



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-624-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 2 de Octubre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-005454-18-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005454-18-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ALAMUR / ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE Y SOLUCION INYECTABLE / 4 mg / 5 ml, aprobada por Certificado N° 55.706.

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

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ALAMUR / ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE Y SOLUCION INYECTABLE / 4 mg / 5 ml, el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2018-34393712-APN-DERM#ANMAT (ROTULO PRIMARIO DILUYENTE); IF-2018-34393752-APN-DERM#ANMAT (ROTULO PRIMARIO POLVO LIOFILIZADO); IF-2018-34393759-APN-DERM#ANMAT (ROTULO PRIMARIO SOLUCION INYECTABLE); IF-2018-34393766-APN-DERM#ANMAT (ROTULO SECUNDARIO POLVO LIOFILIZADO); IF-2018-34393772-APN-DERM#ANMAT (ROTULO SECUNDARIO SOLUCION INYECTABLE); el nuevo proyecto de prospectos obrante en el documento IF-2018-34393746-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-34393730-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 55.706, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición y rótulo, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-5454-18-8

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.10.02 17:21:50 ART
Localión: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

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
33715117584
Date: 2018.10.02 17:21:59 -0300'



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA DEL DILUYENTE

ALAMUR®

Solución Diluyente

Venta bajo receta
Industria argentina

Cada frasco ampolla de 5 ml de diluyente contiene: Agua para inyectable.

Utilizar para la reconstitución del producto que acompaña. Ver prospecto adjunto.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 55.706

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ELABORADO EN: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-34393712-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 19 de Julio de 2018

Referencia: 5454-18-8 rotulo primario diluyente alamur

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

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: 2018.07.19 07:09:18 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
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: 2018.07.19 07:09:18 -03'00'



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA DEL POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE

ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable

Venta bajo receta
Industria argentina

Cada frasco ampolla de **ALAMUR®** Polvo liofilizado inyectable contiene:
Ácido Zoledrónico (como Ácido Zoledrónico monohidratado) 4 mg. Excipientes: c.s.

Reconstituir con diluyente **ALAMUR®**. Luego diluir. Ver prospecto adjunto.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 55.706

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ELABORADO EN: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APROBADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-34393752-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 19 de Julio de 2018

Referencia: 5454-18-8 rotulo primario polvo liofilizado alamura.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

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: 2018.07.19 07:11:22 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
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: 2018.07.19 07:11:23 -03'00'



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA DE LA SOLUCIÓN INYECTABLE

ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg/5 ml
Solución inyectable

Industria argentina

Cada frasco ampolla contiene:

Ácido Zoledrónico (como Ácido Zoledrónico monohidratado) 4 mg. Excipientes: c.s.

Diluir antes de usar. Ver prospecto adjunto.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 55.706

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ELABORADO EN: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO L. BARROS
RBM/CA/PM

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-34393759-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 19 de Julio de 2018

Referencia: 5454-18-8 rotulo primario sol. inyectable alamura

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

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: 2018.07.19 07:11:35 -03'00'

Aña Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
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: 2018.07.19 07:11:36 -03'00'



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE DEL POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE

ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable

Venta bajo receta
Industria argentina

Envases conteniendo 1 frasco ampolla con polvo liofilizado inyectable más frasco ampolla con diluyente.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de polvo liofilizado contiene: Ácido Zoledrónico (como Ácido Zoledrónico monohidratado) 4 mg. Excipientes: Manitol, Citrato de sodio.
Cada frasco ampolla de diluyente contiene: Agua para inyección c.s.p. 5,0 ml.

Conservar a temperatura ambiente menor a 30° C.
La solución diluida, puede conservarse en heladera entre 2°C y 8°C, durante no más de 24 horas.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 55.706

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ELABORADO EN: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Iguales rótulos presentarán los envases conteniendo 3, 5, 10 y 50 frascos ampolla de polvo liofilizado inyectable más frasco ampolla diluyente, siendo esta última presentación exclusivamente para uso hospitalario.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO F. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-34393766-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 19 de Julio de 2018

Referencia: 5454-18-8 rotulo secundario polvo liofilizado alamura

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

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: 2018.07.19 07:11:48 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
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: 2018.07.19 07:11:49 -03'00'



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE DE LA SOLUCIÓN INYECTABLE

ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg/5 ml
Solución inyectable

Venta bajo receta
Industria argentina

Envases conteniendo 1 frasco ampolla con 5 ml de solución

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de 5 ml contiene: Ácido Zoledrónico (como Ácido Zoledrónico monohidratado) 4 mg. Excipientes: Manitol, Citrato de sodio, Agua para inyección.

Conservar a temperatura ambiente menor a 30° C.

La solución diluida, puede conservarse en heladera entre 2°C y 8°C, durante no más de 24 horas.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 55.706

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ELABORADO EN: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Iguales rótulos presentarán los envases conteniendo 3, 5, 10 y 50 frascos ampolla con 5 ml de solución, siendo esta última presentación exclusivamente para uso hospitalario.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
APPROVED

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-34393772-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 19 de Julio de 2018

Referencia: 5454-18-8 rotulo secundario sol. inyectable alamur

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

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: 2018.07.19 07:12:06 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
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: 2018.07.19 07:12:07 -03'00'



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

Venta bajo receta
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de **ALAMUR® 4 mg polvo liofilizado inyectable** contiene: Ácido Zoledrónico (como monohidrato) 4,00 mg. Excipientes: Manitol y citrato de sodio.

Cada frasco ampolla de diluyente contiene Agua para inyección 5,0 ml

Cada frasco ampolla de 5 ml de **ALAMUR® 4 mg/ 5ml solución inyectable** contiene: Ácido Zoledrónico (como monohidrato) 4,00 mg. Excipientes: Manitol, Citrato de sodio y Agua para inyección.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Fármaco para el tratamiento de enfermedades óseas, bifosfonatos.

Código ATC: M05BA08.

INDICACIONES

Hipercalcemia de origen tumoral

El Ácido Zoledrónico está indicado en el tratamiento de la Hipercalcemia inducida por tumor (HIT).

Y en la **Prevención de eventos relacionados con el esqueleto** (fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea, o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El Ácido Zoledrónico pertenece a la clase de los bisfosfonatos y actúa principalmente en el hueso. Es un inhibidor de la resorción ósea osteoclástica. La acción ósea selectiva de los bisfosfonatos se basa en su gran afinidad por el hueso mineralizado, pero el mecanismo molecular preciso que da lugar a la inhibición de la actividad osteoclástica aún no está claro. En estudios de larga duración en animales, el Ácido Zoledrónico inhibe la resorción ósea sin perjudicar la formación, mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso. Además de ser un muy potente inhibidor de la resorción ósea, el Ácido Zoledrónico posee varias propiedades antitumorales que pueden contribuir a su eficacia general en el tratamiento de la metástasis ósea. Se han demostrado las siguientes propiedades en estudios preclínicos:

- *In vivo*: Inhibición de la resorción ósea osteoclástica, lo que altera el microentorno de la médula ósea haciéndolo menos favorable al crecimiento de la célula tumoral, actividad antiangiogénica y actividad analgésica.

- *In vitro*: Inhibición de la proliferación osteoblástica, actividad citostática directa y proapoptótica sobre las células tumorales, efecto citostático sinérgico con otros fármacos anticancerígenos, actividad antiadhesiva/invasiva.

Eficacia clínica

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

El primer estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo comparó 4 mg de Ácido Zoledrónico con placebo para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (ERE) en pacientes con cáncer de próstata. La administración de 4 mg de Ácido Zoledrónico disminuyó significativamente la proporción de pacientes que experimentaron al menos un ERE, retrasó la mediana de tiempo hasta el primer ERE en más de 5 meses y redujo la incidencia anual de eventos por paciente – tasa de morbilidad esquelética. El análisis de eventos múltiples mostró una reducción del riesgo del 36% en el desarrollo de ERE en el grupo de 4 mg de Ácido Zoledrónico en comparación con placebo. Los pacientes que recibieron 4 mg de Ácido Zoledrónico registraron un menor incremento del dolor que los que recibieron placebo, alcanzando diferencias

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. ~~Industria~~ Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



significativas en los meses 3, 9, 21 y 24. Un menor número de pacientes tratados con 4 mg de Ácido Zoledrónico sufrió fracturas patológicas. Los efectos del tratamiento fueron menos pronunciados en pacientes con lesiones blásticas. Los resultados de eficacia se muestran en la **Tabla 1**.

