



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº 4150

BUENOS AIRES, 26 JUL 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003940-10-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ERIOCHEM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ERIOTEX / ACIDO ZOLEDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE POR INFUSIÓN 5mg/100ml, aprobada por Certificado Nº 55.277.

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 Nº 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 111 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

4150

DISPOSICIÓN N°

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ERIOTEX / ACIDO ZOLEDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE POR INFUSIÓN 5mg/100ml, aprobada por Certificado N° 55.277 y Disposición N° 5809/09, propiedad de la firma ERIOCHEM S.A., cuyos textos constan de fojas 13 a 29, 30 a 46 y 47 a 63.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5809/09 los prospectos autorizados por las fojas 13 a 29, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.277 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº

4150

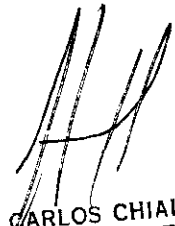
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-003940-10-9

DISPOSICION Nº

js

4150


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4150** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.277 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ERIOCHEM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ERIOTEX / ACIDO ZOLEDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE POR INFUSIÓN 5mg/100ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5809/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-025613-07-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5809/09.-	Prospectos de fs. 13 a 29, 30 a 46 y 47 a 63, corresponde desglosar de fs. 13 a 29.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ERIOCHEM S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.277 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-003940-10-9

DISPOSICIÓN N°

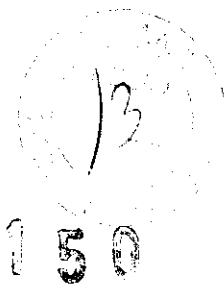
4150

DR. CARLOS CHIALE
 INTERVENTOR
 A.N.M.A.T.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136
Pág. 1 de 17



PROYECTO DE PROSPECTO

**ERIOTEX 5 mg/100 ml
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO**

Solución para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

INFORMACION PARA EL MÉDICO

FORMULA

Cada frasco ampolla de 100 ml contiene:

Ácido zoledrónico (como ácido zoledrónico monohidrato 5,330 mg)	5,00 mg
Manitol	4,95 g
Citrato de Sodio	30,00 mg
Agua para inyección c.s.p.	100,0 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la resorción ósea (Antirresortivo), CLASIFICACION ATC: M05B A08

INDICACIONES

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget (osteítis deformante): Eriotex está indicado en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget en hombres y mujeres. Esta medicación es efectiva en el tratamiento de los pacientes que padezcan esta patología con elevación en los valores séricos de Fosfatasa Alcalina cuyos valores superen 2 veces o más los límites normales de acuerdo a la edad específica de los pacientes, o en aquellos pacientes que padezcan síntomas, como así también en los pacientes los cuales presenten algún riesgo de padecer complicaciones por esta enfermedad.

Tratamiento de la Osteoporosis Post-menopáusica: Eriotex está indicado en el tratamiento de aquellas mujeres que padezcan osteoporosis post-menopáusica. El diagnóstico de esta patología deberá ser realizado mediante una densitometría ósea o por padecer una prevalencia de fractura vertebral. Esta medicación reduce la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales, no vertebrales, u otras fracturas relacionadas con la osteoporosis post-menopáusica. En pacientes con alto riesgo de fractura el cual se define como un leve traumatismo padecido por una paciente el cual produce una fractura de cadera, la administración de Eriotex reduce la incidencia de nuevas fracturas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS-ACCION FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción: El ácido zoledrónico pertenece a la clase de los bifosfonatos nitrogenados y actúa sobre el hueso. Ejerce inhibición de la actividad osteoclástica, e induce la apoptosis osteoclástica sin afectar la formación, mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso. La acción selectiva de los bifosfonatos en el tejido óseo se basa en su elevada afinidad por el hueso mineralizado. El ácido zoledrónico administrado por vía IV es rápidamente distribuido hacia el hueso y se localiza en sitios donde tiene lugar la resorción

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Prospecto de Eriotex, Versión febrero 2010.

Dra. Marisa Lis Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 497136
Pág. 24 17

50

ósea. El blanco principal del ácido zoledrónico en el osteoclasto es la enzima farnesil – pirofosfato-sintasa.

Se han informado datos obtenidos en estudios a largo plazo en ratas y monos que han revelado una reducción de la actividad osteoclástica dependiente de la dosis y una activación de nuevos sitios de remodelado en el hueso trabecular y haversiano. No se han informado defectos en la mineralización, ni una acumulación aberrante de osteoide, ni de hueso trezado en los animales tratados.

Enfermedad ósea de Paget

El ácido zoledrónico se estudió en pacientes masculinos y femeninos con enfermedad entre moderada y grave (concentración de fosfatasa alcalina dos veces mayor al límite superior normal de referencia a su enrolamiento en los estudios clínicos) y diagnóstico confirmado de osteítis deformante. Asimismo el diagnóstico fue confirmado mediante pruebas radiológicas.

La eficacia de una infusión de 5 mg de ácido zoledrónico frente a dosis orales de 30 mg durante dos meses de risedronato, se demostró en dos ensayos clínicos comparativos controlados de 6 meses de duración. Se definió la respuesta como la normalización de los valores de fosfatasa alcalina plasmática o como la reducción de al menos el 75 % de la concentración en exceso que esta presentaba al inicio del estudio al cabo de los 6 meses. Por exceso de fosfatasa alcalina plasmática se entiende la diferencia entre concentración medida y el punto medio del intervalo normal de concentración.

En ambos ensayos clínicos el ácido zoledrónico produjo una respuesta terapéutica mayor y más rápida que el risedronato y normalizó el recambio óseo en un mayor número de pacientes, esto fue evidenciado a través de marcadores bioquímicos de la formación de estructura ósea tales como fosfatas alcalina plasmática, propéptido aminoterminal plasmático del colágeno tipo 1 y de la resorción ósea (CTx 1 plasmático telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 y Alfa – CTx urinario).


Al cabo de seis meses los datos de ambos ensayos revelaron que el 96% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico habían obtenido una respuesta terapéutica en comparación con sólo el 74,3% de los pacientes tratados con risedronato. Además a los seis meses el 88,6% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico presentaba una normalización de las concentraciones de fosfatasa alcalina plasmática en comparación con sólo el 57,9% de los pacientes tratados con risedronato. El tratamiento con ácido zoledrónico da por resultado una respuesta terapéutica más rápida que el risedronato.

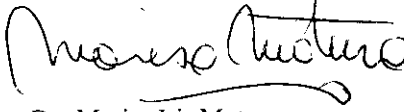
La respuesta terapéutica del ácido zoledrónico fue similar en todos los grupos demográficos o etapas de la enfermedad (sexo, uso previo de bifosfonatos, gravedad de la enfermedad)

En pacientes que habían recibido un tratamiento con bifosfonatos orales con anterioridad la respuesta terapéutica fue significativamente mayor con ácido zoledrónico (96,4%) que con el risedronato (55,0%).

