder utilizarse de inmediato, el tiempo transcurrido entre el tiempo de preparación de la dilución, almacenamiento en heladera de 2-8°C y la administración final de la solución no deberá exceder 24 horas.

6. **Contenido del empaque y otra información**

Qué contiene Dronafix

Frasco ampolla con liofilizado: La sustancia activa es ácido Zoledrónico. Cada frasco ampolla contiene 4 mg de Ácido Zoledrónico (como Ácido Zoledrónico monohidrato (4,264 mg). Los otros componentes son manitol, citrato de sodio dihidrato.

Ampolla de Solvente: 5 mL de agua para inyectables

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas."

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Ante cualquier duda consulte a su médico"



MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Savant Pharm S.A.
Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de Córdoba, Argentina
Certificado N°
Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO farmacéutico

Elaborado en: Laboratorios IMA SAIC. Palpa 2862 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

"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"

Emisión

Revisión



DAL POGGETTO Cristian
CUIL 20246140325



SAVANT PHARM S.A.
CUIL 30669189885
Directorio



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Última versión Savant información para el paciente - V001 - 10/06/17 - Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx
(ddmmmaaaa)

Página 7 de 7



PROYECTO DE PROSPECTO

DRONAFIX ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG Polvo liofilizado inyectable Uso infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada.

Industria Argentina

Cada frasco-ampolla liofilizado contiene: Ácido Zoledrónico 4 mg (como ácido zoledrónico monohidratado 4,264mg), excipientes: Manitol 220 mg, Citrato de sodio dihidrato 24 mg.

Cada ampolla de solvente contiene: agua calidad inyectable 5 mL

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor de la resorción osteoclástica

Código ATC: M05BA08

INDICACIONES:

- Tratamiento de metástasis osteolíticas, osteoblásticas y mixtas de neoplasias sólidas y lesiones osteolíticas de mieloma múltiple, conjuntamente con el tratamiento estándar antineoplásico. En el caso de neoplasia de próstata, el paciente tiene que haber progresado con al menos una línea de hormonoterapia.
- Tratamiento de la hipercalcemia inducida por neoplasias (HIT) definido como calcio sérico corregido por albúmina (cCa) >12,0mg/dL (3,0mmol/L).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

El ácido zoledrónico es una droga altamente potente pertenece a una clase de bifosfonatos y actúa primariamente en el hueso. Es uno de los inhibidores más potentes de la resorción osteoclástica conocido hasta la fecha.

La acción ósea selectiva de los bifosfonatos se basa en su alta afinidad por el hueso mineralizado, pero el mecanismo molecular que da lugar a la inhibición de la actividad osteoclástica aún no se conoce. En estudios de larga duración en animales, el ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea sin afectar en forma adversa la formación, la mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso.

Además de inhibir la resorción osteoclástica en forma muy potente, el ácido zoledrónico también posee varias propiedades antineoplásicas que podrían contribuir a su eficacia global en el tratamiento de las metástasis óseas. En ensayos preclínicos se han demostrado las siguientes propiedades:

- In vivo: Inhibición de la resorción osteoclástica, lo que altera el microambiente de la médula ósea haciéndolo menos favorable para el crecimiento de la célula neoplásica, actividad antiangiogénica y actividad analgésica.
- In vitro: Inhibición de la proliferación osteoblástica, actividad citostática directa y proapoptótica sobre las células neoplásicas, de acción sinérgica con otras drogas anticancerígenas y actividad anti adhesiva y anti- invasiva.

FARMACOCINÉTICA:

Después de iniciar la infusión con ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas de la droga aumentan rápidamente, alcanzando su pico hacia el final del período de infusión seguido de un rápido descenso a <10% del pico después de 4 horas y <1% del pico después de 24 horas. Luego se observa un período prolongado subsiguiente de concentraciones muy bajas que no excedían el 0,1% del pico previo a la segunda infusión de la medicación en el día 28.

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

Distribución: El ácido zoledrónico no presenta afinidad por los componentes de la sangre; su unión a proteínas plasmáticas es baja (aproximadamente de 60 a 77%) y ligeramente independiente de la concentración de ácido zoledrónico.

