



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 6507

BUENOS AIRES, 11 DE SEPTIEMBRE DE 2014.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000269-13-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma DAXLEY ARGENTINA S.A. 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





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 6507

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 1271/13.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma DAXLEY ARGENTINA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 6507

especialidad medicinal de nombre comercial ÁCIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY y nombre/s genérico/s ACIDO ZOLEDRONICO, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 28/05/2014 10:37:04, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF - 28/05/2014 10:37:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 28/05/2014 10:37:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 28/05/2014 10:37:04.

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 6507

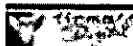
presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.


ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese 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° 1-0047-0001-000269-13-7



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT



	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE	

ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY
ACIDO ZOLEDRÓNICO 4 MG
INYECTABLE LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Leer todo este prospecto cuidadosamente antes de recibir el medicamento, porque contiene información importante para Usted.

- Conserve este prospecto. Es probable que necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna otra pregunta, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermera.
- Si tiene algún efecto secundario. Hable con su médico, farmacéutico o enfermera. Esto incluye alguna posibilidad de efectos secundarios que no figuran en este prospecto.


Que hay en este prospecto:

1. Que es Acido Zoledrónico Daxley y para que sirve.
2. Que es lo que necesita saber antes de que le den Acido Zoledrónico Daxley.
3. Como se usa Acido Zoledrónico Daxley.
4. Efectos secundarios posibles.
5. Como almacenar Acido Zoledrónico Daxley.
6. Contenido del paquete y otra información.

1. Que es Acido Zoledrónico Daxley y para que sirve

La sustancia activa es Acido Zoledrónico, perteneciente a un grupo de sustancias llamadas bifosfonatos. El acido zoledrónico trabaja enlazándose al hueso y disminuye la tasa de intercambio óseo. Se usa:

- Para prevenir las complicaciones óseas, Ej.: fracturas, en pacientes adultos con metástasis en los huesos (diseminación del cáncer desde sitio primario hasta los huesos).
- Para reducir la cantidad de calcio en sangre en pacientes adultos donde es demasiado alto debido a la presencia de un tumor. Los tumores pueden acelerar el cambio normal del hueso de tal manera que se aumenta la liberación de calcio desde el hueso. Esta condición se conoce como hipercalcemia inducida por un tumor (HNM)

	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE	

2. Que es lo que necesita saber antes de que le den Acido Zoledrónico Daxley

Siga cuidadosamente las instrucciones que le dio su médico.

Su médico le llevará a cabo exámenes de sangre antes de empezar con el tratamiento con Acido Zoledrónico Daxley y chequeará su respuesta al tratamiento con intervalos regulares.

No se le debe administrar Acido Zoledrónico Daxley:

- Si usted está amamantando.
- Si usted es alérgico al ácido zoledrónico, otros bifosfonatos (grupo de sustancias a la cual ácido zoledrónico Daxley pertenece), o algunos de los otros ingredientes de este medicamento.

Advertencias y Precauciones

Antes que le suministren Acido Zoledrónico Daxley, dígame a su médico:


- Si tiene o ha tenido problemas de riñón.
- Si tiene o ha tenido dolor, hinchazón o entumecimiento de la mandíbula, sensación de pesadez o el desprendimiento de un diente.
- Si ha tenido tratamiento dental o debe someterse a una cirugía dental, dígame a su odontólogo que está siendo tratado con Acido Zoledrónico Daxley.
- Luego de haber recibido Acido Zoledrónico Daxley, puede producirse una disminución en los niveles de calcio en la sangre que lleva a calambres musculares, sequedad de la piel, sensación de quemazón. También se han reportado convulsiones, alteraciones en los latidos del corazón, espasmos, crispación como un efecto causado por la baja de calcio en sangre. En algunos casos el bajo nivel de calcio en sangre puede amenazar la vida. Debe dar aviso inmediato a su doctor si presenta alguno de estos síntomas.

Pacientes de 65 años y más

Acido Zoledrónico Daxley se puede suministrar a personas de 65 años y más. No hay evidencia para sugerir que se necesitan tomar precauciones extras.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Acido Zoledrónico Daxley en niños menores de 18 años y adolescentes.

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE	

Otros medicamentos y Acido Zoledrónico Daxley

Dígale a su médico si está tomando, recientemente tomó o podría tomar algún otro medicamento. Es muy importante decirle a su médico si está tomando:

- Aminoglucósidos (Medicamentos usados para el tratamiento de infecciones severas), puesto que la combinación de este con bifosfonatos puede causar que el nivel de calcio en sangre llegue a ser demasiado bajo.
- Talidomida (medicamento que se usa para tratar a ciertos tipos de cáncer de la sangre que implica el hueso) u otros medicamentos que puedan dañar a los riñones.
- Aclasta (medicamento que contiene Acido Zoledrónico y es usado para tratar la osteoporosis y otras enfermedades no cancerosas del hueso), u otros bifosfonato puesto que los efectos combinados de estas medicinas junto con Acido Zoledrónico Daxley son desconocidos.
- Medicamentos antiangiogénicos (usados para el tratamiento de cáncer) puesto que la combinación de estos con Acido Zoledrónico Daxley se ha asociado con casos de osteonecrosis de la mandíbula.

Embarazo y Lactancia


No le deben administrar Acido Zoledrónico Daxley si está embarazada. Dígale a su médico si usted esta embarazada o piensa que puede estarlo.

No le deben administrar Acido Zoledrónico Daxley si esta amamantando.