Se estimó que los pacientes que respondieron al tratamiento al final del estudio de 6 meses estaban en condiciones de ingresar en un período prolongado de seguimiento.

A los 18 meses el 99,1% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico mantuvieron su respuesta terapéutica mientras que sólo el 74,4% los pacientes tratados con risedronato lo hicieron.


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136
Pág. 3 de 17

50

Los resultados de las biopsias óseas evidenciaron un hueso de características normales, sin evidencias de remodelación anormal, ni defectos en la mineralización del mismo. Dichas pruebas se correlacionaron con los valores de los marcadores bioquímicos del recambio óseo.

Estudios de seguridad ósea

Se han informado estudios de seguridad ósea en donde se investigó la relación dosis-respuesta y la duración del efecto de una inyección IV única de ácido zoledrónico (0,8-500 µg/kg) en ratas adultas ovariectomizadas durante 8 meses después de la administración, lo cual corresponde a 8 ciclos de remodelado durante 2,7 años en los seres humanos. Se observó que una dosis única de Ácido zoledrónico las protegía de la pérdida ósea inducida por la ovariectomía. Tanto la magnitud y la duración del efecto dependía de la dosis. Las dosis más elevadas de 100 y 500 µg/kg aumentaron de forma significativa la densidad mineral ósea total, el volumen de hueso trabecular, y el número de trabéculas y la densidad de conexiones en grado superior al de las ratas pseudo-operadas que sirvieron de control. Las dosis más bajas produjeron un efecto menor y menos prolongado. Las pruebas mecánicas mostraron un aumento de la solidez del hueso dependiente de la dosis en grado superior al de los controles pseudo-operados que habían recibido la dosis mayor. El análisis histomorfométrico y la determinación de las concentraciones plasmáticas de osteocalcina confirmaron que existía formación de hueso 32 semanas después de la inyección de ácido zoledrónico incluso a la dosis más elevada de 500 µg/Kg lo cual es 3,4 veces superior a la dosis de 5 mg administrada a un paciente de 50 kg.

Se han informado dos estudios en ratas ovariectomizadas durante 12 meses con 0,3, 1,5 y 7,5 µg/kg y en hembras ovariectomizadas de macacos durante 16 meses con 0,5, 2,5 y 12,5 µg/kg que recibieron inyecciones SC una vez por semana. El tratamiento con ácido zoledrónico evitó de forma proporcional a la dosis todos los cambios inducidos por la ovariectomía en la densidad mineral ósea, la mecánica ósea, y los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo tanto en plasma como en la orina. El tratamiento fue bien tolerado y no se registraron eventos adversos clínicamente significativos en ninguna de las especies. En ambos experimentos los análisis de la histomorfometría estática y dinámica de los huesos demostraron que el ácido zoledrónico evitaba en forma dependiente de la dosis los cambios inducidos por la ovariectomía, tanto en el hueso trabecular como en el haversiano. Estos resultados, obtenidos en un roedor y en un primate, evidencian la seguridad ósea de un régimen de administración más frecuente y con una dosis total anual que es unas 5 a 8 veces superior a la dosis única anual prevista en los seres humanos (5 mg).

Estudios Clínicos en el Tratamiento de la Osteoporosis: La eficacia y seguridad del ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica fue demostrado en el estudio clínico 1, randomizado, doble ciego, placebo controlado, multinacional, realizado sobre 7736 mujeres cuyas edades oscilaban entre los 6-89 años de edad (edad media 73 años) con algunos de los siguientes scores: una densidad mineral ósea (DMO) en el cuello del fémur menor o igual al -1.5 y al menos dos fractura/s vertebrales existentes moderadas o leves; o una DMO del cuello de fémur menor o igual al -2.5 con o sin evidencia de fractura/s existentes. Las mujeres fueron estratificadas en dos grupos.

Estrato 1: Las pacientes no habían recibido terapia concomitante para el tratamiento de la osteoporosis.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina
Tel.: ++ 54 343 4979124
Fax.: ++ 54 343 4979136
Pág. 4 de 17

16
150

Estrato 2: Las pacientes desde el baseline habían recibido tratamientos para su osteoporosis incluyendo: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia de reemplazo hormonal, pero se excluyeron otros bifosfonatos.

Las mujeres enroladas en el estrato 1 (n=5661) fueron evaluadas anualmente para evaluar la incidencia de fracturas vertebrales.

Todas las pacientes (Estratos 1-2) fueron evaluadas para determinar la incidencia de fracturas de cadera y de otras fracturas clínicamente evaluables.

El ácido zoledrónico fue administrado durante uno a tres años en una dosis única de 5 mg/100 ml mediante una infusión IV no menor a los 15 minutos de duración; con un total de 3 dosis. Todas las mujeres recibieron una dosis de calcio de 1000 mg – 1500 mg más un suplemento de 400-1200 UI de Vitamina de D por día.

Las dos variables primarias de eficacia fueron la incidencia morfométrica de fracturas vertebrales a los 3 años y la incidencia de fracturas de cadera sobre una duración media de 3 años.

Los diagnósticos de la incidencia de fracturas vertebrales estuvieron basados sobre ambos diagnósticos: cualitativos por el radiólogo y cuantitativos por criterios morfométricos. Los criterios morfométricos requirieron que ocurrieran 2 eventos: un porcentaje relativo de reducción en la altura o una reducción relativa en la altura de un cuerpo vertebral, de al menos un 20%, junto con al menos una disminución absoluta de 4 mm en la altura del mismo.

Efectos sobre las fracturas Vertebrales: El ácido zoledrónico reduce la incidencia de nuevas fracturas vertebrales durante los años 1, 2, 3.

La reducción de las fracturas vertebrales durante los 3 primeros años fueron consistentes (incluyendo nuevas/empeoramiento y fracturas vertebrales múltiples), las cuales significativamente mayores que el placebo de acuerdo a la edad, región geográfica, índice de masa corporal, número de fracturas vertebrales en el baseline, cuello femoral (DMO) T-score, o previa al uso de bifosfonatos.

Efectos sobre las fracturas de cadera durante 3 años: El tratamiento con esta medicación ha demostrado un 1,1% de reducción absoluta y un 41% de reducción relativa en el riesgo de padecer fracturas de cadera sobre una duración media sobre un follow-up de 3 años. El porcentaje de eventos de fractura de cadera fue del 1,4% para el grupo de tratamiento con ácido zoledrónico, comparado con el 2,5 % para el grupo de pacientes tratadas con placebo.

Las reducciones sobre las fracturas de cadera durante 3 años fueron mayores en el grupo de pacientes tratadas con ácido zoledrónico que en el grupo placebo tomando en cuenta la DMO del cuello de fémur T-Score.