Metabolismo: El ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. El ácido zoledrónico no inhibe las enzimas humanas P450 in vitro.

Excreción: El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina en un proceso de 3 fases: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con vidas media de $t_{1/2\alpha}$ 0,24 y $t_{1/2\beta}$ 1,87 horas, seguido por una fase de eliminación prolongada con una vida media de $t_{1/2\gamma}$ 146 horas de eliminación terminal. No se observó acumulación del fármaco en plasma después de la administración de dosis múltiples cada 28 días. Durante las primeras 24 horas, el 39 ±16% de la dosis administrada se recupera en orina, mientras que el resto se une principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente, volviendo a circulación sistémica y se elimina por vía renal. El clearance corporal total es 5,04 ±2,5 L/h, independiente de la dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: No se encuentran disponibles datos farmacocinéticos en pacientes con falla hepática.

Insuficiencia renal: En estudios publicados, el clearance del ácido zoledrónico tuvo correlación positiva significativa con el clearance de creatinina, representando el clearance renal el 75±33% del clearance de creatinina con una media de 84 ±29 mL/min (rango de 22 a 143mL/min). En el caso de pacientes con clearance de 50 mL/min (insuficiencia renal moderada) el clearance esperado para el ácido zoledrónico sería del 72% de la de pacientes con un clearance de creatinina de 84mL/min. Se dispone de limitada información en pacientes con deterioro de la función renal severa (clearance de creatinina <30mL/min). El uso de ácido zoledrónico no está recomendado en pacientes con falla renal severa.

Efecto de la edad, género y raza: El clearance total de ácido zoledrónico no es afectado por género, raza, edad (rango de edad entre 68 y 84 años) y peso corporal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias que involucran al hueso.

En adultos y pacientes de edad avanzada la dosis recomendada de ácido zoledrónico es una infusión de 4mg cada 3 o 4 semanas.

A los pacientes también se les deberá administrar diariamente un suplemento de calcio vía oral de 500mg y de 400 UI de vitamina D.



Tratamiento de hipercalcemia inducida por neoplasias (HIT)

En adultos y pacientes de edad avanzada la dosis recomendada de ácido zoledrónico es de una infusión única de 4mg. Deben mantenerse bien hidratados los pacientes previo y posterior, a la administración con Dronafix.

Tratamiento de pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con hipercalcemia maligna (HCM) e insuficiencia renal grave, se considerará el tratamiento con ácido zoledrónico solo después de sopesar los riesgos y beneficios del mismo.

Prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias avanzadas que involucran al hueso.

Cuando se instaura un tratamiento con ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple o lesiones óseas metastásicas de tumores sólidos se deben determinar las concentraciones de creatinina sérica y clearance de creatinina. El clearance de creatinina es calculado a partir de los niveles de creatinina sérica usando la fórmula de Cockcroft-Gault. Los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30mL/min) antes de iniciar la terapia, no debería recibir ácido zoledrónico. Los pacientes con creatinina sérica $\geq 265\mu\text{mol/L}$ o $\geq 3\text{ mg/dL}$ fueron excluidos de los estudios clínicos realizados con ácido zoledrónico.

Para los pacientes con metástasis ósea con insuficiencia renal leve a moderada antes de iniciar la terapia con ácido zoledrónico, definida en estas poblaciones como una población de creatinina igual a 30-60 mL/min, se recomiendan las siguientes dosis de ácido zoledrónico (Ver ADVERTENCIAS).

Tabla 1 Dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia renal.

Clearance de creatinina inicial (mL/min)	Dosis recomendada de ácido zoledrónico*
> 60	4.0 mg* ácido zoledrónico
50-60	3.5 mg* ácido zoledrónico
40-49	3.3 mg* ácido zoledrónico
30-39	3.0 mg* ácido zoledrónico

*Las dosis se han calculado en base a un ABC teórico de 0,66 (mg hr/L) (CLcr=75 mL/min). Cabe esperar que la reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica alcance el mismo ABC que el que se observa en pacientes con clearance de creatinina de 75 mL/min.