Pregunte a su médico por consejos antes de tomar algún medicamento durante el embarazo o lactancia

Conducción y uso de máquinas

Algunas de las reacciones adversas, por ejemplo mareos y somnolencia, pueden alterar la habilidad de conducir y utilizar máquinas. Por ello, se debe tener cuidado al conducir y utilizar máquinas o realizar tareas que requieran plena atención, si está siendo tratado con Acido Zoledrónico.

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE	

3. Como se usa Acido Zoledrónico Daxley

- Debe ser suministrado por un profesional del cuidado de la salud capacitado en la administración de bifosfonatos intravenosos (a través de una vena).
- Su médico le deberá recomendar que beba suficiente agua antes de cada tratamiento para prevenir la deshidratación.
- Siga cuidadosamente todas las otras instrucciones dadas por su doctor, farmacéutico o enfermera.

Cuanto se debe administrar de Acido Zoledrónico Daxley

- Lo usual es una dosis única de 4 mg.
- Si tiene problemas de riñón, su médico le suministrará una dosis menor dependiendo de la severidad de su problema de riñón.


Con que frecuencia se suministra Acido Zoledrónico Daxley

- Si usted está recibiendo tratamiento para la prevención de las complicaciones óseas debido a metástasis de hueso, deberán suministrarle una infusión de Acido Zoledrónico Daxley cada tres o cuatro semanas.
- Si usted esta recibiendo tratamiento para reducir la cantidad de calcio en su sangre, será normal suministrarle solo una infusión de Acido Zoledrónico Daxley.

Como se administra Acido Zoledrónico Daxley

- Acido Zoledrónico Daxley se suministra como un goteo (infusión) en la vena que debe tomar al menos 15 minutos y debe ser administrada como única solución intravenosa en una línea separada de la infusión.

A los pacientes que poseen niveles de calcio en sangre bajos deberán también prescribirles calcio y suplementos de vitamina D que deberán tomarse cada día.

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE	

Si le suministran más Acido Zoledrónico Daxley de lo que usted debe recibir

Si usted recibe dosis más altas de las recomendadas, debe ser cuidadosamente monitoreado por su médico. Esto es porque puede desarrollar anomalías de los electrolitos en sangre (por ej: anormales los niveles de calcio, fósforo y magnesio) o cambios en la función renal, incluyendo daño renal severo. Si su nivel de calcio continúa bajo, usted puede recibir un suplemento de calcio por infusión.

4. Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, aunque no todos los sufren. Los más comunes son generalmente leves y probablemente desaparecen después de un corto tiempo.


Dígale a su médico en forma urgente si presenta cualquiera de los siguientes efectos secundarios:

Comunes (puede afectar hasta 1 entre 10 personas)

- Deterioro severo del riñón (será determinado por su médico con un análisis de sangre específico).
- Nivel bajo de calcio en sangre.

No comunes (puede afectar hasta 1 entre 100 personas):

- Dolor en la boca, dientes o mandíbula, inflamación o úlceras en la boca, entumecimiento o pesadez en la mandíbula, o el desprendimiento de un diente. Esto puede ser un signo de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis). Dígale inmediatamente a su odontólogo o médico si tiene estos síntomas.
- Ritmo cardíaco irregular (fibrilación atrial) se puede ver en pacientes que reciben ácido zoledrónico para la osteoporosis postmenopáusica. No está claro si el ácido zoledrónico causa este ritmo irregular cardíaco pero debe informarlo a su médico si tiene estos síntomas luego de la administración de Ácido Zoledrónico.
- Reacciones alérgicas severas: Dificultad para respirar, hinchazón de la cara y la garganta.

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE	

Dígale a su médico lo antes posible sobre algunos de los efectos secundarios posibles:

Muy comunes (puede afectar a más de 1 entre 10 personas):


- Bajo nivel de fosfato en sangre.

Comunes (puede afectar hasta 1 entre 10 personas):

- Dolor de cabeza y síndrome similar a la gripe que consiste en fiebre, fatiga, debilidad, somnolencia, escalofríos, dolor de huesos y articulaciones. En algunos de los casos no hay un tratamiento específico requerido y los síntomas desaparecen después de un corto tiempo (un par de horas o días).
- Reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos así como pérdida de apetito.
- Conjuntivitis.
- Niveles bajos de glóbulos rojos (anemia).

No comunes (puede afectar hasta 1 entre 100 personas)

- Reacciones de hipersensibilidad
- Presión arterial baja
- Dolor de pecho
- Reacciones cutáneas (enrojecimiento e hinchazón) en el sitio de la infusión, rash, picazón.
- Alta presión arterial, dificultad para respirar, dolor, trastornos del sueño, hormigueo, entumecimiento de las manos o pies, diarrea.
- Bajo recuento de glóbulos blancos y plaquetas.
- Niveles bajos de potasio y magnesio en sangre. Su médico monitoreará esto y tomará medidas necesarias.
- Somnolencia
- Lagrimeo de ojo, ojo sensible a la luz.
- Frialdad repentina con desmayos, flacidez o colapso.
- Dificultad al respirar con silbancias y tos.
- Urticaria.

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE	

Raras (puede afectar hasta 1 entre 1000 personas)

- Latidos cardíacos lentos.
- Confusión.
- Fractura inusual del hueso del muslo en pacientes con tratamiento a largo plazo para tratamiento de osteoporosis puede ocurrir raramente. Comuníquese con su médico si usted experimenta dolor, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle, ya que esto puede ser una indicación temprana de una posible fractura del hueso del muslo.
- Enfermedad pulmonar intersticial (inflamación del tejido alrededor de los alvéolos de los pulmones).
- Síndrome similar a la gripe, incluyendo artritis e hinchazón de las articulaciones.