Efectos sobre todas las fracturas clínicamente evidenciables: El ácido zoledrónico ha demostrado ser superior al placebo en la reducción de todas las fracturas clínicamente evidenciables (fracturas sintomáticas vertebrales y no vertebrales (excluyendo dedos de las manos y de los pies, faciales, y fracturas vertebrales torácicas y lumbares).

Todas las fracturas clínicas fueron verificadas por radiología, y/o por evidencias clínicas.

Efectos sobre la densidad mineral ósea (DMO): El ácido zoledrónico incrementa significativamente la DMO total en la columna lumbar, cadera, y cuello de fémur. Si se lo compara con el tratamiento placebo y en los diferentes puntos en el tiempo (12, 24 y 36 meses). El tratamiento con esta mediación demostró incrementar la DMO en el 6.7% en la columna

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Mariña Iris Morura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Pág. 5 de 14

4150

lumbar, un 6,0% total en cadera, y un 5,1% en el cuello de fémur, durante 3 años cuando se lo compara con placebo.

Histología ósea: Los especímenes de biopsia obtenidos entre los meses 12 y 36, de 82 mujeres postmenopáusicas afectadas por osteoporosis las cuales fueron tratadas con 3 dosis anuales de ácido zoledrónico. De todas las biopsias obtenidas 81 fueron adecuadas para evaluar la histomorfometría, 59 de estas biopsias fueron adecuadas para una evaluación parcial cuantitativa de su histomorfometría, y 38 fueron adecuadas para una evaluación a full de su histomorfometría. Un análisis micro-CT fue realizado sobre 76 especímenes. Las determinaciones cualitativas y cuantitativas y una determinación por micro CT demostraron una arquitectura ósea normal y una buena calidad ósea sin defectos de mineralización.

Efectos sobre altura de las estructuras óseas: Durante un estudio clínico de 3 años de duración para determinar la altura de estas estructuras la cual fue medida anualmente utilizando un estadiómetro. El grupo tratado con ácido zoledrónico demostró una pérdida menor de altura con respecto al grupo placebo (4.2 mm vs. 7.0 mm respectivamente ($p < 0.001$)).

Estudio 2: La eficacia del ácido zoledrónico en pacientes afectadas por osteoporosis postmenopáusica las cuales padecieron una fractura de cadera por un traumatismo de baja intensidad fue demostrada en este estudio clínico, el cual fue randomizado, doble ciego, placebo controlado y multinacional. Dicho estudio enroló un total de 2127 pacientes cuyas edades oscilaron entre los 50-95 años (edad media de 74.5). Se permitieron a las pacientes que recibieran otros tratamientos concomitantes excluyendo a otros bifosfonatos y hormona paratiroidea.

El ácido zoledrónico fue administrado mediante una dosis única anual de 5 mg/100 ml de solución, las cuales fueron administradas en un lapso no inferior a los 15 minutos de duración.

El estudio fue continuado hasta que la última de las 211 pacientes de la población total del estudio hubo confirmado fracturas clínicamente demostrables.

Los niveles de vitamina D no fueron medidos en forma rutinaria pero una dosis de carga de vitamina D (50.000 UI a 125.000 UI administrados por vía oral o IM) fueron indicadas en estas pacientes, siendo también medicadas con una dosis inicial de 1000 mg -1500 mg de calcio más 800 UI -1200 UI adicionales de Vitamina D por día por los menos hasta 14 días antes de la inclusión de las mismas en el estudio clínico y de recibir los tratamientos de infusión especificados en el mismo.

La primera variable de eficacia fue la incidencia de fracturas clínicamente demostrables sobre toda la duración del estudio.

Quedó demostrado que el ácido zoledrónico reduce la incidencia de algunas fracturas clínicamente demostrables en un 35%. También fue observada una reducción en el riesgo de padecer una fractura vertebral en un 46%.

Efectos sobre la densidad mineral ósea DMO: El ácido zoledrónico incrementa significativamente la densidad mineral ósea (DMO) si se lo compara con placebo, este incremento sobre la DMO se observó en cadera, cuello de fémur en todos los puntos de tiempo 12, 24 y 36 meses. El tratamiento con ácido zoledrónico incrementó la DMO en un 6,4% en cadera y un 4,3% en cuello de fémur durante los 36 meses del estudio cuando se lo comparó con placebo.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada

ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979129

Fax.: ++ 54 343 4979136

Pág. 6 de 17

150

FARMACOCINETICA

Absorción/ Distribución:

Se han reportado estudios donde se han administrado infusiones simples o múltiples de 5 ó 15 minutos de duración de 2, 4, 8 ó 16 mg de ácido zoledrónico a 64 pacientes con metástasis óseas, siendo los siguientes datos farmacocinéticos independientes de la dosis.

Una vez iniciada la infusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del principio activo aumentan con rapidez y alcanzan su concentración máxima al final de la infusión, después de lo cual tiene lugar un descenso rápido hasta <10% de la concentración máxima al cabo de 4 horas y luego hasta < 1% de la concentración máxima después de 24 horas, con un período prolongado posterior de concentraciones que no superan el 0,1% de las concentraciones máximas.

La administración del ácido zoledrónico por vía intravenosa se elimina mediante un proceso trifásico: mediante una desaparición bifásica rápida de la circulación general, con semividas de 0,24 horas ($t_{1/2 \Delta}$) y de 1,87 horas ($t_{1/2 E}$), continuando con una prolongada fase de eliminación con una semivida de eliminación terminal de 146 horas. No se observa acumulación en plasma del principio después de la administración de dosis múltiples con intervalos de 28 días.

Metabolismo: El ácido zoledrónico no se metaboliza se excreta intacto por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada es recuperada en orina, mientras que el resto permanece unido principalmente al tejido óseo. Desde el tejido óseo se libera de nuevo con gran lentitud a la circulación general y se elimina por vía renal. El clearance corporal total es de $5,04 \pm 2,5$ l/h, el cual es independiente de la dosis, sexo, edad o del peso corporal del individuo. La variación interindividual-intraindividual del clearance plasmático del ácido zoledrónico es de 34% y del 36%, respectivamente. Un aumento en el tiempo de infusión de 5 a 15 minutos dio como resultado una disminución del 30% de la concentración del ácido zoledrónico al final de la infusión, pero no ejerce efecto alguno sobre el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas con el tiempo.

Interacciones Farmacológicas: No se han realizado estudios específicos de las interacciones farmacológicas con el ácido zoledrónico. Debido a que este compuesto no se metaboliza en el organismo de los seres humanos, y tiene una capacidad escasa o nula de actuar como un inhibidor metabólico – dependiente directo e irreversible de las enzimas del complejo P-450, es improbable que reduzca el clearance de las sustancias que son metabolizadas por los sistemas enzimáticos del citocromo P-450.