Una vez iniciado el tratamiento con ácido zoledrónico se debe medir la concentración de creatinina sérica antes de administrar cada dosis de ácido zoledrónico, debiéndose suspender el tratamiento en caso de deterioro de la función renal.

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

Preparación para administración intravenosa:

Preparación: El polvo liofilizado se reconstituye con el solvente de dilución resultando en una solución de 4mg/5mL. Esta solución luego debe ser diluida nuevamente en 100 mL de cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% antes de la infusión.

La solución final de ácido zoledrónico debe ser administrada por vía endovenosa por un tiempo no menor a 15 minutos.



Si se necesita una dosis menor de Dronafix, extraer primero el volumen correcto y luego diluirlo con 100 mL de solución para infusión.

Para evitar posibles incompatibilidades, la solución para infusión utilizada para la dilución debe ser de cloruro de sodio al 0.9% p/v o de glucosa al 5% p/v (no usar soluciones con cationes divalentes como Ringer lactato)

Instrucciones para preparar dosis reducidas de Dronafix

En pacientes con enfermedad leve a moderada, la cual se define como clearance de creatinina de 30 a 60 mL/min, se recomienda reducir la dosis de Dronafix, excepto en pacientes con HCM (Ver POSOLOGÍA Y PRECAUCIONES DE ADMINISTRACIÓN).

Extraiga un volumen apropiado de concentrado líquido, por ejemplo:

- 4,4 mL para la dosis de 3,5 mg
- 4,1 mL para la dosis de 3,3 mg
- 3,8 mL para la dosis de 3,0 mg

Incompatibilidad de la solución intravenosa:

No mezclar el concentrado de Dronafix con soluciones que contengan calcio o cualquier otro catión divalente (por ejemplo la solución Ringer lactato).

Como no existen datos sobre la compatibilidad de Dronafix con otras sustancias administradas por vía endovenosa. Dronafix no debe mezclarse con otros medicamentos/ sustancias y siempre debe administrarse por una línea de infusión separada.

Administración intravenosa:

La solución que contiene Dronafix debe administrarse en forma de una infusión endovenosa única durante por lo menos 15 minutos. Debe comprobarse la correcta hidratación del paciente antes y después de la administración de Dronafix.

Estabilidad de la solución:

Una vez preparada es preferible usar inmediatamente la solución de Dronafix. De lo contrario su conservación antes de su uso quedará bajo la responsabilidad del profesional sanitario. El producto debe conservarse en refrigeración entre 2-8 °C. Antes de administrarlo, esperar que la solución administrada regrese a temperatura ambiente.

El tiempo total entre la dilución, la conservación refrigerada y el final de la administración no debe superar las 24 horas.

CONTRAINDICACIONES:

Dronafix está contraindicado en:

- Embarazo y lactancia.
- Hipersensibilidad al ácido zoledrónico, a otros bifosfonatos y/o a cualquiera de los excipientes de la formulación de Dronafix.

ADVERTENCIAS

Previo a la administración de Dronafix deberá evaluarse el estado de hidratación de todos los pacientes incluyendo aquellos pacientes con deterioro de la función renal leve a moderado, para asegurar que los mismos estén adecuadamente hidratados.

Los parámetros metabólicos estándar como por ejemplo los niveles en suero de calcio, fosfato y magnesio corregidos por albúmina así como también la creatinina sérica, deben ser cuidadosamente monitoreados después de iniciar la terapia con Dronafix.

Si se desarrolla hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia puede ser necesario un suplemento terapéutico de corta duración.



Los pacientes con hipercalcemia que no han recibido un tratamiento para la misma presentan un cierto grado de insuficiencia renal, por lo que debe considerarse una supervisión cuidadosa de la función renal.

Dronafix no debe ser administrado de forma concomitante con otros bifosfonatos ya que los efectos combinados de estos agentes es desconocida.

La seguridad y eficacia de Dronafix en pacientes pediátricos no fue establecida.