En un segundo estudio, que incluía tumores sólidos diferentes del cáncer de mama y de próstata, 4 mg de Ácido Zoledrónico redujeron significativamente la proporción de pacientes con un ERE, retrasó la mediana de tiempo hasta el primer ERE en más de 2 meses y redujo la tasa de morbilidad esquelética. El análisis de eventos múltiples mostró una reducción del riesgo del 30,7% en el desarrollo de ERE en el grupo de 4 mg de Ácido Zoledrónico en comparación con placebo. Los resultados de eficacia se muestran en la **Tabla 2**.

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

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

* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales

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

NA No Alcanzado

NAp No Aplicable

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

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

* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales

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

NA No Alcanzado

NAp No Aplicable

En un tercer ensayo Fase III aleatorizado, doble ciego, se comparó 4 mg de Ácido Zoledrónico con pamidronato 90 mg cada 3 o 4 semanas en pacientes con mieloma múltiple & cáncer de mama con al menos



una lesión ósea. Los resultados demostraron que 4 mg de Ácido Zoledrónico mostraban una eficacia comparable a pamidronato 90 mg en la prevención de ERE. El análisis de eventos múltiples reveló una reducción significativa del riesgo del 16% en pacientes tratados con 4 mg de Ácido Zoledrónico en comparación con los pacientes que recibieron pamidronato. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 3.

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

	Algún ERE (+HIT)		Fracturas*		Radioterapia en hueso	
	Ácido Zoledrónico 4 mg	Pam 90 mg	Ácido Zoledrónico 4 mg	Pam 90 mg	Ácido Zoledrónico 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proporción de pacientes con ERE (%)	48	52	37	39	19	24
Valor p	0,198		0,653		0,037	
Mediana de tiempo hasta ERE (días)	376	356	NA	714	NA	NA
Valor p	0,151		0,672		0,026	
Tasa de morbilidad esquelética	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valor p	0,084		0,614		0,015	
Reducción del riesgo de sufrir eventos múltiples** (%)	16	-	NAP	NAP	NAP	Nap
Valor p	0,030		NAP		NAP	

* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales

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

NA No Alcanzado

NAP No Aplicable

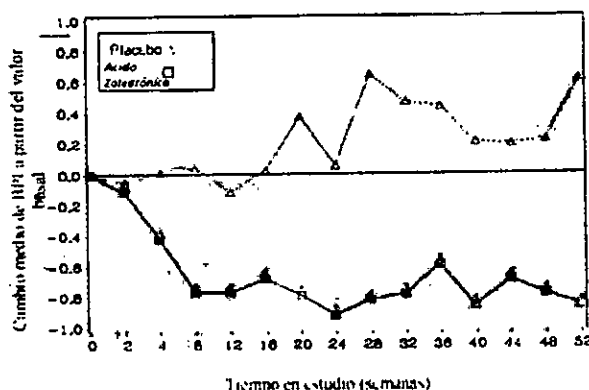
Se estudiaron también 4 mg de Ácido Zoledrónico en un ensayo controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego en 228 pacientes con metástasis óseas documentadas a partir de cáncer de mama, para evaluar el efecto de 4 mg de Ácido Zoledrónico sobre la tasa de ERE, calculada como el número total de ERE (excluyendo hipercalcemia y ajustado para fractura previa), dividido por el periodo total de riesgo. Los pacientes recibieron 4 mg de Ácido Zoledrónico o placebo cada cuatro semanas durante un año. Los pacientes se distribuyeron a partes iguales entre los grupos tratados con Ácido Zoledrónico y con placebo. La tasa de ERE (eventos/ persona año) fue 0,628 para Ácido Zoledrónico y 1,096 para placebo. La proporción de pacientes con al menos un ERE (excluyendo hipercalcemia) fue de 29,8% en el grupo tratado con Ácido Zoledrónico frente a 49,6% en el grupo con placebo (p=0,003). La mediana de tiempo hasta el inicio del primer ERE no se alcanzó en el brazo de tratamiento con Ácido Zoledrónico al final del ensayo y fue significativamente prolongada comparado con placebo (p=0,007). En un análisis de evento múltiple 4 mg de Ácido Zoledrónico redujeron el riesgo de EREs en un 41% (RR=0,59, p=0,019) comparado con placebo. En el grupo tratado con Ácido Zoledrónico, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de medida del dolor (utilizando el "Brief Pain Inventory", BPI) a las 4 semanas y en cada punto de tiempo posterior durante el estudio, en comparación a placebo (Figura 1). La puntuación en la escala de dolor obtenida con Ácido Zoledrónico fue consistentemente inferior a la basal y la reducción de dolor se acompañó de una tendencia decreciente en las puntuaciones obtenidas en la escala de uso de analgésicos.

Figura 1: Cambios medios en la puntuación de BPI respecto al valor basal. Las diferencias estadísticamente significativas están marcadas (*p<0,05) para las comparaciones entre tratamientos (4 mg de Ácido Zoledrónico frente a placebo)

TUTEUR S.A.C.I.P.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS
 *PNNPFRMM

FE-2018-34393706
 Farm. Jorgelina Ferrini
 TUTEUR S.A.C.I.P.I.A. #ANMAT



Resultados de los estudios clínicos en el tratamiento de la HIT

Los estudios clínicos en Hipercalcemia inducida por tumor (HIT) demostraron que el Ácido Zoledrónico se caracteriza por disminuir el calcio sérico y la excreción urinaria de calcio. En los estudios Fase I de búsqueda de dosis en pacientes con HIT de leve a moderada, las dosis efectivas ensayadas estuvieron en el rango de aproximadamente 1,2- 2,5 mg.

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

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

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

*valores de p comparados con pamidronato

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

En los estudios clínicos a 69 pacientes que recayeron o fueron refractarios al tratamiento inicial (Ácido Zoledrónico 4 mg, 8 mg o pamidronato 90 mg) se les repitió el tratamiento con 8 mg de Ácido Zoledrónico. La tasa de respuesta en estos pacientes fue de aproximadamente el 52%. Dado que a estos pacientes se les repitió el tratamiento solo con la dosis de 8 mg, no se dispone de datos que permitan la comparación con la dosis de 4 mg de Ácido Zoledrónico.

En los estudios clínicos realizados en pacientes con HIT, el perfil de seguridad global de los tres grupos de tratamiento (4 mg y 8 mg de Ácido Zoledrónico y 90 mg de pamidronato) fue similar en cuanto a tipo y gravedad.

Población pediátrica

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

Se compararon los efectos de Ácido Zoledrónico intravenoso en el tratamiento de pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con osteogénesis imperfecta grave (tipos I, III y IV) con los efectos de pamidronato intravenoso, en un ensayo abierto, internacional, multicéntrico, aleatorizado con 74 y 76 pacientes en cada grupo de tratamiento, respectivamente. El período de tratamiento del estudio fue de 12 meses precedidos por un período de screening de 4 a 9 semanas durante el cual se tomaron suplementos de vitamina D y calcio elemental durante al menos 2 semanas. En el programa clínico los pacientes de 1 a < 3 años recibieron 0,025



mg/kg de Ácido Zoledrónico (hasta una dosis única máxima de 0,35 mg) cada 3 meses y los pacientes de 3 a 17 años recibieron 0,05 mg/kg de Ácido Zoledrónico (hasta una dosis única máxima de 0,83 mg) cada 3 meses. Se llevó a cabo un ensayo de extensión para examinar la seguridad general y renal a largo plazo de la administración de Ácido Zoledrónico una vez al año o dos veces al año durante el periodo de tratamiento de la extensión de 12 meses en niños que habían completado un año de tratamiento con Ácido Zoledrónico o pamidronato en el estudio principal.