Muy raras (puede afectar hasta 1 entre 10.000 personas)

- Desmayos debido a presión arterial baja
- Dolor severo de huesos, articulaciones y/o músculos, ocasionalmente incapacitantes.
- Enrojecimiento doloroso y/o hinchazón del ojo.

Si usted tiene algún efecto secundario, hable con su médico, farmacéutico o enfermera. Esto incluye algún posible efecto secundario no listado en este prospecto.


5. Como almacenar ácido zoledrónico daxley

Su médico, farmacéutico o enfermera conocen como almacenar Acido Zoledrónico Daxley correctamente.

Después de la primera abertura, ácido zoledrónico daxley solución para infusión debe ser usado preferentemente en forma inmediata. Si la solución no es usada inmediatamente, deberá ser almacenada en heladera a 2°C-8°C.

El producto debe ser preparado por personal entrenado (enfermera, farmacéutico o doctor).

El producto tiene un vencimiento de 24 meses. Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C. En su envase original.

	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE	

6. Contenido del paquete y otra información

Que contiene Acido Zoledrónico Daxley

- La sustancia activa de Acido Zoledrónico Daxley es ácido zoledrónico. Cada frasco ampolla contiene 4,264 mg de ácido zoledrónico monohidrato correspondientes a 4 mg de ácido zoledrónico.
- Los otros ingredientes son: manitol, citrato de sodio y agua para inyección.

Como es Acido zoledrónico Daxley y contenido del paquete

Se suministra en un frasco ampolla conteniendo el polvo para reconstituir (liofilizado) y una ampolla con el solvente de dilución.

"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".

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

Certificado N°

Director Técnico: Verónica Luján Quiroga – Farmacéutica

Daxley Argentina S.A - José Ingenieros 2489, localidad de Olivos, Vicente López, Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Elaborado en: Palpa 2862, C.A.B.A., Argentina.

Rev. 05-2014




CHIALE Carlos Alberto
 Administrador Nacional
 Ministerio de Salud
 ANMAT



QUIROGA Verónica Luján
 Directora Técnica
 Daxley Argentina S.A.
 30.71116146.1



SZAMRYNSKYJ Cristina
 Apoderada
 Daxley Argentina S.A.
 30-71116146-1

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	PROYECTO DE PROSPECTO	

PROYECTO DE PROSPECTO

ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY
ACIDO ZOLEDRÓNICO 4 MG
INYECTABLE LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Acido Zoledrónico liofilizado:

Cada frasco-ampolla contiene:

Ácido Zoledrónico monohidrato (equivalentes a 4 mg de ácido zoledrónico anhidro)	4,264 mg
Manitol	220,000 mg
Citrato de sodio	24,000 mg

Cada ampolla de disolvente contiene:


Agua para inyectables	5,0 ml
-----------------------	--------

ACCIÓN TERAPÉUTICA: inhibidor de la resorción osteoclástica.

Clasificación ATC: M05BA 08.

INDICACIONES:

Regulador del metabolismo óseo. Tratamiento de metástasis óseas osteolíticas y mixtas de tumores sólidos y lesiones osteolíticas de mieloma múltiple, junto con una terapia antineoplásica convencional. Tratamiento de hipercalcemia de neoplasia maligna (HNM).

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	PROYECTO DE PROSPECTO	

ACCION FARMACOLÓGICA:

General: Acido Zoledrónico pertenece al grupo de los bifosfonatos y su acción farmacológica principal es la inhibición de la resorción ósea.

Aunque el mecanismo de la acción antiresortiva no se conoce completamente, se cree que varios factores son los que contribuyen a esta acción. In vitro el ácido zoledrónico inhibe la actividad de los osteoclastos e induce la apoptosis de los mismos. El ácido zoledrónico también bloquea la resorción de los osteoclastos del hueso mineralizado y del cartílago a través de su unión al hueso, además inhibe el aumento de actividad de los osteoclastos y la liberación de calcio óseo inducido por varios factores estimulantes liberados por los tumores.

FARMACOCINÉTICA:


Distribución: infusiones únicas o múltiples de 5 ó 15 minutos, en dosis de 2; 4; 8 ó 16 mg de ácido zoledrónico fueron administrados a 64 pacientes con cáncer y metástasis óseas. Después de la infusión las concentraciones de ácido zoledrónico declinan en el plasma en un proceso trifásico, observando en los pacientes las siguientes vidas medias: T ½a 0,24 horas y T ½b 1,87 horas, por distribución y eliminación rápida, seguida por una fase de eliminación terminal con una vida media de T ½g 146 horas mostrando bajas concentraciones en sangre después de 28 días de aplicada la dosis.

El área bajo la curva (AUC 0-24h) fue proporcional a una concentración plasmática de 2 a 16 mg ácido zoledrónico.

Acido zoledrónico no muestra afinidad por los componentes de la sangre y la unión a las proteínas plasmáticas es baja (aprox. 56%) e independiente de la concentración de Ácido zoledrónico.

Metabolismo: el ácido zoledrónico no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450 in vitro y no sufre biotransformación in vivo. No se metaboliza, sino que se excreta inalterado por vía renal. En estudios realizados en animales, menos del 3 % de la dosis administrada por vía intravenosa se encontró en heces, mientras que el resto se recuperó en orina ó se depositó en el tejido óseo, eliminándose inalterado por vía renal.