La administración de otros bifosfonatos ha sido asociada con broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico.

Deterioro de la función hepática

Debido a que los limitados datos clínicos en pacientes con deterioro hepático severo, no se pueden dar recomendaciones específicas para este grupo de pacientes.

Deterioro de la función renal

Los pacientes con hipercalcemia inducida por neoplasias con evidencia de deterioro de la función renal, deberán ser evaluados apropiadamente, tomando en consideración si el potencial beneficio del tratamiento con Dronafix supera los posibles riesgos.

La decisión de administrar el tratamiento a pacientes con metástasis óseas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto debe tomar en cuenta que el efecto terapéutico se manifiesta después de 2 a 3 meses.

Los bifosfonatos están asociados a deterioro de la función renal. Los factores que pueden promover el deterioro de la función renal son la deshidratación, la insuficiencia renal preexistente, la administración de varios ciclos de Dronafix o de otros bifosfonatos, el uso de medicamentos nefrotóxicos o un tiempo de infusión más corto que el recomendado.

El riesgo relacionado al tiempo de infusión se reduce administrando la dosis de 4 mg de Dronafix durante por lo menos 15 minutos, aunque aún sí puede deteriorarse la función renal.

Existen notificaciones de casos de pacientes que presentaron un deterioro de la función renal, insuficiencia renal con requerimiento dialítico después de la dosis inicial o de una sola dosis de Dronafix.

Los aumentos de creatinina sérica ocurren también en algunos pacientes que reciben administración crónica de Dronafix a las dosis recomendadas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto aunque con menor frecuencia.

Debe medirse los niveles de creatinina sérica previo a cada administración de Dronafix. En pacientes adultos con HCM y deterioro renal leve a moderado al inicio de la terapia con Dronafix se recomienda reducir el nivel de dosis. Si se observan signos de deterioro de la función renal durante el tratamiento, la administración de Dronafix no deberá reanudarse hasta que las concentraciones de creatinina hayan regresado a 10% del valor inicial.

El uso de Dronafix no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal severa ya que existen datos limitados de seguridad clínica y farmacotécnicos en esta población, y hay un riesgo de deterioro de la función renal en pacientes tratados con bifosfonatos, incluyendo Dronafix.

En estudios clínicos, pacientes con falla renal severa fueron definidos como aquellos con creatinina sérica basal $\geq 400 \mu\text{mol/L}$ ó 4.5 mg/dL para pacientes con HIT y $\geq 265 \mu\text{mol/L}$ ó 3.0 mg/dL para todos los otros pacientes, respectivamente. En estudios farmacocinéticos, los pacientes con severa falla renal fueron definidos como aquellos con *clearance* de creatinina basal $< 30 \text{ mL/min}$.



PRECAUCIONES

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

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

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

Osteonecrosis de la mandíbula

Se ha observado osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con cáncer que recibían tratamientos farmacológicos con regímenes que incluían bifosfonatos, en forma poco frecuente. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticosteroides y presentaban signos de infección local, por ejemplo, osteomielitis.

Los factores de riesgo que deben ser considerados cuando se evalúa el riesgo individual de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula son:

- Potencia del bifosfonato, vía de administración y dosis acumulativa de bifosfonato.
- Tipo de cáncer, condiciones de comorbilidad (por ej.; anemia, coagulopatías, infecciones) y condición de fumador.
- Historia de enfermedad dental, pobre higiene bucal, enfermedad periodontal, procedimientos invasivos

Los pacientes con cáncer deben mantener una buena higiene bucodental y ser sometidos a un examen odontológico, acompañado de las medidas odontológicas preventivas que correspondan, antes del tratamiento con bifosfonatos.

En la medida de lo posible, estos pacientes deben evitar los procedimientos dentales invasivos mientras reciben tratamiento. Si el paciente contrae una osteonecrosis de mandíbula en el curso del tratamiento con bifosfonatos, la cirugía dental puede agravar la situación.