La variable principal del estudio fue el porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar desde el inicio hasta después de 12 meses de tratamiento. Los efectos del tratamiento sobre la DMO estimados fueron similares, pero el diseño del ensayo no fue suficientemente robusto para establecer la no inferioridad de eficacia para el Ácido Zoledrónico. En particular, no se observó una evidencia clara de eficacia sobre la incidencia de fracturas o de dolor. Se notificaron efectos adversos de fracturas de los huesos largos en las extremidades inferiores en aproximadamente un 24% (fémur) y 14% (tibia) de los pacientes con osteogénesis imperfecta grave tratados con Ácido Zoledrónico frente a un 12% y 5% de pacientes tratados con pamidronato, independientemente del tipo de enfermedad y de la causalidad pero la incidencia global de fracturas fue comparable para los pacientes tratados con Ácido Zoledrónico y con pamidronato: 43% (32/74) frente a 41% (31/76). La interpretación del riesgo de fractura se confunde con el hecho que las fracturas son acontecimientos frecuentes en pacientes con osteogénesis imperfecta grave, como parte del proceso de la enfermedad.

FARMACOCINÉTICA

Distribución

Perfusiones únicas y múltiples de 5 o 15 minutos de 2, 4, 8 o 16 mg de Ácido Zoledrónico administradas a 64 pacientes con metástasis óseas, dieron como resultado los datos farmacocinéticos siguientes, observándose que son independientes de la dosis.

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

El Ácido Zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina por un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con semividas de $t_{1/2\alpha}$ 0,24 y $t_{1/2\beta}$ 1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una semivida de eliminación terminal de $t_{1/2\gamma}$ 146 horas.

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

Metabolismo

El Ácido Zoledrónico no inhibe las enzimas del citocromo P450 humanas *in vitro* y no sufre biotransformación *in vivo*. En estudios en animales, menos del 3% de la dosis administrada se recuperó en heces, lo cual indica que la función hepática no desempeña una función importante en la farmacocinética del Ácido Zoledrónico.

Excreción

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

IF-2018-34393746-APN-DERM#ANMAT



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



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

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

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

Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos del Ácido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

El clearance renal de Ácido Zoledrónico se correlacionó significativamente de forma positiva con el clearance de creatinina, representando el clearance renal el $75 \pm 33\%$ del clearance de creatinina, que mostró una media de 84 ± 29 ml/min (rango de 22 a 143 ml/min) en los 64 pacientes con cáncer estudiados. El análisis de la población mostró que para un paciente con un clearance de creatinina de 20 ml/min (insuficiencia renal grave), o 50 ml/min (insuficiencia moderada), el correspondiente clearance esperado de Ácido Zoledrónico sería de 37% o 72% respectivamente, del de un paciente con un clearance de creatinina de 84 ml/min. Sólo se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

ALAMUR® sólo debe ser prescripto y administrado por profesionales de la salud con experiencia en la administración de bisfosfonatos intravenosos.

Posología

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

Adultos y pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea es de 4 mg de **ALAMUR®** cada 3 o 4 semanas.

Los pacientes deben recibir, a su vez, un suplemento oral de calcio de 500 mg y un multivitamínico que contenga 400 UI de vitamina D, diariamente.

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

Tratamiento de Hipercalcemia inducida por tumor (HIT)

Adultos y pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada de **ALAMUR®** en hipercalcemia (definida como concentración corregida de calcio sérico respecto a la albúmina $\geq 12,0$ mg/dl o 3 mmol/L) es de 4 mg, administrada en una única dosis de perfusión intravenosa.

Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados antes y después de la administración (ver **ADVERTENCIAS**).

Insuficiencia renal

En los pacientes con HIT que también presenten insuficiencia renal grave el tratamiento con **ALAMUR®** deberá considerarse solamente tras la evaluación de los riesgos y los beneficios. En los estudios clínicos, se excluyeron a los pacientes con creatinina sérica > 400 μ mol/l o $> 4,5$ mg/dl. No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica < 400 μ mol/l o $< 4,5$ mg/dl (ver **ADVERTENCIAS**).

Mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos

Cuando se inicia el tratamiento con **ALAMUR®** en pacientes con mieloma múltiple o con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se deberá determinar la creatinina sérica y el clearance de creatinina (CLcr). El CLcr se calcula a partir de la creatinina sérica utilizando la fórmula de Cockcroft Gault. No se recomienda **ALAMUR®** en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min) antes del

TUTEUR S.A. C.I.F.I.A. IP-2018-34393746-APN-DERM#ANMAT

ALBERTO P. BARROS
#DPMF#
pagina 6 de 16

Farm. Juana Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A. C.I.F.I.A.



inicio del tratamiento. En los estudios clínicos con **ALAMUR®**, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica >265 µmol/l o >3,0 mg/dl.

En pacientes con metástasis óseas que presentaban insuficiencia renal de leve a moderada (CLcr 30–60 ml/min) antes del inicio de tratamiento se recomienda la siguiente dosis de **ALAMUR®**:

Tabla 5: Ajuste de dosis de Ácido Zoledrónico según clearance de creatinina

Clearance de creatinina basal (ml/min)	Dosis recomendada de ALAMUR®
Mayor a 60	4,0 mg
50-60	3,5 mg*
40-49	3,3 mg*
30-39	3,0 mg*

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

Durante el tratamiento, debe medirse la creatinina sérica antes de la aplicación de cada dosis y el tratamiento debe suspenderse si se observa deterioro renal. En los estudios clínicos, el deterioro renal se definió como se indica a continuación:

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

En los estudios clínicos, el tratamiento con Ácido Zoledrónico se reanudó solamente cuando la creatinina regresó a valores dentro de un 10% del valor basal. El tratamiento debe reiniciarse a la misma dosis establecida antes de la interrupción del tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ácido Zoledrónico en niños de 1 a 17 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Modo de administración

Via intravenosa.

ALAMUR®, reconstituido y posteriormente diluido en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% p/v o solución de dextrosa al 5 % p/v, se debe administrar como una perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo.

Preparación de la solución inyectable

ALAMUR® 4 mg, Polvo liofilizado inyectable: Cada frasco ampolla de **ALAMUR®** debe ser reconstituido en forma aséptica con 5 ml de agua para inyección estéril, agitando hasta disolución total. Diluir la solución resultante con 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v o solución de dextrosa al 5 % p/v.

ALAMUR® 4 mg/ 5ml, Solución inyectable: La solución inyectable de **ALAMUR®** debe ser diluida con 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v o solución de dextrosa al 5 % p/v.

La solución de **ALAMUR®** no debe ser mezclada con soluciones que contengan calcio u otros cationes divalentes, tales como la solución Ringer lactato.

Instrucciones para preparar dosis reducidas de ALAMUR®:

Retirar un volumen apropiado de la solución reconstituida (4 mg/5 ml) según sea necesario:

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

La cantidad de solución reconstituida retirada debe diluirse en 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v o solución de glucosa al 5% p/v. La dosis deberá administrarse como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo.

La solución preparada con **ALAMUR®** deberá ser utilizada preferentemente a las 48 horas de su preparación. La conservación previa a su utilización es responsabilidad del usuario.



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



del profesional. En caso de que la solución haya sido refrigerada, debe procurarse que la misma alcance la temperatura ambiente antes de ser administrada. El tiempo transcurrido entre la reconstitución y/o dilución y la administración no debe exceder las 24 horas en total. Estudios realizados con frascos de vidrio y con diferentes tipos de bolsas de perfusión (prellenadas con cloruro de sodio al 0,9% p/v o solución de glucosa al 5%) y guías de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno, no revelaron incompatibilidad alguna con el Ácido Zoledrónico. Dado que no se dispone de datos sobre la compatibilidad del Ácido Zoledrónico con otras sustancias administradas por vía intravenosa, no debe mezclarse con otros medicamentos/ sustancias y debe administrarse siempre por una guía de perfusión separada.

NOTA: Las soluciones para uso parenteral deben ser inspeccionadas visualmente antes de inyectar, y deben desecharse si se observan partículas en suspensión o cambios de coloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Ácido Zoledrónico u a otros bifosfonatos, o a algunos de los excipientes incluidos en la formulación.