Unión a proteínas: Solamente el 56% del ácido zoledrónico se une a las proteínas plasmáticas, y la unión del mismo es independiente de la concentración. Se considera por lo tanto que es poco probable que existan interacciones con otros medicamentos, como resultado del desplazamiento de otros fármacos que presenten una gran capacidad de unión a las proteínas.

Poblaciones Especiales: El clearance renal del ácido zoledrónico es directamente proporcional al clearance de creatinina y representa $75 \pm 33\%$ del clearance de la misma, cuya media en los 64 pacientes estudiados fue de 84 ± 29 ml/minuto (variación de 22 a 143 ml/minuto). Los pequeños aumentos entre un 30% a 40%, que se observan en el área bajo la curva $AUC_{(0-24)}$ de los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada en comparación con el $AUC_{(0-24)}$ de los pacientes con función renal normal, así como la acumulación del fármaco tras la administración de dosis múltiples independientemente de la función renal, indican que no es necesario ajustar

Bioq. Marja Elena Rouge

Apoderada

ERIOCHEM S.A.

Prospecto de Eriotex, Versión febrero 2010.

Dra. Marisa Iris Motura

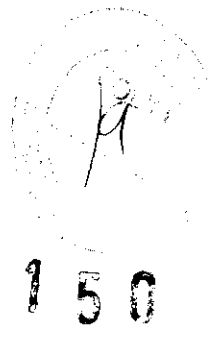
Directora Técnica

ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136
Pág. 7 de 17



la dosis de ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr = 50 a 80 ml/min) o moderada (CLcr 30 a 50 ml/min).

Dado los escasos datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr inferior a 30 ml/min), no se puede recomendar una posología en este tipo de población.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los productos de administración parenteral deberán ser inspeccionados visualmente antes de su administración a los fines de determinar si se observasen partículas o descoloración en las soluciones en cuyo caso nunca deberán ser administradas.

Los pacientes deberán ser apropiadamente hidratados antes de la administración de **ERIOTEX**. La administración de acetaminofeno, o ibuprofeno siguiendo a la administración de **ERIOTEX**, pueden reducir la incidencia de las reacciones o síntomas en fase aguda posteriores a la administración de la misma.

La dosis recomendada es una infusión de 5 mg de ácido zoledrónico en 100 ml de solución acuosa.

ERIOTEX deberá ser prescripto sólo por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Paget no debe mezclarse ni administrarse junto con ningún otro fármaco y debe inyectarse por medio de una guía de infusión intravenosa con toma de aire y a una velocidad constante de infusión, **el tiempo de administración nunca deberá ser inferior a los 15 minutos.**

Si la solución ha permanecido en la heladera, debe alcanzar temperatura ambiente antes de ser administrada.


Los pacientes deberían ser adecuadamente hidratados previamente a la administración de ácido zoledrónico, esto último deberá contemplarse con especial atención y es de fundamental importancia en pacientes que hayan recibido un tratamiento previo con diuréticos.

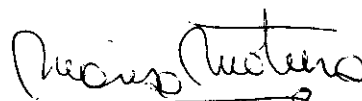
Se recomienda a los pacientes con la enfermedad de Paget que reciban la dosis diaria recomendada de calcio y vitamina D principalmente durante los 10 días posteriores a la administración del ácido zoledrónico

En la actualidad no se dispone de datos sobre la repetición del tratamiento. Sin embargo se puede considerar la repetición del tratamiento en los pacientes en los cuales esta patología haya recidivado (aumento de la fosfatasa alcalina plasmática), pacientes cuyas cifras de fosfatasa alcalina plasmática no se hayan normalizado o en los pacientes que presenten síntomas 12 meses después de haber recibido la dosis inicial.

Tratamiento de la Osteoporosis: El régimen de administración recomendado es mediante una infusión única de 5 mg administrados por vía IV, una vez por año. Dicha infusión no deberá ser administrada en un tiempo inferior a los 15 minutos de duración. Para el tratamiento de la osteoporosis y a los fines de reducir el riesgo de una hipocalcemia, los pacientes deberán ser adecuadamente tratados con un suplemento de calcio y Vitamina D si la ingesta dietaria fuese insuficiente. Las mujeres post-menopáusicas una dosis promedio de calcio de 1200 mg; 800-1200UI de vitamina D administrados diariamente.

Tratamiento de la Enfermedad ósea de Paget: La dosis recomendada es de 5 mg administrados mediante una infusión IV continua la cual debe ser administrada en un tiempo no inferior a los 15 minutos de duración.


Bioq. María-Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136
Pág. 8 de 17

20
4150

A los fines de reducir el riesgo de hipocalcemia todos los pacientes afectados por la enfermedad de Paget deberán recibir un suplemento de calcio de 1500 mg diarios divididos en dos dosis de 750 mg 2 veces al día, o de 500 mg divididos en 3 tomas diarias, y 800 UI de Vitamina D administrados diariamente, particularmente siguiendo a las 2 semanas posteriores a la administración de **ERIOTEX**.

Todos los pacientes deberán ser debidamente informados sobre la importancia de la ingesta de calcio y vitamina D a los fines de mantener niveles adecuados de calcio sérico evitando de esta manera los síntomas de la hipocalcemia sobre los cuales deben ser también advertidos.

Retratamiento de la Enfermedad de Paget: Después de una administración de **ERIOTEX** en este tipo de pacientes un extenso período de remisión es observado. No hay disponible en este momento un retratamiento específico. Sin embargo el retratamiento con **ERIOTEX** podría ser considerado en pacientes los cuales hayan sufrido una recaída, la cual sea determinada por un incremento en los niveles de fosfatasa alcalina sérica, o en aquellos pacientes que el tratamiento no les haya permitido alcanzar la normalización de sus niveles de fosfatasa alcalina sérica, o en aquellos pacientes que continúen padeciendo síntomas de la enfermedad de acuerdo a la práctica médica.

Pacientes con insuficiencia renal: No se recomienda el uso de **ERIOTEX** en pacientes con un clearance de creatinina plasmática menor a 30 ml/min.

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con clearance de creatinina plasmática mayor o igual a 30 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario reajustar la dosis.

Empleo en pacientes de edad avanzada (edades superiores a los 65 años): No es necesario reajustar la dosis.

Empleo en niños y adolescentes: No hay disponibles datos de farmacocinética en niños y adolescentes. **ERIOTEX** no debe usarse en niños y adolescentes

CONTRAINDICACIONES

Esta medicación no debería ser administrada, exceptuando especiales circunstancias, si existen los siguientes problemas médicos:

Hipersensibilidad conocida al fármaco o a cualquier bifosfonato o derivado, Hipersensibilidad conocida a los excipientes, Disfunción renal, Embarazo, Lactancia.