Excreción: en un estudio en 64 pacientes con cáncer y metástasis óseas, el 39 ± 16 % de la dosis de ácido zoledrónico administrado se recuperó en orina después de las 24 horas, mientras que el resto corresponde a la droga que presumiblemente se une al tejido óseo, de éste se libera lentamente volviendo a la circulación sistémica con una vida media de 146 horas. El área bajo la curva (concentración plasmática versus tiempo) fue lineal relativo a la dosis y el porcentaje acumulado de la

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	PROYECTO DE PROSPECTO	

droga excretada en 0-24 horas fue independiente de la dosis. El clearance renal de 0-24 horas en estos pacientes fue de $3,7 \pm 2,0$ L/h y el clearance plasmático representando la eliminación renal más la del hueso, fue de $5,6 \pm 2,5$ L/h. El clearance del ácido zoledrónico es independiente de la dosis y no se ve afectado por el peso corporal, sexo, edad o raza. En un estudio en 64 pacientes con neoplasias, se observa que la depuración (clearance) renal de Ácido zoledrónico es directamente proporcional a la depuración de creatinina y representa el $75 \pm 33\%$ de la depuración de esta última, cuya media es de $84 \pm 29\%$ ml/min (variación de 22 y 143 ml/min).

Población especial: no hay datos farmacocinéticos en pacientes con hipercalcemia.

Pediatría: Información escasa en niños con osteogenesis imperfecta severa sugiere que la farmacocinética del Ácido zoledrónico en niños entre 3 y 17 años es similar a la de los adultos a similar nivel de dosis en mg/kg. Edad, género, peso corporal y clearance de creatinina parecen no tener efecto en la exposición sistémica al Ácido Zoledrónico. Sin embargo no se recomienda su uso en pacientes pediátricos.

Geriatría: la farmacocinética del ácido zoledrónico no fue afectada por la edad en pacientes con cáncer y metástasis óseas cuyo rango de edad está entre los 68 y 84 años.

Raza: la farmacocinética del ácido zoledrónico no es afectada por la raza en pacientes con cáncer o metástasis óseas.


Insuficiencia hepática: no hay datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: no hay datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal severa. En estudios con pacientes con cáncer y metástasis óseas se observa que la depuración (clearance) renal de Ácido zoledrónico es directamente proporcional a la depuración de creatinina y representa el $75 \pm 33\%$ de la depuración de esta última, cuya media es de $84 \pm 29\%$ ml/min (variación de 22 y 143 ml/min).

FARMACODINAMIA:

El Ácido Zoledrónico pertenece a una nueva clase de bifosfonatos muy potentes que actúan principalmente en el hueso. Es uno de los inhibidores de la resorción ósea más potentes conocido hasta la fecha.

La acción selectiva de los bifosfonatos en el hueso se basa en su afinidad por el hueso mineralizado, aunque el mecanismo molecular preciso que conduce a la inhibición de la actividad osteoclástica aún se

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	PROYECTO DE PROSPECTO	

desconoce. En los estudios a largo plazo con animales, se observó que inhibe la remoción ósea sin perjudicar la formación, la mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso. Además posee varias propiedades antitumorales que podrían contribuir a la eficacia global que se observa durante el tratamiento de las osteopatías metastásicas. Los ensayos preclínicos han evidenciado las siguientes propiedades:

In vivo: inhibición de la resorción ósea por osteoclastos, lo cual altera el microentorno medular haciéndolo menos propicio para el crecimiento de las células tumorales, actividad antiangiogénica y actividad analgésica.

In Vitro: inhibición de la proliferación de osteoblastos, actividad citostática directa y proapoptósica en células tumorales, efecto citostático sinérgico con otros fármacos antineoplásicos, actividad antiadhesiva/anti-invasiva.

POSOLOGIA:

Acido Zoledrónico Daxley sólo debe ser administrado por un profesional de la salud con experiencia en la administración intravenosa de bifosfonatos.

Tratamiento de metástasis óseas y tratamiento de lesiones osteolíticas junto con una terapia antineoplásica convencional:


Adultos y personas de edad avanzada: la dosis en el tratamiento de las metástasis óseas y de las lesiones osteolíticas es de 4 mg de ácido zoledrónico en solución reconstituida y posteriormente diluida (con 100 ml de una solución de cloruro de sodio al 0,9% o una solución de dextrosa al 5%), administrada en infusión intravenosa de 15 minutos cada 3-4 semanas.

Adicionalmente, los pacientes deberían recibir en forma oral, 500 mg de un suplemento de calcio y 400 UI de vitamina D diarios.

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

Tratamiento de la HNM:

En adultos y personas de edad avanzada la dosis recomendada en hipercalcemia inducida por tumores (concentración de calcio sérico corregida respecto a la albúmina $3 > 12$ mg/dl o 3 mmol/L) es de 4 mg

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	PROYECTO DE PROSPECTO	

administrada en única dosis por vía intravenosa en no menos de 15 minutos. Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados antes de la administración.

Los pacientes que muestran una respuesta completa (normalización del calcio sérico $\leq 2,7$ mmol/L) y recaen o que son refractarios al tratamiento inicial, pueden volver a ser tratados con 8 mg de ácido zoledrónico, administrado en una infusión única intravenosa de 15 minutos. Sin embargo se esperará por lo menos una semana antes de la repetición del tratamiento por si se produce una respuesta completa a la dosis inicial.

Insuficiencia renal:

En pacientes con función renal reducida e insuficiencia renal grave, se considerará el tratamiento con Ácido Zoledrónico sólo después de evaluar los riesgos y beneficios del mismo.

En ensayos clínicos se excluyeron a los pacientes con valores de creatinina sérica $> 400 \mu\text{mol/L}$ o $>4,5$ mg/dL. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con HNM si los valores de creatinina sérica son $< 400 \mu\text{mol/L}$ o $<4,5$ mg/dL.

Prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias avanzadas que involucran el 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 la depuración (Clearance) de creatinina.