Embarazo y lactancia (ver **PRECAUCIONES**)

ADVERTENCIAS

General

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

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

Los parámetros metabólicos habituales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio, deben ser cuidadosamente vigilados después de iniciar la terapia con Ácido Zoledrónico. Puede ser necesario un tratamiento adicional a corto plazo si se produce hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia. Los pacientes con hipercalcemia no tratada presentan generalmente algún grado de alteración de la función renal, por lo tanto, deberá considerarse el monitoreo cuidadoso de la función renal.

Insuficiencia renal

Existen datos clínicos limitados respecto al uso del Ácido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal. El Ácido Zoledrónico se excreta inalterado principalmente por vía renal y el riesgo de reacciones adversas, particularmente renales, puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Se debe monitorear la creatinina sérica antes de cada dosis en todos los pacientes tratados con Ácido Zoledrónico.

Los pacientes tratados con Ácido Zoledrónico por mieloma múltiple y metástasis ósea de tumores sólidos, deben tener la dosis retenida si la función renal se ha deteriorado. Los pacientes que reciben Ácido Zoledrónico por hipercalcemia inducida por tumor con evidencia de deterioro en la función renal, deben ser apropiadamente evaluados y debe considerarse si el potencial beneficio de continuar el tratamiento supera los posibles riesgos.

Los bifosfonatos, incluido el Ácido Zoledrónico han sido asociados con manifestaciones de toxicidad renal, como deterioro de la función renal y potencial insuficiencia renal. La preexistencia de insuficiencia renal y los múltiples ciclos de tratamiento con Ácido Zoledrónico y otros bifosfonatos son factores de riesgo para el deterioro renal subsecuente. Dentro de lo posible, deben identificarse y manejarse otros factores concomitantes, tales como deshidratación o uso de otras drogas nefrotóxicas, que predispongan al deterioro renal. A pesar de que el riesgo se reduce con una dosis de 4 mg de Ácido Zoledrónico administrada durante 15 minutos, puede presentarse todavía deterioro de la función renal. En estudios clínicos, la administración de una perfusión intravenosa de 5 minutos de 4 mg de Ácido Zoledrónico, ha demostrado incrementar el riesgo de toxicidad renal, determinado como un aumento de creatinina sérica, lo cual puede progresar hacia insuficiencia renal y diálisis. La incidencia de toxicidad renal y riesgo de insuficiencia renal se mostró reducida cuando se administró Ácido Zoledrónico 4 mg en una perfusión intravenosa de 15 minutos.

En estudios con pacientes que recibieron 8 mg de Ácido Zoledrónico administrados durante 15 minutos, los riesgos de deterioro de la función renal y de insuficiencia renal aumentaron significativamente, y no se observaron beneficios adicionales.

TUTENSA S.A. 2018-34393746-APN-DERM#ANMAT

ALBERTO P. BARROS
página 8 de 16

Farina Ferrilli
Co-Directora Técnica
TUTENSA S.A. C.I.F.A.



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



En algunos pacientes con administración crónica de Ácido Zoledrónico a las dosis recomendadas para prevención de eventos relacionados con el esqueleto también se presentaron aumentos de creatinina sérica, aunque con menor frecuencia. El riesgo potencial de insuficiencia renal con las consecutivas dosis de Ácido Zoledrónico debe ser evaluado cuidadosamente frente a los potenciales beneficios del tratamiento.

Se deben controlar los parámetros de función renal, como la creatinina sérica, antes y periódicamente después de la administración de Ácido Zoledrónico. Para iniciar el tratamiento en pacientes con mieloma múltiple o lesiones óseas metastásicas de tumores sólidos, con insuficiencia renal leve a moderada, se recomiendan dosis más bajas de Ácido Zoledrónico. En pacientes que muestren evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, deberá interrumpirse la administración de Ácido Zoledrónico. Solamente deberá ser reanudado el tratamiento con Ácido Zoledrónico cuando la creatinina sérica regrese a valores dentro del 10% del valor basal. El tratamiento con Ácido Zoledrónico se debe reanudar a la misma dosis administrada antes de la interrupción del tratamiento.

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

En pacientes con hipercalcemia que presentan insuficiencia renal leve a moderada (creatinina sérica $< 400 \mu\text{mol/L}$ o $< 4,5 \text{ mg/dl}$) antes de iniciar el tratamiento, no es necesario un ajuste de la dosis de Ácido Zoledrónico.

Son limitados los datos de seguridad y farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal severa y el riesgo de deterioro renal está incrementado en estos casos. El tratamiento con Ácido Zoledrónico en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor con insuficiencia renal severa, debe considerarse solamente luego de evaluar los riesgos y beneficios. El tratamiento con Ácido Zoledrónico no está recomendado en pacientes con metástasis óseas con insuficiencia renal severa.

Osteonecrosis

Osteonecrosis de mandíbula

Se han reportado casos de osteonecrosis de mandíbula (ONM) de forma poco frecuente en pacientes que recibieron regímenes de tratamiento que incluyeron bifosfonatos. Muchos de estos pacientes también recibieron quimioterapia y corticoesteroides. La mayoría de los casos reportados se asociaron a procedimientos dentales, tales como extracciones. Muchos tuvieron signos locales de infección, incluyendo osteomielitis.

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

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

- Potencia del bisfosfonato (mayor riesgo para los compuestos más potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulada de bisfosfonato.
- Cáncer, condiciones comórbidas (por ejemplo, anemia, coagulopatías, infección), tabaquismo.
- Tratamientos concomitantes: quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis (ver **PRECAUCIONES**), radioterapia en cabeza y cuello, corticosteroides.
- Antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procedimientos dentales invasivos (por ejemplo, extracciones dentales) y dentaduras postizas mal ajustadas.

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, que realicen chequeos dentales de rutina y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma bucal, tales como, movilidad dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras orales o secreción durante el tratamiento con Ácido Zoledrónico. Durante el tratamiento, los pacientes deben evitar en lo posible procedimientos dentales invasivos, y de ser necesario, se deben realizar los mismos sólo después de una valoración cuidadosa, y lo más alejado posible de la administración de Ácido Zoledrónico. Para pacientes que desarrollen ONM mientras estén bajo terapia con bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar la condición. Para pacientes

TUTEUA S.A.S. S.P.A.



que requieran procedimientos dentales, no hay datos disponibles para sugerir si la discontinuación del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis.

El médico a cargo de la terapia deberá evaluar el plan para cada paciente, en base a un análisis de los beneficios y riesgos individuales. En el caso de pacientes que desarrollan ONM, el paciente debe ser tratado y seguido en conjunto con un odontólogo o cirujano oral con experiencia en la patología mandibular. Siempre que sea posible, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con Ácido Zoledrónico hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen.

Osteonecrosis de otras localizaciones anatómicas

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

Además, ha habido informes esporádicos de osteonecrosis en otras localizaciones, incluyendo la cadera y el fémur, principalmente en pacientes adultos con cáncer tratados con Ácido Zoledrónico.

Dolor musculoesquelético

En la experiencia poscomercialización se han reportado casos de dolor severo, y ocasionalmente incapacitante, de huesos, articulaciones y/o músculos en pacientes que reciben bifosfonatos. Sin embargo, dichos reportes fueron infrecuentes. El tiempo hasta la aparición de los síntomas varió desde un día a varios meses luego de iniciado el tratamiento. Los síntomas se aliviaron en la mayoría de los pacientes, una vez finalizado el mismo. Un subgrupo de pacientes presentó recurrencia de los síntomas cuando fueron tratados nuevamente con Ácido Zoledrónico o con otros bifosfonatos.

Fracturas atípicas de fémur

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

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

Hipocalcemia

Se ha descrito hipocalcemia en pacientes tratados con Ácido Zoledrónico. Se han notificado arritmias cardíacas y reacciones adversas neurológicas (incluidas convulsiones, hipoestesia y tetania) secundarias a hipocalcemia grave. Se han notificado casos de hipocalcemia grave que han requerido hospitalización. En algunos casos, la hipocalcemia puede resultar potencialmente mortal (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se recomienda precaución cuando se administra Ácido Zoledrónico con medicamentos que causan hipocalcemia, ya que pueden tener un efecto sinérgico y provocar una hipocalcemia grave (ver **PRECAUCIONES**). Antes de iniciar el tratamiento con Ácido Zoledrónico se deberá controlar el nivel de calcio sérico y corregir la hipocalcemia. Los pacientes deberán recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

PRECAUCIONES Generales

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF 2018-34393746-APN DEEM#ANMAT

ALBERTO BARROS
FARMACIA

Farm. Juliana Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



Los parámetros metabólicos relacionados con la hipercalcemia, tales como niveles séricos de calcio, magnesio y fosfato, así como los niveles de creatinina sérica, deben controlarse cuidadosamente después de la iniciación del tratamiento con Ácido Zoledrónico. Si apareciera hipocalcemia, hipomagnesemia o hipofosfatemia, una terapia sustitutiva de corto plazo podría ser necesaria.