ADVERTENCIAS


La solución para infusión intravenosa conteniendo 5 mg de ácido zoledrónico no debe ser administrada en un tiempo inferior a los 15 minutos.

No se recomienda la administración de **ERIOTEX** en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina plasmática < 30 ml/min), debido a que no se dispone de una experiencia clínica en este grupo de pacientes.

Se recomienda que antes de la administración de **ERIOTEX**, los pacientes sean adecuadamente hidratados. Ésto es de fundamental importancia en pacientes que se hallen bajo tratamiento con diuréticos.

Se recomienda a los pacientes con enfermedad de Paget, y que padezcan una hipocalcemia, preexistente que reciban un tratamiento con calcio y vitamina D.


Bioq. María Eléna Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136
Pág. 9 de 17

21
4 1 5 0

1-Drogas o productos con el mismo ingrediente activo: **ERIOTEX** contiene el mismo ingrediente activo que otros productos que contengan ácido zoledrónico, el cual es utilizado para indicaciones oncológicas. Los pacientes tratados con este tipo de ácido zoledrónico no deberán ser tratados con **ERIOTEX**.

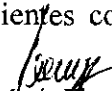
2-Hipocalcemia y Metabolismo Mineral: Cuando se observen casos de hipercalcemia y alteraciones en el metabolismo mineral pre-existentes (Ej. hiperparatiroidismo, cirugía tiroidea, cirugía paratiroidea, síndromes de mala absorción, cirugía del intestino delgado, estos pacientes deberán ser tratados con **ERIOTEX** antes de la iniciación de este tipo de terapias a los fines de aumentar la efectividad del tratamiento con esta medicación. El monitoreo del calcio y de los niveles minerales (fósforo y magnesio) es altamente recomendado en este tipo de pacientes. La hipocalcemia que sigue a la administración de **ERIOTEX** produce un riesgo significativo para los enfermos afectados por la enfermedad de Paget. Todos los pacientes deberán ser instruidos acerca de los síntomas de la hipocalcemia como así también sobre la importancia de los suplementos de calcio y vitamina D para mantener los niveles adecuados de calcio sérico.

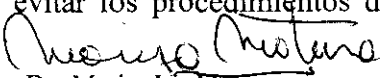
3-Alteraciones en la función renal: La administración de una dosis única de **ERIOTEX**, no debe exceder los 5 mg y la duración de la infusión no debe ser inferior a los 15 minutos de duración. No se aconseja el uso de esta medicación en pacientes con alteraciones severas en la función renal (clearance de creatinina < mL/min) debido a que no se hay una experiencia clínica adecuada en este tipo de pacientes. Para ayudar a prevenir alteraciones en la función renal estos pacientes deberán recibir un tratamiento con diuréticos, también deberán ser adecuadamente hidratados previamente a la administración de esta medicación.

ERIOTEX deberá ser usado con precaución cuando se administra otras drogas nefrotóxicas. Alteraciones en la función renal han sido observadas siguiendo a la administración de ácido zoledrónico, especialmente cuando se administra en pacientes con alteraciones o compromiso preexistentes en la función renal o con factores de riesgo adicionales (Ej. pacientes oncológicos bajo tratamiento quimioterápico, pacientes que están recibiendo medicaciones nefrotóxicas concomitantes, pacientes con deshidratación severa), esta alteración ha sido observada en la mayoría de los pacientes los cuales reciben una administración cada 3 a 4 semanas, pero también ha sido observada después de una administración única de esta medicación.

Se recomienda un monitoreo de los valores de creatinina sérica antes de la administración de cada dosis de **ERIOTEX**. Un incremento transitorio en los valores de creatinina sérica puede ser observado en los pacientes con alteraciones en la función renal, se deberá considerar un monitoreo adicional de los valores de creatinina en este tipo de pacientes de riesgo.

4-Osteonecrosis de mandíbula (ONJ): Este evento adverso ha sido reportado en pacientes tratados con bifosfonatos, y también con ácido zoledrónico. La mayoría de los casos han sido observados en pacientes con cáncer que recibieron tratamiento con bifosfonatos por vía IV, y estaban realizando tratamientos dentales. Algunos de estos casos han ocurrido en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas las cuales se hallaban recibiendo tratamiento con bifosfonatos orales o administrados por vía intravenosa. Se deberá indicar un examen de rutina de la cavidad antes de prescribir la iniciación del tratamiento con bifosfonatos. Se deberá considerar la realización de un examen dental preventivo antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos en pacientes con antecedentes de riesgo concomitantes (Ej. cáncer, quimioterapia, corticoesteroides, higiene escasa de la cavidad oral). Mientras estén recibiendo tratamiento con bifosfonatos los pacientes con factores de riesgo deberán evitar los procedimientos dentales


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

15



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Pág. 10 de 17

22
150

invasivos si esto fuese posible. Aquellos pacientes que desarrollasen una (ONJ) mientras estén recibiendo tratamiento con bifosfonatos deberán evitar las cirugías dentales debido a que las mismas pueden exacerbar dicha condición. No se dispone de datos para aquellos pacientes que deban realizar tratamientos dentales sobre si se debe discontinuar la terapia con bifosfonatos para reducir el riesgo de desarrollar (ONJ). Quedará a criterio del médico tratante el plan de tratamiento a implementar en cada paciente determinando la relación riesgo beneficio en cada caso.

5- Embarazo: ERIOTEX NO DEBE SER USADO DURANTE EL EMBARAZO. Debido a que este medicamento puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Si una paciente quedase embarazada durante el tratamiento con esta medicación deberá ser informada sobre el potencial daño que puede causar en el feto. Las mujeres con riesgo potencial de quedar embarazadas deberán ser informadas para que eviten quedar embarazadas mientras estén siendo tratadas con **ERIOCHEM**.

6-Dolor Musculo-Esquelético: La experiencia post-marketing reportó algunos episodios de incapacidad severa por dolor óseo; articular y/o muscular los cuales fueron infrecuentemente reportados en pacientes que estaban siendo tratados con bifosfonatos incluyendo al Acido Zoledrónico. El tiempo de duración de estos síntomas varió de un día a algunos meses luego de haber comenzado el tratamiento con esta droga. Se deberá considerar la suspensión del tratamiento futuro con esta medicación si estos síntomas severos fueran padecidos por el paciente. Por lo general en la mayoría de los pacientes se obtiene un alivio de los síntomas luego de haber interrumpido el tratamiento. Algunos pacientes han padecido una recurrencia de síntomas cuando fueron retratados con la misma droga u otros bifosfonatos.