Los pacientes con insuficiencia renal grave con una depuración de creatinina inferior a 30 ml/min no deberían recibir Ácido Zoledrónico.

Los pacientes con creatinina serica $\geq 265 \mu\text{mol/L}$ $p \geq 3$ mg/dl fueron excluidos de estudios clínicos realizados.

Para los pacientes con metástasis ósea con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina entre 30-60 ml/min previo a iniciar la terapia) se recomiendan las siguientes dosis:

Clearance de creatinina (ml/min)	Dosis recomendada de ácido zoledrónico
> 60 ml/min	4,0 mg
50-60	3,5 mg

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	PROYECTO DE PROSPECTO	

40-49	3,3 mg
30-39	3,0 mg

Durante el tratamiento la concentración de creatinina sérica debe evaluarse antes cada dosis de ácido zoledrónico, y el tratamiento debe ser ajustado para evitar el daño renal (Ver advertencias y precauciones).

Además se recomienda administrar un suplemento de 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D diaria, por vía oral.

Liofilizado:

Preparación de la solución: cada vial de ácido zoledrónico se reconstituye con 5,0 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.

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.

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	PROYECTO DE PROSPECTO	

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.

Acido Zoledrónico Daxley tiene un vencimiento de 24 meses y no debe ser utilizado luego de su fecha de vencimiento.

CONTRAINDICACIONES:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al ácido zoledrónico u otros bifosfonatos o a algunos de los excipientes de la formulación del ácido zoledrónico.

Hipocalcemia.

Insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina <35 ml/min.

Embarazo y lactancia.


ADVERTENCIAS:

Antes de la administración de Acido Zoledrónico, los pacientes deben ser hidratados de manera apropiada. Esto es especialmente importante en los pacientes de edad avanzada y en los que reciben tratamiento con diuréticos.

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

Hipocalcemia y metabolismo mineral

Antes de iniciar el tratamiento con Acido Zoledrónico, se debe tratar de manera efectiva la hipocalcemia preexistente con un complemento adecuado de calcio y Vitamina D. De la misma manera, es necesario tratar debidamente cualquier otro trastorno del metabolismo electrolítico, por ejemplo, aumento o disminución de la funcionalidad de la glándula paratiroidea, cirugía de tiroides, cirugía de paratiroides, síndromes de mala absorción, extirpación del intestino delgado.

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	PROYECTO DE PROSPECTO	

Se recomienda firmemente el monitoreo clínico de los niveles de calcio y minerales (fósforo y magnesio) en estos pacientes.

La enfermedad ósea de Paget se caracteriza por un elevado recambio óseo. Se recomienda que los pacientes que padezcan esta patología reciban la dosis diaria recomendada de calcio y vitamina D, sobre todo durante los primeros 10 días que siguen a la administración de Acido Zoledrónico. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas de hipocalcemia. Además, el médico deberá controlar clínicamente a los pacientes con riesgo de desarrollarla.

Se deberá informar a las pacientes posmenopáusicas con osteoporosis acerca de la importancia de la suplementación con calcio y vitamina D para mantener los niveles de calcio sérico.

Suplementos de calcio y vitamina D

Tratamiento y prevención de la osteoporosis

Es importante el aporte suplementario adecuado de calcio y de Vitamina D en hombres y mujeres con osteoporosis o en mujeres tratadas para prevenir la osteoporosis postmenopausica cuando el consumo de dichas sustancias con los alimentos sea insuficiente.

Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera


Se recomienda el aporte suplementario de calcio y vitamina D en los pacientes que reciben tratamiento para prevenir las fracturas clínicas tras una fractura de cadera.

Deterioro renal

Debido a los riesgos clínicamente significativos del deterioro en la función renal los cuales pueden progresar a insuficiencia renal, la dosis única del ácido zoledrónico no debe exceder de los 5 mg y la duración de la infusión no menos de 15 minutos.

El uso de Acido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <35 ml/min) está contraindicado debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal en esta población.

Hay reportes de deterioro renal luego de la administración de Acido Zoledrónico especialmente en pacientes con compromiso renal preexistente o factores de riesgo adicionales (por ejemplo: edad avanzada, pacientes oncológicos que reciben quimioterapia, medicaciones nefrotóxicas concomitantes, medicación diurética concomitante, o deshidratación posterior a la administración de Acido Zoledrónico). El daño renal se ha observado en los pacientes después de una sola administración.

 Daxley <small>DAXLEY ARGENTINA S.A.</small>	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	PROYECTO DE PROSPECTO	

En pacientes con deterioro renal subyacente o con cualquiera de los factores de riesgo descriptos más arriba, raramente ha ocurrido insuficiencia renal que requiera diálisis o con desenlace fatal.


Se deberán tener en cuenta las siguientes precauciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas a nivel renal:

- Se deberá evaluar el clearance de creatinina antes de cada dosis. Los pacientes que reciben ácido zoledrónico deben ser sometidos a estudios de los parámetros de la función renal antes del tratamiento y periódicamente después del tratamiento para monitorear la función renal.
- El riesgo potencial de la insuficiencia renal y las consecutivas dosis con ácido zoledrónico debe ser evaluado cuidadosamente frente los potenciales beneficios del tratamiento.
- Acido zoledrónico Daxley debe ser utilizado con precaución cuando es usado concomitantemente con otros productos medicinales que tengan impacto en la función renal.
- Los pacientes, especialmente los de edad avanzada y aquellos que reciben medicación diurética, deben ser hidratados apropiadamente antes de la administración de Acido Zoledrónico.
- La dosis única de Acido Zoledrónico no debe exceder los 5 mg y la duración de la infusión no debe ser menor a los 15 minutos.