Los pacientes con hipercalcemia inducida por tumor deben ser rehidratados adecuadamente antes de la administración del Ácido Zoledrónico. No deben usarse diuréticos hasta que el paciente esté hidratado.

Interacciones con otros medicamentos

No se observaron interacciones clínicas evidentes administrando Ácido Zoledrónico concomitantemente con agentes antineoplásicos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente.

In vitro, el Ácido Zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas microsomales del citocromo P450 (ver **FARMACOCINÉTICA**), aunque no han sido realizados estudios clínicos formales de interacciones.

Estudios *in vivo* mostraron que el Ácido Zoledrónico no se metaboliza, y se excreta inalterado en la orina. Sin embargo, no se han realizado estudios *in vivo* de interacciones con otras drogas.

Se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglucósidos, calcitonina o diuréticos de asa, dado que estos agentes pueden ejercer un efecto aditivo en la reducción de calcio sérico durante períodos prolongados.

También debe tenerse precaución cuando el Ácido Zoledrónico se use en combinación con diuréticos debido a un riesgo incrementado de hipocalcemia.

Se indica precaución cuando se administre Ácido Zoledrónico junto con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos. También se debe prestar atención a la posibilidad de que se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento.

En pacientes con mieloma múltiple el riesgo de disfunción renal puede estar incrementado si el Ácido Zoledrónico se usa en combinación con talidomida.

Se recomienda precaución al administrar Ácido Zoledrónico con medicamentos antiangiogénicos ya que se ha observado un aumento de la incidencia de ONM en pacientes tratados de forma concomitante con estos medicamentos.

Los pacientes que están siendo tratados con Ácido Zoledrónico no deberán recibir tratamiento con otro medicamento que contenga también Ácido Zoledrónico para otras indicaciones ni con ningún otro bisfosfonato de manera concomitante, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos medicamentos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Hay datos clínicos limitados sobre el uso del Ácido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia hepática grave, y estos datos no son suficientes para seleccionar la dosis o para asegurar su uso sin riesgos en estos pacientes.

Pacientes con asma

Mientras que en estudios clínicos con Ácido Zoledrónico no se observó broncoconstricción, la administración de otros bisfosfonatos se asoció a broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles a la aspirina. El Ácido Zoledrónico debe usarse con precaución en pacientes con asma sensibles a la aspirina.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia del Ácido Zoledrónico no ha sido establecida en esta población.

Pacientes adultos mayores

En estudios clínicos con Ácido Zoledrónico en hipercalcemia inducida por tumor en pacientes de 65 años o más, no se observaron diferencias significativas en la respuesta o reacciones adversas en comparación con pacientes jóvenes. Sin embargo, debido a que en pacientes adultos mayores es mayor la frecuencia de disminución de las funciones hepática, renal y cardíaca, y otras enfermedades y terapias concomitantes, debe ser administrado con precaución, y debe tenerse especial cuidado de monitorear regularmente la función renal.

Análisis de Laboratorio

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2018-34393746-APN-DERM#ANMAT

ALBERTO J. BARROS
Subdirector

Farm. Julianna Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



Debe monitorearse la creatinina sérica antes de cada dosis de Ácido Zoledrónico. También deben ser cuidadosamente monitoreados el calcio sérico, electrolitos, fosfato, magnesio, creatinina y hematocrito/hemoglobina en pacientes tratados con Ácido Zoledrónico.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

El Ácido Zoledrónico no debe ser administrado durante el embarazo. Aunque no hay datos disponibles sobre riesgo fetal en humanos, los datos de estudios de reproducción en animales han mostrado toxicidad reproductiva se desconoce el riesgo en seres humanos. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si el Ácido Zoledrónico se excreta en la leche materna. Dado que muchas drogas son excretadas por esta vía, y teniendo en cuenta que el Ácido Zoledrónico se une al hueso por un largo plazo, está contraindicado en mujeres en período de lactancia (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Fertilidad

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

En estudios realizados en ratones, con dosis orales de 0,1, 0,5 o 2,0 mg/kg/día, se observó un aumento en la incidencia de adenomas glandulares de Harderian en hembras y machos en todos los grupos tratados (dosis \geq 0,002 veces la dosis intravenosa humana de 4 mg en relación con la superficie corporal relativa). En estudios con ratas, se les administró dosis de 0,1, 0,5; o 2,0 mg/kg/día, y no se observó incidencia de tumores (con dosis \leq 0,2 veces la dosis intravenosa humana de 4 mg en relación con la superficie corporal relativa).

Toxicidad aguda

La dosis única intravenosa máxima no letal fue de 10 mg/kg de peso corporal en ratones y 0,6 mg/kg en ratas.

Toxicidad crónica y subcrónica

El Ácido Zoledrónico fue bien tolerado cuando se administró por vía subcutánea a ratas y por vía intravenosa a perros en dosis de hasta 0,02 mg/kg diarios durante 4 semanas. La administración de 0,001 mg/kg/día por vía subcutánea a ratas y 0,005 mg/kg por vía intravenosa una vez cada 2-3 días a perros durante 52 semanas inclusive también fue bien tolerada.

El hallazgo más frecuente en estudios de dosis repetidas consistió en un aumento de la sustancia esponjosa primaria en las metáfisis de huesos largos de animales en crecimiento a prácticamente todas las dosis, hecho que refleja la actividad farmacológica antiresortiva del compuesto.

Los márgenes de seguridad relativos a los efectos renales fueron estrechos en estudios con animales a largo plazo con dosis parenterales repetidas pero los niveles sin efectos adversos (NOAELs) acumulados en estudios de dosis única (1,6 mg/kg) y dosis múltiples durante un mes (0,06-0,6 mg/kg/día) no indicaron efectos renales a dosis equivalentes o superiores a la dosis terapéutica mayor recomendada en humanos. La administración a más largo plazo de dosis repetidas próximas a la mayor dosis terapéutica recomendada en humanos de Ácido Zoledrónico produjo efectos toxicológicos en otros órganos incluyendo el tracto gastrointestinal, hígado, bazo y pulmones y en los lugares de inyección intravenosa.

Teratogénesis

En estudios reproductivos en ratas preñadas, dosis subcutáneas equivalentes a 2,4 o 4,8 veces la exposición sistémica en humanos, resultaron en pérdida de pre y post implantaciones, disminución de fetos viables y malformaciones fetales esqueléticas, viscerales y externas. El Ácido Zoledrónico fue teratógeno en ratas con dosis subcutáneas \geq 0,2 mg/kg. En estudios en conejos no se observaron efectos fetales adversos, pero sí toxicidad materna. Se observó distocia con la dosis mínima ensayada en ratas (0,01 mg/kg de peso corporal).

Mutagenicidad y potencial carcinogénico

TUTEUR S.A. N° 2018-34393746-APN-DERM#ANMAT

ALBERTO P. BARROS
APODERADO página 12 de 16

Farm. Sarguina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A. S.R.L.



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

Disminución de la Fertilidad

El Ácido Zoledrónico fue administrado a ratas hembras por vía subcutánea en dosis de 0,01, 0,03 o é 0,1 mg/kg/día, comenzando 15 días antes del apareamiento y continuando durante la gestación. Se observó en el grupo de dosis alta disminución de la ovulación y del número de ratas preñadas. Efectos observados en la dosis media y en la dosis alta incluyeron un aumento en la pérdida de preimplantaciones y una disminución en el número de implantaciones y fetos vivos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En los tres días posteriores a la administración de Ácido Zoledrónico, se ha notificado de forma frecuente reacciones de fase aguda, con síntomas que incluyen dolor óseo, fiebre, fatiga, artralgia, mialgia, escalofríos y artritis con la consiguiente hinchazón de las articulaciones. Estos síntomas habitualmente se resuelven en pocos días (ver *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*).