PRECAUCIONES

Generales: La enfermedad de Paget es una patología caracterizada por un elevado recambio óseo. Debido al concepto anteriormente descrito es que se recomienda que los pacientes afectados por dicha enfermedad reciban una dosis diaria adecuada de calcio y vitamina D sobre todo durante los primeros 10 días posteriores a la administración de **ERIOCHEM**.

Los pacientes deberán ser adecuadamente informados sobre los síntomas de la hipocalcemia. Se recomienda además un adecuado control médico en aquellos pacientes que presenten riesgo en desarrollar dicha condición.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: No se han realizado estudios específicos de las interacciones farmacológicas con el ácido zoledrónico. Debido a que este compuesto no se metaboliza en el organismo de los seres humanos, y tiene una capacidad escasa o nula de actuar como un inhibidor metabólico – dependiente directo e irreversible de las enzimas del complejo P-450, es improbable que reduzca el clearance de las sustancias que son metabolizadas por los sistemas enzimáticos del citocromo P-450 "In Vitro". Sólo aproximadamente un 56% del ácido zoledrónico se fija a las proteínas plasmáticas. Debido a esto, es poco probable que ocurran interacciones con fármacos que presenten gran porcentaje de unión a proteínas.

Debido a que la vía de eliminación del ácido zoledrónico es renal, se recomienda adoptar las debidas precauciones cuando **ERIOCHEM** deba administrarse en forma concomitante con medicamentos que produzcan nefrotoxicidad (Ej. aminoglucósidos o diuréticos que puedan producir deshidratación)

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136
Pág. 11 de 17

23

4150

Embarazo y Lactancia: No existen datos del uso de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han revelado efectos tóxicos durante la reproducción. Se desconoce cual es el riesgo para los seres humanos, es por ello que la administración ERIOTEX se halla contraindicada en este tipo de pacientes.

REACCIONES ADVERSAS

Tratamiento d la Enfermedad de Paget:

Las reacciones adversas asociadas a la administración de este medicamento asociadas al tratamiento de la enfermedad ósea de Paget suelen ser leves y transitorias. Por lo general, la administración de este medicamento por vía intravenosa se asocia con síntomas parecidos a la administración intravenosa de otros bifosfonatos. La mayoría de los síntomas ocurren durante los tres días posteriores a su administración, se sospecha que pueden guardar relación con la administración del mismo y son: Síndrome pseudogripal (9,6%), Fiebre (7,3%), Cefaleas (6,8%), Náuseas (5,6%), Dolor óseo (5,1%), Mialgia (7,3%), Artralgia (4,5%).

La mayor parte de estos síntomas desaparecen al cabo de cuatro días.

En la siguiente tabla, las reacciones adversas, las cuales han ocurrido más de una vez, revelan alguna relación de causalidad con la administración de Acido Zoledrónico ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$), en los pacientes con enfermedad ósea de Paget tratados con Acido Zoledrónico (infusión intravenosa única de 5 mg) durante un período de seguimiento de 6 meses.

Infecciones	Gripe
Trastornos de Metabolismo y Nutrición.	Hipocalcemia
Trastornos del Sistema Nervioso.	Cefaleas, letargia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales.	Disnea
Trastornos gastrointestinales.	Diarrea, náuseas, dispepsia
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conectivo.	Dolor óseo, artralgias, mialgias
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración.	Síntomas pseudogripales, pirexia, escalofríos, fatiga, dolor, astenia

Reacciones Locales en el lugar de la infusión: Se han descripto al respecto reacciones tales como enrojecimiento, hinchazón y/o dolor las mismas han sido observadas en los pacientes afectados por la Enfermedad de Paget que participaron en los estudios clínicos.

Alteraciones en los parámetros de laboratorio: Se observaron en algunos pacientes disminuciones transitorias y asintomáticas de las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato.

Los estudios clínicos realizados en pacientes afectados por dicha patología no revelaron ningún incremento, clínica y estadísticamente significativo, de los eventos adversos que involucrasen a la función renal de los mismos, luego de la administración de una infusión de 5 mg de ácido zoledrónico.

Alteraciones en la Función Renal: Se han descripto alteraciones en la función renal luego de la administración de ácido zoledrónico, especialmente en aquellos pacientes con alteraciones o con factores de riesgo que puedan afectar dicha función (Ej. Pacientes oncológicos bajo

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136
 Pág. 12 de 17

29
 4150

tratamiento de quimioterapia, administración concomitante de medicación nefrotóxica, deshidratación severa).

Iritis, uveítis, epiescleritis/conjuntivitis: Han sido notificados casos de iritis, uveítis, epiescleritis y conjuntivitis en pacientes tratados con bifosfonatos, pero ningunos de los mismos han sido reportados en los estudios clínicos de la enfermedad ósea de Paget.

Osteonecrosis de Mandíbula: Se han reportado casos de osteonecrosis de mandíbula (ONJ) en pacientes afectados por patologías neoplásicas tratados con bifosfonatos. La osteonecrosis de mandíbula tiene perfectamente documentados los múltiples factores de riesgo entre los cuales se pueden mencionar:

Diagnóstico de cáncer, Quimioterapia, Radioterapia, Corticoesteroides, Falta o deficiente higiene bucal, Infecciones locales incluyendo la osteomielitis. La mayoría de los casos han sido asociados con tratamientos odontológicos tales como procedimientos de extracción de piezas dentales.

No se ha podido establecer una relación causal entre la osteonecrosis de mandíbula y el uso de bifosfonatos. La ONJ no ha sido observada en los pacientes afectados por Enfermedad Paget que participaron en los estudios clínicos los cuales fueron medicados con ácido zoledrónico 5 mg.

Tratamiento de la Osteoporosis: La seguridad del ácido zoledrónico fue demostrada en dos estudios clínicos multinacionales, doble ciego, placebo controlados.

En la siguiente tabla se mencionan los eventos adversos que ocurrieron $\geq 2.0\%$ of las pacientes con osteoporosis y más frecuentemente que en el grupo placebo-pacientes tratadas.