Osteonecrosis de la mandíbula

Estudios clínicos recientes han demostrado la presencia de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con cáncer que reciben regimenes de tratamientos que incluyen bisfosfonatos; algunos de estos pacientes estaban medicados con quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos reportados se habían asociado con procedimientos invasivos como extracciones dentales; algunos de ellos habían presentado signos locales de infección que incluía osteomielitis. Un examen dental llevado a cabo por un odontólogo es recomendado antes de la instauración del tratamiento con ácido zoledrónico en pacientes con factores de riesgo concomitante como cáncer, quimioterapia, uso de corticosteroides y en paciente con poca higiene oral.

Mientras el paciente esté en tratamiento activo con ácido zoledrónico deberá evitarse cualquier procedimiento oral invasivo para los pacientes que desarrollan osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, las cirugías dentales pueden exacerbar esta condición. Para pacientes que requieren procedimientos dentales, no existe información disponible que sugiera que la discontinuidad del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula.

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	PROYECTO DE PROSPECTO	

Algunos casos ocurrieron en pacientes con osteoporosis posmenopausicas tratadas ya sea con bifosfonatos orales o intravenosos.

Si los pacientes desarrollan una osteonecrosis de la mandíbula mientras reciben un tratamiento con algún bifosfonato, la cirugía dental puede exacerbarla. No existen datos disponibles que sugieren si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que requieren una cirugía dental. El plan de tratamiento de cada paciente deberá basarse en el criterio clínico del médico tratante, tras una evaluación individual de los riesgos y beneficios.

Fracturas atípicas del fémur


Se han reportado fracturas atípicas subtrocantéreas y diafisarias en asociación con la terapia con bisfosfonatos, principalmente en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo para osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por encima del ensanchamiento supracondileo. Estas fracturas se producen después de un tratamiento mínimo o inexistente, y algunos pacientes experimentan dolor en el muslo o la ingle semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Las fracturas son a menudo bilaterales, por lo tanto debería examinarse el fémur contralateral en pacientes tratados con bisfosfonatos que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. También se han reportado mala cicatrización de esas fracturas. La interrupción del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con sospechas de fractura atípica de fémur debe ser considerada hasta realizarse una evaluación del paciente basada en una evaluación riesgo-beneficio individual. La causalidad no ha sido establecida, ya que estas fracturas también se producen en pacientes con osteoporosis que no han sido tratados con bisfosfonatos.

Durante el tratamiento con bifosfonatos, los pacientes deben ser instruidos de reportar cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle, y todo paciente que presente síntomas debe ser evaluado por la posible fractura del fémur.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Embarazo:

Acido Zoledrónico no debe ser utilizado en el embarazo debido a que puede causar daño en el feto si se lo administra a mujeres embarazadas. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	PROYECTO DE PROSPECTO	

esta medicación se le deberá informar del daño potencial al feto. Se deberá recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Ácido Zoledronico Daxley.

Lactancia:

Como no se sabe si el ácido zoledrónico es excretado por la leche materna, no debe ser administrado a mujeres que amamantan. Cabe señalar, sin embargo, que los bisfosfonatos no sólo se absorben poco a partir del tracto gastrointestinal sino que además, cuando se excretan en la leche, lo hacen formando un complejo bisfosfonato – calcio, que no se absorbe.

Pacientes con asma: Se han reportado casos de pacientes con broncoconstricción en pacientes sensibles a la aspirina que recibían concomitantemente bifosfonatos.

Utilizar Acido Zoledrónico con cuidado en pacientes sensibles a la aspirina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias: Algunas de las reacciones adversas, por ejemplo mareos y somnolencia, pueden alterar la habilidad de conducir y utilizar máquinas. Por ello, se debe tener cuidado al conducir y utilizar máquinas o realizar tareas que requieran plena atención, si está siendo tratado con Ácido Zoledrónico.


Dolor músculo esquelético: Se han reportados casos de dolores graves y en ocasiones incapacitante de huesos, articulaciones y/o músculos en pacientes tratados con bisfosfonatos. Sin embargo dichos informes han sido infrecuentes.

El tiempo para el inicio de los síntomas ha sido desde un día hasta varios meses después de comenzar la terapia con ácido zoledrónico. En la mayoría de los pacientes los síntomas se aliviaron al interrumpir el tratamiento. En algunos casos hubo recurrencia de los síntomas cuando el paciente se expuso nuevamente al mismo fármaco u otro bisfosfonato.

Alteraciones de Tests de Laboratorio: Las alteraciones de laboratorio están rdenadas por frecuencia, las más asiduas primero, de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (1/100 < 1/10), infrecuentes (1/1000 < 1/100), raras (1/10.000 < 1/1.000), muy raras (1/10.000), incluidos los casos aislados.

Muy frecuentes: Hipofosfatemia.

Frecuentes: aumento de la creatinina y la urea en sangre, hipocalcemia.

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	PROYECTO DE PROSPECTO	

Infrecuentes: hipomagnesemia.

Carcinogénesis: se realizaron estudios en ratones y ratas, con dosis orales de 0,1; 0,5 ó 2,0 mg/Kg /día, se observó un aumento en la incidencia de adenomas glándulas de Harderian en hembras y machos en todos los grupos tratados con dosis \geq a 0,002 veces la dosis intravenosa humana de 4 mg y en comparación con la superficie corporal relativa. En ratas se les administró dosis de 0,1; 0,5; ó 2,0 mg/Kg/día no se observó aumento de la incidencia de tumores, con dosis \leq a 0,2 veces la dosis intravenosa humana de 4 mg en comparación con la superficie corporal relativa.

Mutagénesis: el ácido zoledrónico no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad realizados.