Los siguientes riesgos importantes son los que se han identificado con Ácido Zoledrónico en las indicaciones autorizadas: alteración de la función renal, osteonecrosis de la mandíbula, reacción de fase aguda, hipocalcemia, fibrilación auricular, anafilaxis, enfermedad pulmonar intersticial. En la **Tabla 7** se muestran las frecuencias para cada uno de estos riesgos identificados.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la **Tabla 6** se han recopilado de los ensayos clínicos y de las notificaciones poscomercialización, principalmente tras el tratamiento crónico con 4 mg de Ácido Zoledrónico. Las reacciones adversas están agrupadas por frecuencias, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 6: Reacciones adversas recopiladas de ensayos clínicos y de las notificaciones poscomercialización

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Anemia
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, leucopenia
Raras:	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	Reacción de hipersensibilidad
Raras:	Edema angioneurótico
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes:	Ansiedad, alteraciones de sueño
Raras:	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Mareo, parestesia, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblores, somnolencia
Muy raras:	Convulsiones, hipoestesia y tetania (secundarias a hipocalcemia)
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Conjuntivitis
Poco frecuentes:	Visión borrosa, escleritis e inflamación orbital
Raras:	Uveítis
Muy raras:	Episcleritis
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Hipertensión, hipotensión, fibrilación auricular, hipotensión que provoca síncope

IF-2018-34393746-APN-DERM#ANMAT

TUTEUR S.A.



ALAMUR®
 ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
 Polvo liofilizado inyectable
 Solución inyectable

ORIGINAL



Raras:	o colapso circulatorio Bradycardia, arritmias cardíacas (secundarias a hipocalcemia)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Disnea, tos, broncoconstricción
Raras:	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, disminución del apetito
Poco frecuentes:	Diarrea, constipación, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes:	Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado
Poco frecuentes:	Espasmos musculares, osteonecrosis de la mandíbula
Muy raras:	Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos) y otras localizaciones anatómicas incluyendo fémur y cadera
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Insuficiencia renal
Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria
Raras:	Síndrome adquirido de Fanconi
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Fiebre, síndrome pseudogripal (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y sofocos)
Poco frecuentes:	Astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección, (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso, reacción anafiláctica/ shock, urticaria
Raras:	Artritis e hinchazón de las articulaciones como síntoma de reacción de fase aguda
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Hipofosfatemia
Frecuentes:	Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia
Poco frecuentes:	Hipomagnesemia, hipopotasemia
Raras:	Hiperpotasemia, hipernatremia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Alteración de la función renal

Ácido Zoledrónico ha sido asociado con notificaciones de alteración renal. En un análisis agrupado de los datos de seguridad de los estudios de registro de Ácido Zoledrónico para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con procesos malignos avanzados que afectan al hueso, la frecuencia de reacciones adversas de insuficiencia renal que se sospechó que estaban relacionadas con Ácido Zoledrónico fue el siguiente: mieloma múltiple (3,2%), cáncer de próstata (3,1%), de mama (4,3%), de pulmón y otros tumores sólidos (3,2%). El potencial deterioro de la función renal puede aumentar por factores que incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de Ácido Zoledrónico u otros bisfosfonatos, así como un uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, o un tiempo de perfusión más corto del actualmente recomendado. Se han notificado casos de deterioro renal, progresión a insuficiencia renal y diálisis en pacientes después de la dosis inicial o de una dosis única de 4 mg de Ácido Zoledrónico (ver **ADVERTENCIAS**).

En los estudios y experiencias poscomercialización, el deterioro renal, progresión a insuficiencia renal y diálisis han ocurrido en pacientes con función renal basal normal y anormal, incluyendo pacientes tratados con una perfusión de Ácido Zoledrónico de 4 mg durante 15 minutos. Ha habido instancias de que esto ocurrió luego de la dosis inicial.

Se recomienda evaluar creatinina sérica antes de cada ciclo de terapia con Ácido Zoledrónico. En pacientes que reciben Ácido Zoledrónico para el mieloma múltiple y metástasis óseas de los tumores sólidos, que muestren evidencia de deterioro en la función renal, el tratamiento debe interrumpirse hasta que la creatinina sérica regrese a valores dentro del 10% de valores basales. IF-2018-34393746-APN-DERM#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARRIOS
 14 de 16

Farm. Josefa Ferrini
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



Osteonecrosis de la mandíbula

Se han reportados casos de osteonecrosis de la mandíbula predominantemente en pacientes tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como Ácido Zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibían tratamiento con quimioterapia y corticosteroides y presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis. La mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer tras una extracción dentaria u otras cirugías dentales.

Fibrilación auricular

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

Reacción de fase aguda

Después de la administración intravenosa del Ácido Zoledrónico, esta reacción adversa al fármaco consiste en un grupo de síntomas que incluyen reacciones adversas similares a un estado gripal: fiebre, mialgia, cefalea, dolor en las extremidades, náuseas, vómitos, diarrea, artralgia, artritis con la subsiguiente hinchazón de articulaciones, escalofríos, dolor óseo y muscular. El tiempo de inicio es ≤ 3 días tras la perfusión de Ácido Zoledrónico y en la mayoría de los casos no requiere tratamiento específico y desaparecen después de algunas horas o días.

Fracturas atípicas del fémur

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara): Fracturas atípicas subtrocantéreas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos).

Reacciones adversas asociadas con hipocalcemia

La hipocalcemia es un riesgo identificado importante en las indicaciones aprobadas de Ácido Zoledrónico. En base a la revisión de los casos procedentes de estudios clínicos y de la experiencia poscomercialización, existe evidencia suficiente para establecer una asociación entre el tratamiento con Ácido Zoledrónico, la hipocalcemia reportada como evento y el desarrollo secundario de arritmias cardíacas. Existe evidencia también de la asociación de eventos neurológicos secundarios a hipocalcemia que incluyen: convulsiones, hipostesia y tetania (ver **ADVERTENCIAS**).

Osteogénesis imperfecta grave en pacientes pediátricos

El tipo de reacciones adversas observadas en esta población fue similar a las observadas anteriormente en adultos con procesos malignos avanzados que afectan al hueso (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Las reacciones adversas, agrupadas por frecuencia, se presentan en la Tabla 7. Se utiliza la siguiente clasificación convencional: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 7: Reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta¹

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Cefalea
Trastornos cardíacos	Frecuentes: Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Nasofaringitis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: Vómitos, náuseas Frecuentes: Dolor abdominal
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor en las extremidades, artralgia, dolor musculoesquelético
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Muy frecuentes: Pirexia, fatiga



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



administración	Frecuentes: Reacción de fase aguda, dolor
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes: Hipocalcemia Frecuentes: Hiperfosfatemia

† Las reacciones adversas que aparecieron con frecuencias < 5% se evaluaron médicamente y se demostró que estos casos eran consistentes con el perfil de seguridad bien establecido de Ácido Zoledrónico (ver REACCIONES ADVERSAS).

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

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia clínica sobre la sobredosis con Ácido Zoledrónico es limitada. Se ha notificado la administración de dosis de hasta 48 mg de Ácido Zoledrónico por error. Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas deben someterse a un monitoreo estrecho, dado que se han observado alteración de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). Si se produce una hipocalcemia, se deben administrar perfusiones de gluconato cálcico, según criterio clínico.

La dosis única del Ácido Zoledrónico no debe exceder de los 4 mg y la duración de la perfusión no debe ser inferior a 15 minutos (Ver ADVERTENCIAS).

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

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez Tel. (011) 4962-2247/6666
- Hospital A. Posadas Tel. (011) 4658-7777 / 4654-6648
- Hospital Juan A. Fernández Tel. (011) 4801-7767 / 4808-2655

PRESENTACIÓN

ALAMUR® 4 mg, Polvo liofilizado inyectable: Envases conteniendo 1, 3, 5, 10 y 50 frascos ampolla de Ácido Zoledrónico liofilizado más frasco ampolla de diluyente (agua para inyección), siendo la última presentación exclusivamente para uso hospitalario.