No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en los pacientes que necesitan intervenciones dentales. El criterio clínico del médico terapeuta debe proporcionar orientación sobre el plan terapéutico de cada paciente, sobre la base de un balance individual riesgo/beneficio.

Osteonecrosis de otros sitios anatómicos

Han sido reportados casos de osteonecrosis en otros sitios anatómicos incluyendo las caderas, el fémur y el canal auditivo externo, predominantemente en pacientes adultos con cáncer tratados con bifosfonatos incluyendo Dronafix.

Fracturas atípicas del fémur

Las fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur han sido informadas en terapias con bifosfonatos a largo plazo, principalmente en pacientes con osteoporosis. Estas fracturas cortas y transversas pueden ocurrir en cualquier lugar del fémur desde abajo del trocánter menor hasta por encima de la región supracondílea. Estas fracturas ocurren después de traumas mínimos o sin traumas y algunos pacientes experimentan dolores de muslo e ingle, a menudo asociado con fracturas por stress, semanas a meses antes de presentar una fractura femoral completa. Las fracturas son comúnmente bilaterales, por ello el fémur contralateral debe ser examinado en pacientes tratados con Dronafix, los cuales han tenido una fractura femoral de eje.



La discontinuación de la terapia con Dronafix en pacientes que se sospecha que tienen fracturas de fémur atípicas debe considerarse dependiendo de la evaluación del paciente, basado en la relación riesgo/beneficio individual.

Durante el tratamiento con ácido zoledrónico los pacientes deben ser aconsejados de informar a su médico sobre cualquier dolor en muslo, cadera o ingle y cualquier paciente que presenta esos síntomas debe ser evaluado para una fractura de fémur incompleta.

Dolor osteomuscular

Ocasionalmente se ha reportado la aparición de dolores óseos, musculares o articulares incapacitantes en pacientes tratados con bifosfonatos. El tiempo hasta la aparición del efecto adverso puede variar de un día a varios meses luego de haber comenzado el tratamiento. La mayoría de los pacientes experimentan una mejoría luego de la suspensión del tratamiento.

Una minoría de estos pacientes experimenta la reaparición de estos efectos adversos ante el retratamiento con el mismo u otros bifosfonatos.

Hipocalcemia

Se han reportado casos de hipocalcemia en pacientes tratados con ácido zoledrónico 4 mg. En forma secundaria a casos de hipocalcemia severa se reportaron arritmias cardíacas y reacciones neurológicas adversas (incluyendo convulsiones hipoestesia y tétano). Cuando se administre Dronafix junto a medicamentos que causen hipocalcemia debe tenerse especial precaución dado que el efecto sinérgico puede resultar en hipocalcemia severa. La concentración sérica de calcio debe determinarse y si existe hipocalcemia debe ser corregida en forma previa al tratamiento con Dronafix. Los pacientes deben ser suplementados adecuadamente con calcio y vitamina D.

Embarazo

No existe información suficiente sobre el uso de Dronafix en mujeres embarazadas. Estudios publicados en animales demuestran toxicidad reproductiva. No debe usarse Dronafix durante el embarazo debido a que el riesgo en humanos es desconocido. Las mujeres en edad fértil deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento (Ver CONTRAINDICACIONES).

Lactancia

Se desconoce si el ácido zoledrónico es excretado hacia la leche materna. Dronafix no debe ser usado durante la lactancia.

Efectos en la habilidad para conducir o usar máquinas

Las reacciones adversas como somnolencia y mareos pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas.

Interacciones medicamentosas

Se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos como Dronafix con aminoglucósidos, calcitonina o diuréticos de asa, dado 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 al utilizar Dronafix con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos. Debe prestarse atención a la posibilidad del desarrollo de hipomagnesemia durante el tratamiento. En pacientes con mieloma múltiple el riesgo de disfunción renal puede ser incrementado cuando se utiliza Dronafix en combinación con talidomida. También se recomienda cautela a la hora de administrar Dronafix con otros medicamentos antiangiogénicos, pues se han observado casos de Osteonecrosis de la mandíbula en pacientes tratados concomitantemente con esos medicamentos.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con ácido zoledrónico en las indicaciones aprobadas fueron reacciones anafilácticas, acontecimientos adversos oculares, osteonecrosis de mandíbula, fracturas femorales atípicas, fibrilación articular, disfunción renal, reacciones de fase aguda e hipocalcemia.