Teratogénesis: el ácido zoledrónico fue teratogénico en ratas en dosis subcutáneas $3 < 0,2$ mg/Kg. No se observó teratogenicidad ni genotoxicidad en los conejos, pero si toxicidad materna.

INTERACCIONES:

No se han realizado estudios específicos de la interacción farmacológica in vivo con el Ácido zoledrónico. Estudios clínicos in Vitro e in vivo demostraron baja afinidad del Ácido zoledrónico para los componentes de la sangre humana. In Vitro, la unión a las proteínas plasmáticas del Ácido Zoledrónico varió del 28% en 200 mg/ml al 53% en 50 mg/ml.


Los estudios in vivo demostraron que el Ácido zoledrónico no es metabolizado, y se excreta en la orina como fármaco intacto. El Ácido zoledrónico no es metabolizado por el organismo y no afecta las enzimas del Citocromo P450 in Vitro.

Fármacos que pueden afectar la función renal

El Acido zoledrónico se elimina por vía renal. Es necesario tener cautela cuando Ácido zoledrónico se administra en asociación con productos medicinales que puedan afectar de manera significativa la función renal, por ejemplo, aminoglucósidos o diuréticos que pueden producir deshidratación.

Fármacos eliminados principalmente por vía renal

En pacientes con deterioro renal, la exposición sistémica con productos medicinales concomitantes que son eliminados principalmente por vía renal puede aumentar.

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	PROYECTO DE PROSPECTO	

Aminoglucósidos

Se recomienda cautela cuando se administran bifosfonatos, incluido el Ácido zoledrónico con aminoglucósidos, debido a que estos fármacos pueden tener un efecto aditivo para reducir el nivel sérico de calcio durante períodos prolongados. No se informó este efecto en los estudios clínicos realizados con Ácido zoledrónico.

Diuréticos de asa

Se deberá proceder con cautela al usar Acido Zoledrónico combinado con diuréticos de asa, debido a un aumento del riesgo de hipocalcemia.

Fármacos nefrotóxicos

Se indica tener prudencia al usar Acido Zoledrónico con otros fármacos potencialmente neurotóxicos, como por ejemplo los antiinflamatorios no esteroideos.

REACIONES ADVERSAS:

Después de la administración intravenosa del ácido zoledrónico, dentro de los tres días siguientes, se ha reportado una reacción de fase aguda, con síntomas que incluyen dolor en los huesos, fiebre, fatiga, artralgia, mialgia, rigidez y artritis con la subsecuente hinchazón de las articulaciones. Estos síntomas habitualmente se resuelven en pocos días.

Las reacciones adversas más importantes identificadas por el uso de Acido Zoledrónico son: deterioro de la función renal, osteonecrosis de la mandíbula, reacción de fase aguda, hipocalcemia, eventos adversos oculares, fibrilación atrial, anafilaxis.

En la siguiente tabla, se indican las reacciones adversas clasificadas por sistema órgano de acuerdo a su frecuencia: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100 < 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1.000 < 1/100$), raras ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocidas (no pueden ser estimadas en base a los datos disponibles).



ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY
Acido Zoledrónico 4 mg
Inyectable liofilizado

DOS-NAC-002

PROYECTO DE PROSPECTO

Sistema linfático y sanguíneo	
Comunes	Anemia
Poco comunes	Trombocitopenia, leucopenia.
Raras	Pancitopenia.
Sistema Inmune	
Poco comunes	Reacción de hipersensibilidad.
Raras	Edema angioneurótico.
Desordenes Psiquiátricos	
Poco comunes	Ansiedad, trastornos del sueño.
Raras	Confusión.
Sistema nervioso	
Comunes	Dolor de cabeza.
Poco comunes	Mareos, parestesia, alteración del sabor, hiperestesia, tremor, somnolencia.
Muy raras	Convulsiones, entumecimiento, tetania (secundaria a la hipocalcemia).
Ojos	
Comunes	Conjuntivitis.
Poco comunes	Visión borrosa, escleritis, inflamación orbital.
Muy raras	Uveítis, episcleritis.
Desordenes cardíacos	
Poco comunes	Hipertensión, hipotensión, fibrilación atrial, hipotensión seguida de síncope o colapso circulatorio.
Raras	Bradicardia.




ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY
Acido Zoledrónico 4 mg
Inyectable liofilizado

DOS-NAC-002

PROYECTO DE PROSPECTO

Muy raras	Arritmia cardíaca (secundaria a hipocalcemia).
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco comunes	Disnea, tos, broncoconstricción.
Raras	Enfermedad intersticial pulmonar.
Desórdenes gastrointestinales	
Comunes	Náuseas, vómitos, anorexia.
Poco comunes	Diarrea, constipación, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, boca seca.
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	
Poco comunes	Prurito, rash (incluyendo eritematoso y rash macular), incremento en la sudoración.
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Comunes	Dolor de huesos, mialgia, artralgia, dolor generalizado.
Poco comunes	Calambres musculares, osteonecrosis de la mandíbula.
Desórdenes renales y urinarios	
Comunes	Insuficiencia renal.
Poco comunes	Falla renal aguda, hematuria, proteinuria.
Desórdenes generales y en el sitio de administración	
Comunes	Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, rigides, malestar y enrojecimiento).
Poco comunes	Astenia, edema periférico, reacción en el sitio de inyección (incluyendo dolor, irritación, sudoración, endurecimiento), dolor de pecho, aumento de peso, reacción/shock anafiláctico, urticaria.
Raras	Artritis e hinchazón de las articulaciones como síntomas de reacción de fase aguda.
Investigaciones	

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	PROYECTO DE PROSPECTO	

Muy Comunes	Hipofosfatemia.
Comunes	Aumento de urea y creatinina en sangre, hipocalcemia.
Poco comunes	Hipomagnesemia, Hipocalcemia.
Raras	Hipercalemia, hipernatremia.