ALAMUR® 4 mg/ 5ml, Solución inyectable: Envases conteniendo 1, 3, 5, 10 y 50 frascos ampolla con 5 ml de solución, siendo la última presentación exclusivamente para uso hospitalario.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C. Una vez preparada la solución inyectable, deberá ser utilizada de inmediato. En caso contrario, deberá conservarse en heladera entre 2°C y 8°C. El tiempo transcurrido entre la reconstitución y/o dilución y la administración no debe exceder las 24 horas en total.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55.706

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. IP-2018-34393746-APN-DERM#ANMAT

ALBERTO P. BARROS

APOJ. 16 de 16

página 16 de 16

Farm. ~~Jorgelina Ferrini~~
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-34393746-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 19 de Julio de 2018

Referencia: 5454-18-8 prospecto alamar.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

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: 2018.07.19 07:11:07 -03'00'

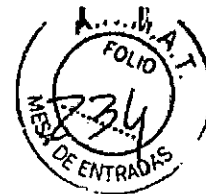
Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

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: 2018.07.19 07:11:08 -03'00'



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

Venta bajo receta
Industria Argentina

Lea esta guía de **ALAMUR®** detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es ALAMUR® y para qué se utiliza?

ALAMUR® contiene Ácido Zoledrónico como principio activo, que pertenece a un grupo de sustancias llamadas bisfosfonatos. El Ácido Zoledrónico actúa uniéndose a los huesos y reduciendo la velocidad del remodelamiento óseo.

ALAMUR® se usa para:

- Prevenir las complicaciones óseas, por ejemplo, fracturas, en pacientes adultos con metástasis óseas (diseminación del cáncer desde el lugar primario hasta el hueso).
- Reducir los niveles altos de calcio en la sangre secundarios a la presencia de un tumor. Los tumores pueden acelerar el remodelamiento óseo normal de manera que la liberación de calcio desde el hueso esté aumentada. Esta condición se conoce como Hipercalcemia inducida por tumor (HIT).

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona **ALAMUR®** o porque le recetaron este medicamento, por favor consulte a su médico.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar ALAMUR®?

Siga cuidadosamente todas las instrucciones que le dé su médico.

Su médico le realizará análisis de sangre antes de empezar el tratamiento con **ALAMUR®** y controlará su respuesta al mismo periódicamente.

No se le debe administrar ALAMUR®:

- Si está en periodo de lactancia.
- Si es alérgico al Ácido Zoledrónico, otro bisfosfonato (grupo de sustancias a las que pertenece **ALAMUR®**), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver ítem 7).

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico antes que se le administre **ALAMUR®**:

- Si tiene o ha tenido problemas renales.
- Si tiene o ha tenido dolor, hinchazón, adormecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, se le mueve un diente o tiene alguna úlcera en la boca que no cicatriza. Su médico le puede recomendar que realice un examen dental con el odontólogo antes de iniciar el tratamiento con **ALAMUR®**.
- Si está recibiendo algún tratamiento dental o va a someterse a una cirugía dental, informe a su odontólogo que está recibiendo **ALAMUR®** e informe a su médico sobre su tratamiento dental.

Mientras esté siendo tratado con **ALAMUR®**, debe mantener una buena higiene bucal (incluyendo cepillado regular de los dientes) y realizar chequeos dentales rutinarios con su odontólogo.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

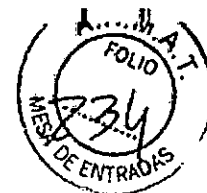
ALBERTO A. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

Venta bajo receta
Industria Argentina

Lea esta guía de **ALAMUR®** detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es ALAMUR® y para qué se utiliza?

ALAMUR® contiene Ácido Zoledrónico como principio activo, que pertenece a un grupo de sustancias llamadas bisfosfonatos. El Ácido Zoledrónico actúa uniéndose a los huesos y reduciendo la velocidad del remodelamiento óseo.

ALAMUR® se usa para:

- Prevenir las complicaciones óseas, por ejemplo, fracturas, en pacientes adultos con metástasis óseas (diseminación del cáncer desde el lugar primario hasta el hueso).
- Reducir los niveles altos de calcio en la sangre secundarios a la presencia de un tumor. Los tumores pueden acelerar el remodelamiento óseo normal de manera que la liberación de calcio desde el hueso esté aumentada. Esta condición se conoce como Hipercalcemia inducida por tumor (HIT).

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona **ALAMUR®** o porque le recetaron este medicamento, por favor consulte a su médico.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar ALAMUR®?

Siga cuidadosamente todas las instrucciones que le dé su médico.

Su médico le realizará análisis de sangre antes de empezar el tratamiento con **ALAMUR®** y controlará su respuesta al mismo periódicamente.

No se le debe administrar ALAMUR®:

- Si está en periodo de lactancia.
- Si es alérgico al Ácido Zoledrónico, otro bisfosfonato (grupo de sustancias a las que pertenece **ALAMUR®**), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver ítem 7).

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico antes que se le administre **ALAMUR®**:

- Si tiene o ha tenido problemas renales.
- Si tiene o ha tenido dolor, hinchazón, adormecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, se le mueve un diente o tiene alguna úlcera en la boca que no cicatriza. Su médico le puede recomendar que realice un examen dental con el odontólogo antes de iniciar el tratamiento con **ALAMUR®**.
- Si está recibiendo algún tratamiento dental o va a someterse a una cirugía dental, informe a su odontólogo que está recibiendo **ALAMUR®** e informe a su médico sobre su tratamiento dental.

Mientras esté siendo tratado con **ALAMUR®**, debe mantener una buena higiene bucal (incluyendo cepillado regular de los dientes) y realizar chequeos dentales rutinarios con su odontólogo.

TUTEUR S.A.C.I.F.A.

ALBERTO F. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.A.



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



Contacte con su médico y su odontólogo inmediatamente si experimenta cualquier problema con su boca o dientes, tales como, pérdida dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción, ya que estos pueden ser signos de una situación denominada osteonecrosis de la mandíbula. Las siguientes situaciones incrementan el riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula: tratamiento con quimioterapia/ radioterapia, cirugías dentales, falta de cuidado e higiene dental adecuada, enfermedad en las encías (muchas veces se manifiesta con sangrado cuando se cepilla los dientes, sensibilidad excesiva a los alimentos fríos o calientes), tabaquismo, tratamiento previo con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir alteraciones de los huesos).

Se han descrito niveles reducidos de calcio en la sangre (hipocalcemia), situación que a veces se manifiesta con calambres musculares, piel seca y sensación de quemazón, en pacientes que han recibido **ALAMUR®**. Se ha descrito ritmo irregular del corazón (arritmia cardíaca), convulsiones, espasmos y contracciones musculares involuntarias (tetania) secundarios a hipocalcemia grave. En algunos casos, la hipocalcemia puede resultar potencialmente mortal. Si tiene alguna de las condiciones descritas, informe a su médico inmediatamente. Si su nivel de calcio está bajo, éste se deberá corregir antes de recibir la primera dosis de **ALAMUR®**. Le proporcionarán suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

Uso de **ALAMUR®** con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos. Es especialmente importante que informe a su médico si está tomando:

- Aminoglucósidos (utilizados para el tratamiento de infecciones graves), Calcitonina (utilizado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas y la hipercalcemia), diuréticos de asa (utilizados para el tratamiento de la tensión arterial alta o edema) u otros medicamentos que disminuyen el calcio, dado que la combinación de éstos con bisfosfonatos puede disminuir acentuadamente la concentración de calcio en sangre.
- Talidomida (utilizado para tratar un tipo de cáncer de la sangre que afecta al hueso) o cualquier otro medicamento que pueda ser tóxico para los riñones.
- Ácido Zoledrónico (medicamento utilizado para tratar la osteoporosis y otras enfermedades del hueso no relacionadas con el cáncer), o cualquier otro bisfosfonato, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos medicamentos administrados junto a **ALAMUR®**.
- Medicamentos antiangiogénicos (utilizados para tratar el cáncer), ya que la combinación de estos medicamentos con **ALAMUR®** se ha asociado con un riesgo mayor de osteonecrosis de mandíbula (ONM).