	Estudio 1		Estudio 2	
	5 mg de Ác. Zoledrónico 1 dosis anual % (N=3862)	Placebo 1 dosis anual % (N=3852)	5 mg de Ác. Zoledrónico 1 dosis anual % (N=1054)	Placebo 1 dosis anual % (N=1057)
Sistemas – órganos				
Alteraciones sangre				
Sistema Linfático				
Anemia	4.4	3.6	5.3	5.2
Alteraciones Metabolismo y la nutrición				
Deshidratación	0.6	0.6	2.5	2.3
Anorexia	2.0	1.1	1.0	1.0
Alteraciones SNC				
Dolor de cabeza	12.4	8.1	3.9	2.5
Mareos	7.6	6.7	2.0	4.0
Alteraciones Oído				
Laberínticas				
Vértigo	4.3	4.0	1.3	1.7
Alteraciones cardíacas				
Fibrilación atrial	2.4	1.9	2.8	2.6

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136
 Pág. 13 de 17

25
 4150

Alteraciones vasculares				
Hipertensión	12.7	12.4	6.8	5.4
Alteraciones gastrointestinales				
Náuseas	8.5	5.2	4.5	4.5
Diarrea	6.0	5.6	5.2	4.7
Vómitos	4.6	3.2	3.4	3.4
Dolor Abdominal alto	4.6	3.1	0.9	1.5
Dispepsia				
Alteraciones óseas				
Músculo-Esqueléticas				
Tejido conectivo-óseas				
Artralgias	23.8	20.4	17.9	18.3
Mialgias	11.7	3.7	4.9	2.7
Dolor en extremidades	11.3	9.9	5.9	4.8
Dolor en hombros	6.9	5.6	0.0	0.0
Dolor óseo	5.8	2.3	3.2	1.0
Dolor en Cuello	4.4	3.8	1.4	1.1
Espasmos musculares	3.7	3.4	1.5	1.7
Osteoartritis	9.1	9.7	5.7	4.5
Dolor Músculo-Esquelético	0.4	0.3	3.1	1.2
Alteraciones Generales				
Pirexia	17.9	4.6	8.7	3.1
Enfermedad Influenza-like	8.8	2.7	0.8	0.4
Fatiga	5.4	3.5	2.1	1.2
Resfrío	5.4	1.0	1.5	0.5
Astenia	5.3	2.9	3.2	3.0
Edema periférico	4.6	4.2	5.5	5.3
Dolor	3.3	1.3	1.5	0.5
Malestar	2.0	1.0	1.1	0.5
Hipertermia	0.3	<0.1	2.3	0.3
Dolor torácico	1.3	1.1	2.4	1.8
Investigaciones				
Clearance de creatinina Renal disminuido	2.0	2.4	2.1	1.7

Alteraciones en la función renal: Los tratamientos con bisfosfonatos incluyendo al ácido zoledrónico han sido asociados con alteraciones en la función renal las cuales se manifiestan (incremento en los valores de creatinina sérica) y en algunos casos raros insuficiencia renal aguda. En algunos estudios clínicos algunas pacientes que presentaban valores de creatinina en el baseline < 30 ml/min, determinación urinaria $\geq 2+$ proteínas, o incrementos en los valores de creatinina sérica >0,5 mg/dL fueron excluidas durante las visitas de screening.

Los cambios en el clearance de creatinina (medido anualmente previo a la dosificación) y la incidencia de insuficiencia renal fueron comparables en ambos grupos de tratamiento con ácido zoledrónico y placebo durante 3 años, incluyendo a las pacientes con alteraciones en la función renal leves y moderadas (creatinina, clearance ente 30-60 ml/min.) en el baseline. Globalmente esto se manifestó como un incremento transitorio en los valores de creatinina sérica el cual fue observado dentro de los 10 días de haber recibido tratamiento con a. zoledrónico en este grupo

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.

Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

Pág. 14 de 17

26
4150

de pacientes con un valor del 1,8%, versus 0,8% con respecto al grupo placebo de tratamiento, el cual resolvió este problema sin necesidad de recibir un tratamiento específico.

Reacciones en Fase Aguda: Los signos y síntomas observados en las reacciones en fase aguda ocurrieron en el estudio clínico 1, siguiendo a la infusión de ácido zoledrónico incluyeron, fiebre 18%, mialgias 9%, síntomas gripales leves 8%, dolor de cabeza 7%. La mayoría de esos síntomas ocurren dentro de los 3 primeros días siguientes de ser administrada la dosis de esta medicación y usualmente se resuelven dentro de los 3 días de aparición pudiendo tomar de 7 a 14 días en resolverse. En el estudio clínico 2 las pacientes en las cuales no estaba contraindicado el acetaminofeno las mismas recibieron una dosis estándar oral al mismo tiempo que recibían la infusión IV, se les dio además instrucciones para que utilizaran una dosis de acetaminofeno en su casa de acuerdo a sus necesidades durante las próximas 72 hs. El uso del ácido zoledrónico fue asociado a fiebre como así también a signos y síntomas transitorios de las reacciones en fase aguda en este estudio clínico: fiebre 7%, y artralgias. La incidencia de estos síntomas disminuyó con las dosis subsiguientes de esta medicación.

Hallazgos de laboratorio: En el estudio clínico 1, en mujeres postmenopáusicas que padecían osteoporosis aproximadamente el 0,2% de los casos tuvo una disminución notable en los niveles de calcio sérico (niveles menores a los 7,5 mg/dL) siguiendo a la administración del ácido zoledrónico. No se observaron casos sintomáticos de hipocalcemia.

En el estudio clínico 2, siguiendo un pre-tratamiento con vitamina D, las pacientes no tuvieron bajos niveles de calcio sérico (7,5 mg/dL) emergentes del tratamiento con ácido zoledrónico.

Reacciones en el sitio de inyección: En los estudios clínicos las reacciones en el sitio de inyección fueron picazón, enrojecimiento o dolor han sido reportados en 0,7% de las pacientes tratadas con ácido zoledrónico y el 0,5% de las pacientes siguiendo a la administración de placebo.

Osteonecrosis de mandíbula (ONJ): En el estudio clínico 1 se observó en el 7,7 de las pacientes después de haber iniciado el tratamiento, los síntomas de la ONJ ocurrieron en un paciente tratado con placebo y en un paciente tratado con ácido zoledrónico, ambos casos se resolvieron con un tratamiento adecuado.

No hubo reportes sobre esta patología en ninguno de los dos grupos en el estudio clínico 2.

Fibrilación Atrial: En el estudio clínico 1 sobre osteoporosis se reportó como evento adverso serio la fibrilación atrial en el grupo de pacientes tratadas con ácido zoledrónico 1,3% de las pacientes comparado con el 0,4% de las pacientes tratadas con placebo.

La incidencia global de la fibrilación atrial de este evento adverso fue del 2,5% en el grupo de pacientes tratadas con ácido zoledrónico vs. El 1,9% de las pacientes tratadas con placebo. Aproximadamente más del 90% de estos eventos en ambos grupos de tratamiento ocurrieron luego de transcurrido más de un mes de haber recibido la infusión.

En un estudio de determinaciones mediante ECG en un grupo de 559 pacientes antes del tratamiento y 9-11 días después del tratamiento no se determinó una diferencia entre ambos grupos de tratamiento, lo cual sugirió que no estaban relacionados en una forma aguda con las infusiones.

En el estudio clínico 2 los eventos adversos serios adjudicados a una fibrilación atrial en el grupo de pacientes tratadas con ácido zoledrónico ocurrió en el 1,0% comparado con el 1,2% del grupo placebo, lo cual demostró que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada

ERIOCHEM S.A.