La frecuencia de cada fracción adversa se indica en la tabla 2. La frecuencia de las reacciones adversas para ácido zoledrónico está basada principalmente en la recolección de datos de tratamiento crónico.

Las reacciones adversas a ácido zoledrónico son en general leves y transitorias y similares a las reportadas con otros bifosfonatos y puede esperarse que se produzcan en aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con Dronafix.

En los tres días siguientes a la administración de ácido zoledrónico se ha registrado con frecuencia una reacción de fase aguda con síntomas como pirexia, fatiga, dolor óseo, escalofríos y pseudogripales; estos síntomas suelen resolverse en unos días. Casos de artralgia y mialgia fueron reportados con frecuencia.

Las reacciones adversas en la tabla 2 se encuentran ordenadas según la clasificación del sistema de órganos de MedDRA. Además, la categoría de frecuencia correspondiente utilizando la siguiente convención (CIOMSIII) es provista para cada reacción adversa: Muy Frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco Frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy Raras ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2. Reacciones adversas

Alteraciones hemáticas y del Sistema linfáticos	
Frecuente	Anemia
Poco frecuente	Trombocitopenia, leucopenia
Rara	Pancitopenia
Desórdenes del sistema inmune	
Poco frecuente	Reacción de hipersensibilidad
Rara	Angioedema
De frecuencia desconocida	Shock anafiláctico
Desórdenes psiquiátricos	
Frecuente	Desórdenes del sueño
Poco frecuente	Ansiedad
Rara	Confusión
Alteraciones del sistema nervioso	
Frecuente	Cefalea, Parestesia
Poco Frecuente	Mareos, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblor
Raras	Convulsiones, Hipoestesia y tetania (secundaria a hipocalcemia)
De frecuencia desconocida	Somnolencia
Alteraciones oculares	
Frecuente	Conjuntivitis
Poco frecuente	Visión borrosa

SAVANT

Rara	Uveítis
De frecuencia desconocida	Episcleritis, escleritis e inflamación orbital.
Alteraciones cardíacas	
Rara	Bradicardia, arritmia cardíaca (secundaria a hipocalcemia).
De frecuencia desconocida	Fibrilación auricular
Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino	
Pocos frecuente	Disnea, tos
Rara	Enfermedad pulmonar intersticial
De frecuencia desconocida	Broncoespasmo
Alteraciones gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas, vómitos, disminución del apetito, constipación
Poco frecuente	Diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, sequedad de boca.
Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo	
Frecuente	Hiperhidrosis
Poco frecuente	Prurito, exantema (incluyendo eritematoso y macular)
De frecuencia desconocida	Urticaria
Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo	
Frecuente	Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado, rigidez articular
Poco Frecuente	Osteonecrosis de la mandíbula, Calambres musculares.
De frecuencia desconocida	Dolor óseo, articular o muscular intenso y ocasionalmente incapacitante, Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur.
Alteraciones Vasculares	
Frecuente	Hipertensión
Poco Frecuente	Hipotensión
De frecuencia desconocida	Hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio, principalmente en pacientes con factores de riesgo subyacentes.
Alteraciones renales y de vías urinarias	
Frecuente	Insuficiencia renal
Poco frecuente	Falla renal aguda, hematuria, proteinuria.
Rara	Síndrome de Fanconi adquirido
Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración	
Frecuente	Reacción de fase aguda, pirexia, síndrome parecido a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y ruborización), edema periférico, astenia.
Poco frecuente	Reacciones en el sitio de administración (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración y enrojecimiento), dolor torácico, aumento de peso.
Rara	Artritis e hinchazón de las articulaciones como síntoma de la reacción de fase aguda
Laboratorio	
Muy frecuente	Hipofosfatemia
Frecuente	Aumento de creatinina y urea sérica, hipocalcemia