Pacientes de 65 años y mayores

ALAMUR® se puede administrar a personas de 65 años y mayores. No existen evidencias que sugieran la necesidad de precauciones adicionales.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de **ALAMUR®** en adolescentes y niños menores de 18 años.

Embarazo y lactancia

No le deben administrar **ALAMUR®** si está embarazada. Informe a su médico si está embarazada o cree que podría estar embarazada.

No le deben administrar **ALAMUR®** si está en período de lactancia.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento si está embarazada o durante el período de lactancia.

Conducción de vehículos y uso de máquinas

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

3. ¿Cómo se utiliza **ALAMUR®**?

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgeina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



- **ALAMUR®** sólo debe ser administrado por profesionales sanitarios experimentados en la administración de bisfosfonatos intravenosos, es decir, administrados en la vena.
- Su médico le recomendará beber una cantidad suficiente de agua antes de cada tratamiento para ayudar a prevenir la deshidratación.
- Siga cuidadosamente todas las demás instrucciones dadas por su médico.

¿Cómo se administra **ALAMUR®**?

ALAMUR® se administra como un goteo (perfusión) endovenoso que debe durar como mínimo 15 minutos y que debe administrarse sin compartir la guía del suero con otras medicaciones.

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

Si le administran más **ALAMUR®** del que debería

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

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **ALAMUR®**?

Al igual que todos los medicamentos, **ALAMUR®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten. Los más frecuentes son en general leves y desaparecen después de un corto intervalo de tiempo.

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Alteración grave de la función renal (normalmente lo determinará un médico con un análisis de sangre específico).
- Nivel bajo de calcio en la sangre

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

- Dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o dificultad en la curación de las úlceras en la boca o la mandíbula, secreción, adormecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, o pérdida de dientes. Estos pueden ser signos de daño en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis). Informe a su médico y a su odontólogo inmediatamente si presenta estos síntomas mientras está siendo tratado con **ALAMUR®** o después de finalizar el tratamiento.
- Se ha observado ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular) en pacientes tratados con Ácido Zoledrónico para osteoporosis posmenopáusica. Se desconoce actualmente si el Ácido Zoledrónico causa esta arritmia, pero debe informar a su médico si presenta sensación de latido cardíaco irregular y/o acelerado después de haber recibido Ácido Zoledrónico.
- Reacción alérgica grave: dificultad para respirar, hinchazón de la cara y la garganta con frecuencia asociadas a erupción cutánea generalizada.

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

- Ritmo cardíaco irregular (arritmia cardíaca; secundaria a hipocalcemia) consecuencia de niveles de calcio bajos.
- Una alteración en la función renal denominada síndrome de Fanconi (normalmente la detectará su médico mediante un análisis de orina).

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

TUTEUR S.A.C.I.F.S.A.

ALBERTO F. BARROS
APODERADO

FERRIN Jorgelina Ferrin
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.S.A.



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



- Convulsiones, adormecimiento y tetania (secundarias a hipocalcemia) como consecuencia de los niveles de calcio bajos.
- Consulte a su médico si tiene dolor de oído, el oído le supura o sufre una infección de oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.
- También se han observado de forma rara casos de osteonecrosis en otros huesos a parte de la mandíbula, especialmente en la cadera o el muslo. Informe a su médico inmediatamente si tiene síntomas como la aparición o un empeoramiento de molestias, dolor o rigidez mientras está recibiendo tratamiento con **ALAMUR®** o después de interrumpir el tratamiento.

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

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

- Bajo nivel de fosfatos en la sangre.

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

- Dolor de cabeza y síndrome similar a la gripe que consiste en fiebre, fatiga, debilidad, somnolencia, escalofríos y dolor de huesos, articulaciones y/o músculos. En la mayoría de los casos no se requiere tratamiento específico y los síntomas desaparecen después de un corto período de tiempo (un par de horas o días).
- Reacciones gastrointestinales como náuseas, vómitos y pérdida de apetito.
- Conjuntivitis.
- Nivel bajo de glóbulos rojos en la sangre (anemia).

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

- Alergia (reacciones de hipersensibilidad).
- Tensión arterial baja.
- Dolor en el pecho.
- Reacciones en la piel en el lugar de la perfusión como enrojecimiento, hinchazón, erupción, picazón.
- Tensión arterial elevada, dificultad para respirar, mareo, ansiedad, trastornos del sueño, alteraciones del gusto, temblores, hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies, diarrea, constipación, dolor abdominal, sequedad de la boca.
- Disminución del número de glóbulos blancos y plaquetas en sangre.
- Nivel bajo de magnesio y potasio en la sangre. Su médico lo controlará y tomará cualquier medida necesaria.
- Aumento de peso.
- Aumento de la sudoración.
- Somnolencia.
- Visión borrosa, lagrimeo, sensibilidad de los ojos a la luz.
- Disminución de la tensión arterial asociada a desmayos.
- Sensación de falta de aire, tos, dificultad para respirar con sonido agudo sibilante.
- Urticaria.

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

- Disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia).
- Confusión.
- Fracturas atípicas del fémur (hueso del muslo/ cadera) que pueden ocurrir en raras ocasiones sobre todo en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Informe a su médico si nota dolor, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle, ya que pueden ser síntomas precoces e indicativos de una posible fractura del fémur.
- Enfermedad intersticial del pulmón (inflamación del pulmón que se manifiesta con dificultad para respirar).

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
RODRÍGUEZ

Farm. Virginia Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



- Síntomas parecidos a la gripe asociados a dolor e inflamación de las articulaciones (artritis).
- Enrojecimiento doloroso del ojo y/o hinchazón.

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

- Dolor intenso en los huesos, las articulaciones y/o los músculos, ocasionalmente incapacitante.

5. Sobredosificación con ALAMUR®

La experiencia clínica sobre la sobredosis con Ácido Zoledrónico es limitada. Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas deben someterse a un monitoreo estrecho, dado que se han observado alteración de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). Si se produce una hipocalcemia, se deben administrar perfusiones de gluconato cálcico, según criterio clínico.

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

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez Tel. (011) 4962-2247/6666
- Hospital A. Posadas Tel. (011) 4658-7777 / 4654-6648
- Hospital Juan A. Fernández Tel. (011) 4801-7767 / 4808-2655

6. Conservación de ALAMUR®

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

Una vez preparada la solución inyectable, deberá ser utilizada de inmediato. En caso contrario, deberá conservarse en heladera entre 2°C y 8°C. El tiempo transcurrido entre la reconstitución y/o dilución y la administración no debe exceder las 24 horas en total.

7. Información adicional de ALAMUR®

Composición de ALAMUR®:

- El principio activo de **ALAMUR® 4 mg, Polvo liofilizado inyectable** es el Ácido Zoledrónico. Cada frasco ampolla contiene 4 mg de Ácido Zoledrónico (como monohidrato).

Los demás componentes del polvo liofilizado inyectable son: manitol y citrato de sodio.

El diluyente contiene agua para inyección.

- El principio activo de **ALAMUR® 4 mg/ 5ml, Solución inyectable** es el Ácido Zoledrónico. Cada frasco ampolla contiene 4 mg de Ácido Zoledrónico (como monohidrato). Los demás componentes son: manitol, citrato de sodio, y agua para inyección.

Presentación

ALAMUR® 4 mg, Polvo liofilizado inyectable: Envases conteniendo 1, 3, 5, 10 y 50 frascos ampolla de Ácido Zoledrónico liofilizado más frasco ampolla de diluyente (agua para inyección), siendo la última presentación exclusivamente para uso hospitalario.

ALAMUR® 4 mg/ 5ml, Solución inyectable: Envases conteniendo 1, 3, 5, 10 y 50 frascos ampolla con 5 ml de solución, siendo la última presentación exclusivamente para uso hospitalario.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofv@tuteur.com.ar 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

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO V. BARROS
FARMACIA

Fátima Torgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ALAMUR®
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Polvo liofilizado inyectable
Solución inyectable

ORIGINAL



**VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contactese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 55.706

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgeina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-34393730-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 19 de Julio de 2018

Referencia: 5454-18-8 inf paciente alamura

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

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: 2018.07.19 07:10:18 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
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: 2018.07.19 07:10:19 -03'00'