SOBREDOSIFICACION:

La experiencia clínica de sobredosis aguda con ácido zoledrónico es limitada.

Si el paciente ha recibido una dosis superior a la recomendada (máximo 5 mg), debe ser cuidadosamente monitoreado a fin de detectar posible insuficiencia renal (incluyendo falla renal aguda), anomalías de los electrolitos de la sangre (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). Si la sobredosis causa una hipocalcemia, puede corregirse con administración intravenosa de gluconato de calcio.

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (11) 4962-6666 / 2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel.: (11) 4941-6191 / 6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (11) 4801-5555.

Hospital Alejandro Posadas: Tel.: (11) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentación:


Envase conteniendo 1 frasco ampolla con liofilizado y 1 ampolla con disolvente.

Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C, en su envase original. No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Este medicamento tiene una vida útil de 24 meses.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	PROYECTO DE PROSPECTO	

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

Certificado N°

Director Técnico: Verónica Luján Quiroga – Farmacéutica

Daxley Argentina S.A - José Ingenieros 2489, localidad de Olivos, Vicente López, Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Elaborado en: Palpa 2862, C.A.B.A., Argentina.

Rev. 05-2014




CHIALE Carlos Alberto
 Administrador Nacional
 Ministerio de Salud
 ANMAT



QUIROGA Verónica Luján
 Directora Técnica
 Daxley Argentina S.A.
 30.71116146.1



SZAMRYNSKYJ Cristina
 Apoderada
 Daxley Argentina S.A.
 30-71116146-1

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	PROYECTO DE RÓTULOS – ENVASE PRIMARIO	

PROYECTO DE ETIQUETA

ACIDO ZOLEDRONICO DAXLEY
ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG
Inyectable liofilizado para infusión intravenosa

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: Acido zoledrónico monohidrato 4,264 mg (equivalente a 4 mg de acido zoledrónico anhidro),
 Manitol 220 mg, Citrato de sodio 24 mg.

Posología: ver prospecto.

Vía administración: IV

Lote:

Vto.:

Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C. En su envase original

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

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

Certificado N°

Director Técnico: Verónica Luján Quiroga – Farmacéutica

Daxley Argentina S.A - José Ingenieros 2489, Olivos, Vicente López

Elaborado en Palpa 2862, C.A.B.A., Argentina.

Rev. 05-2014




CHIALE Carlos Alberto
 Administrador Nacional
 Ministerio de Salud
 ANMAT
 S.S. A., Argentina.




QUIROGA Verónica Luján
 Directora Técnica
 Daxley Argentina S.A.
 30.71116146.1



SZAMRYNSKYJ Cristina
 Apoderada
 Daxley Argentina S.A.
 30-71116146-1

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	ACIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY Acido Zoledrónico 4 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-002
	PROYECTO DE RÓTULOS – ENVASE SECUNDARIO	

PROYECTO DE ESTUCHE

ACIDO ZOLEDRONICO DAXLEY
ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG
Inyectable liofilizado para infusión intravenosa

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 1 frasco-ampolla con liofilizado y 1 ampolla con disolvente.

Cada frasco ampolla contiene: Acido zoledrónico monohidrato 4,264 mg (equivalente a 4 mg de acido zoledrónico anhidro), Manitol 220 mg, Citrato de sodio 24 mg.

Cada ampolla disolvente contiene: Agua calidad inyectable 5,0 ml.

Posología: ver prospecto adjunto.

Vía administración: IV

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C. En su envase original

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Director Técnico: Verónica Luján Quiroga – Farmacéutica

Daxley Argentina S.A - José Ingenieros 2489, Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.

Elaborado en Palpa 2862, C.A.B.A., Argentina.

Rev. 05-2014



CHIABLE Carlos Alberto
 Administrador Nacional
 Ministerio de Salud
 ANMAT



QUIROGA Verónica Luján
 Directora Técnica
 Daxley Argentina S.A.
 30.71116146.1



SZAMRYNSKYJ Cristina
 Apoderada
 Daxley Argentina S.A.
 30-71116146-1





Buenos Aires, 11 DE SEPTIEMBRE DE 2014.-

DISPOSICIÓN N° 6507

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 57520

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: DAXLEY ARGENTINA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7435

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ÁCIDO ZOLEDRÓNICO DAXLEY

Nombre Genérico (IFA/s): ACIDO ZOLEDRONICO

Concentración: 4 mg

Forma farmacéutica: LIOFILIZADO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg

Excipiente (s)

MANITOL 220 mg
CITRATO DE SODIO 24 mg

Solventes: AGUA PARA INYECTABLE 5.00 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) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: 4,264 MG DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO MONOHIDRATO (EQUIVALENTES A 4 MG DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO).

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 MG Y 1 AMPOLLA DE DISOLVENTE ACONDICIONADOS EN CUNA PLÁSTICA, ACOMPAÑADOS DE 1 PROSPECTO.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HS

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: M05BA08

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Clasificación farmacológica: DROGAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ÓSEAS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Regulador del metabolismo óseo. Tratamiento de metástasis óseas osteolíticas y mixtas de tumores sólidos y lesiones osteolíticas de mieloma múltiple, junto con una terapia antineoplásica convencional. Tratamiento de hipercalcemia de neoplasia maligna (HNM).

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.	4003/11	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.	4003/11	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
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.	4003/11	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



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

Expediente N°: 1-0047-0001-000269-13-7



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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