Última revisión: Savant_prospecto_V001_Junio 17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmaaaa)

Página 9 de 11



Poco frecuente
Rara

Hipomagnesemia, hipopotasemia
Hiperpotasemia, hipernatremia

Descripción de las reacciones adversas específicas

Insuficiencia renal

El ácido zoledrónico se ha asociado a notificaciones de disfunción renal. Los factores que pueden acrecentar el deterioro de la función renal son la deshidratación, la disfunción renal preexistente, los ciclos múltiples de ácido zoledrónico u otros bifosfonatos, así como el consumo de medicamentos nefrotóxicos o la administración de infusiones más rápido de lo recomendado. Se han descrito casos de deterioro renal e insuficiencia renal y la diálisis tras la administración de la dosis inicial o de una sola dosis de Ácido Zoledrónico 4mg.

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han reportado casos de osteonecrosis (primariamente de la mandíbula) en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos, incluyendo ácido zoledrónico. Algunos de estos pacientes también recibían quimioterapia o corticoides y tenían signos de infección local (osteomielitis). La osteonecrosis mandibular tiene múltiples factores de riesgo bien documentados, incluyendo el diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (por ejemplo; coagulopatías, infección y enfermedad oral preexistente). A pesar de que una relación de causalidad no ha sido determinada, sería prudente evitar cirugías odontológicas debido a que la recuperación debe ser prolongada.

Reacción de fase aguda

Esta reacción adversa comprende un grupo de síntomas, como fiebre (pirexia), mialgia, dolor en las extremidades, náuseas, vómitos, diarrea, artralgia y artritis. Sobreviene en los 3 días siguientes a la infusión de ácido zoledrónico y también se describe como síntomas "seudogripales" o posteriores a la "administración", estos síntomas pueden resolverse en unos pocos días.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: Conservar y almacenar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

PRESENTACIONES:

Estuche conteniendo 1frasco ampolla con liofilizado y una ampolla con solvente de dilución.

SOBREDOSIS:

La experiencia clínica ante una intoxicación aguda es limitada. Los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser observados cuidadosamente debido a que se ha observado deterioro renal (incluyendo falla renal) y anomalías de electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). En caso de hipocalcemia clínicamente significativa, ésta se puede revertir con una infusión de gluconato de calcio según lo indicado clínicamente.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

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

SAVANT

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Ante cualquier duda consulte a su médico"

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Savant Pharm S.A.
Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de Córdoba, Argentina
Certificado N°
Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO farmacéutico

Elaborado en: Laboratorios IMA SAIC. Palpa 2862 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

xxxxxxx
Emisión
Revisión



DAL POGGETTO Cristian
CUIL 20246140325

Última revisión: Savant_prospecto_V001_Junio 17 - Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)



SAVANT PHARM S.A.
CUIT 30669159885
Directorio



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO (LIOFILIZADO)

**DRONAFIX
ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG
Polvo liofilizado inyectable
Infusión Intravenosa**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: Ácido Zoledrónico 4 mg (como ácido zoledrónico monohidratado 4,264 mg),
Excipientes c.s.

Infusión intravenosa.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

Lote:

Vencimiento:

Savant Pharm S.A.

Director Técnico: Farm. Cristian Dal Poggetto.

Certificado N°

xxxxxxx
Emisión
Revisión

Última revisión: Savant_Rotulo primario_V001_Sep16 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 1 de 2

SAVANT

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO (SOLVENTE DE DILUCION)

DRONAFIX
SOLVENTE DE DILUCION
Solución Inyectable

Industria Argentina

Contenido: agua calidad inyectable 5 mL

Infusión intravenosa.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C

Lote:

Vencimiento:

Savant Pharm S.A.

Director Técnico: Farm. Cristian Dal Poggetto.

Certificado N°

xxxxxxx
Emisión
Revisión

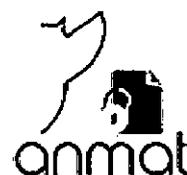
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



DAL POGGETTO Cristian
CUIL 20246140325



JUST TISCORNIA Belen Maria
CUIL 27279027987



Última revisión: Savant_Rotulo primario_V001_Sep16 - Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 2 de 2

Página 2 de 2



PROYECTO DE ROTULO (ENVASE SECUNDARIO)

DRONAFIX
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 MG
Polvo liofilizado inyectable
Infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 1 frasco ampolla con liofilizado y una ampolla de solvente.
Cada frasco-ampolla contiene: Ácido Zoledrónico 4 mg (como ácido zoledrónico monohidratado 4,264mg), excipientes: Manitol 220 mg, Citrato de sodio dihidrato 24 mg

Cada ampolla contiene: Agua calidad inyectable 5 mL.

Vía de administración: infusión Intravenosa.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Conservación: temperatura entre 15 y 30 °C.

Lote:

Vencimiento:

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

“Ante cualquier duda consulte a su médico”

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO farmacéutico

Savant Pharm S.A.

Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de Córdoba, Argentina

Tel: 011 4730 4606

www.savant.com.ar

Elaborado en: Laboratorios IMA SAIC. Palpa 2862

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

ónoma de Buenos



DAL POGGETTO Cristian

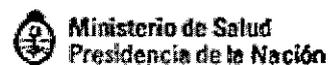
CUIL 20246140325

JUST TISCORNIA Belen Maria

CUIL 27279027987

Última revisión: Savant_Rotulo secundario_V001_sep16 - Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 1 de 1



11 de octubre de 2017

DISPOSICIÓN N° 10449

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58492

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000143-16-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg COMO ACIDO ZOLEDRONICO MONOHIDRATADO 4,264 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE	648626

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

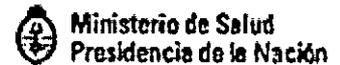
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Buenos Aires, 11 DE OCTUBRE DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 10449

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58492

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: SAVANT PHARM SA

N° de Legajo de la empresa: 7147

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DRONAFIX

Nombre Genérico (IFA/s): ACIDO ZOLEDRONICO

Concentración: 4 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica ó

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

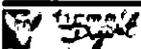
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg COMO ACIDO ZOLEDRONICO MONOHIDRATADO 4,264 mg

Excipiente (s)
MANITOL 220 mg
CITRATO DE SODIO DIHIDRATO 24 mg

Solventes: AGUA PARA INYECTABLE 5 ml / AMPOLLA VIDRIO (I)

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE, CON TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO) Y TAPA FLIP OFF

Contenido por envase primario: ESTUCHE CONTENIENDO 1FRASCO AMPOLLA CON LIOFILIZADO Y UNA AMPOLLA CON SOLVENTE DE DILUCIÓN.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: No corresponde

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HORAS

Forma de conservación, desde: 2° C Hasta: 8° C

Otras condiciones de conservación: LIOFILIZADO RECONSTITUIDO CON AMPOLLA DE 5 ML DE AGUA PARA INYECTABLES Y DILUIDO A 100 ML CON SOLUCIÓN SALINA 0.9 % Ó SOLUCIÓN DE DEXTROSA 5%

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

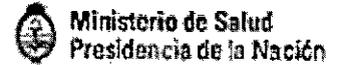
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: M05BA08

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: - Tratamiento de metástasis osteolíticas, osteoblásticas y mixtas de neoplasias sólidas y lesiones osteolíticas de mieloma múltiple, conjuntamente con el tratamiento estándar antineoplásico. En el caso de neoplasia de próstata, el paciente tiene que haber progresado con al menos una línea de hormonoterapia. - Tratamiento de pacientes con hipercalcemia inducida por neoplasias (HIT) definido como calcio sérico corregido por albúmina (cCa) mayor a 12,0mg/dL (3,0mmol/L).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

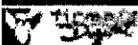
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

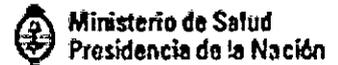
INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





LABORATORIOS IMA S.A.I.C.	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
------------------------------	---------	------------	----------------------------------	------------------------

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000143-16-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