Marisa Iris Motura

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.

Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

Pág. 15 de 17

Eventos adversos oculares: Casos de uveítis/iritis/episcleritis/conjuntivitis han sido reportados en pacientes tratadas con bifosfonatos incluyendo al ácido zoledrónico; en el estudio clínico 1 (<0,1%) al (0,2%) en el grupo de pacientes tratadas con ácido zoledrónico y (0%) al (<0,1%) de las pacientes tratadas con placebo padecieron iritis/episcleritis.

SOBREDOSIFICACION:

No se han reportado casos de intoxicación aguda.

Los pacientes que recibieron dosis más altas que las recomendadas deberían ser monitoreadas cuidadosamente. Se han observado reducciones en los niveles séricos de calcio, fósforo y magnesio. No existe un antídoto específico para el ácido zoledrónico. El tratamiento es generalmente sintomático y de soporte.

Las reducciones de los niveles séricos de calcio, fósforo y magnesio deberían ser corregidas con la administración IV de gluconato de calcio, potasio o fosfato de sodio y sulfato de magnesio respectivamente.

En caso de sospechar una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o a los siguientes centros para el tratamiento de sobredosificación:

Atención especializada para niños:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (01)-962-2247 ó (01)-962-6666.

Sánchez de Bustamante 1399 Capital Federal

Atención especializada para adultos:

Hospital Fernández: (01)-801-5555.

Cerviño 3356 Capital Federal.

INCOMPATIBILIDADES: La solución de ERIOTEX nunca deberá estar en contacto con soluciones que contengan calcio.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Antes de usar este medicamento:

Condiciones que afectan su uso:


Alergias: Dígame a su médico si ha tenido reacciones alérgicas a esta medicina o a otra. También si tiene alergia a algún tipo de alimento, tinturas, medicamentos, o a los animales.

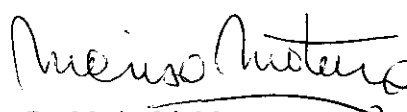
Niños: Debido a que no se han hecho estudios sobre el uso de este medicamento en niños el mismo solo debería ser usado en niños si los beneficios superan los riesgos. CONSULTE A SU MEDICO.

Ancianos: Debido a que los ancianos suelen tener problemas en el riñón, la función renal debería ser monitoreada en este tipo de pacientes. CONSULTE A SU MEDICO.

Extracciones dentales u otros procedimientos odontológicos: Un examen dental preventivo debería ser considerado previamente al tratamiento. Los procedimientos dentales invasivos deberán ser evitados.

Embarazo: Estudios han demostrado que el uso de este medicamento en el embarazo es un implica un riesgo para el desarrollo fetal. No deberá ser usado durante el embarazo.


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

Pág. 16 de 17

23
4150

Lactancia: No deberá ser usado durante la lactancia, debido a que no se conoce con exactitud si el mismo se excreta a través de la leche materna y el riesgo potencial que esto implica para el feto.

Alcohol, alimentos y tabaco: CONSULTE A SU MEDICO el uso de este medicamento conjuntamente con alcohol, algún tipo de alimentos y tabaco.

Otros problemas médicos: La presencia de otros problemas médicos pueden afectar el uso de este medicamento. CONSULTE A SU MEDICO si usted tiene alguno de los siguientes problemas médicos: *Hipersensibilidad conocida al fármaco o a cualquier bifosfonato o derivado, hipersensibilidad conocida a los excipientes, asma, enfermedad cardiaca, enfermedad renal, cáncer, tratamiento contra el cáncer, procedimientos dentales, higiene dental deficiente, deshidratación, problemas hepáticos, hipocalcemia.*

Uso apropiado de este medicamento:

Este medicamento es un miembro de la clase de drogas no hormonales llamadas bifosfonatos.

Su médico le ha recetado ERIOTEX debido a que usted padece la enfermedad de Paget. En esta enfermedad los huesos se quiebran (fracturan) fácilmente y el nuevo hueso reconstituido no es normal.

Esta medicación puede ser usada sólo bajo la supervisión de su médico

ERIOTEX se une específicamente al hueso y no permanece en la sangre.

Tome dos vasos de agua (500 ml) antes y después de su tratamiento

La mayoría de las personas no ingiere suficiente calcio y vitamina D en su dieta. Su médico le puede recomendar tomar suplementos de calcio (un mínimo de 1500 mg) y vitamina D (400-800 UI) después de la infusión con ERIOTEX para prevenir la pérdida del hueso y reconstruir el mismo, es importante continuar tomando los suplementos de calcio y vitamina D.

La dosis recomendada es una infusión de 5 mg de ácido zoledrónico en 100 ml de solución acuosa. El tiempo de infusión no debe ser menor a 15 minutos.

Es muy importante informar a su médico inmediatamente si siente síntomas que usted piense que puedan estar relacionados con la toxicidad renal del medicamento (Ej. disminución de la cantidad de orina, alteraciones en la frecuencia urinaria u otros síntomas que usted pueda padecer y que se hallen relacionados con dicha función).

Evitar las cirugías dentales u otros procedimientos dentales.


Después de su infusión con ERIOTEX no existen restricciones para que usted desarrolle su actividad diaria normal. Ante cualquier duda, CONSULTE A SU MEDICO.

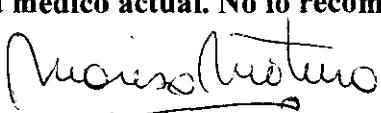
Efectos indeseables:

Este medicamento puede ocasionar efectos indeseados además de los efectos esperados beneficiosos. Usualmente aparecen dentro de los tres días después de recibir ERIOTEX tales como: fiebre de corta duración, cefalea, náuseas, dolor óseo, mialgia. Estos efectos adversos se van dentro de los 4 días de su inicio.

Algunos pacientes experimentan hipocalcemia después de la infusión. Puede que usted no note la consecuencia de la disminución de calcio en su sangre. Sin embargo, pueden ocurrirle efectos como entumecimiento y picazón, especialmente alrededor de la boca, o espasmos musculares. Contacte a su médico si usted nota algunos de estos síntomas después del tratamiento con ERIOTEX.

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


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136
Pág. 17 de 17

29

4150

PRESENTACION

ERIOTEX Solución para infusión intravenosa 5 mg/100ml x 1 frasco ampolla de 100 ml.

CONSERVACION

Precauciones especiales de conservación:

- El frasco cerrado debe conservarse a una temperatura inferior a 25°C
- Una vez abierto el frasco, el producto debe usarse de inmediato aunque la solución es estable durante 24 hs conservada en heladera (2° a 8°C).
- Desde el punto de vista microbiológico el producto debería administrarse en forma inmediata.
- Si no se administra de inmediato deberá conservarse y almacenarse en forma totalmente aséptica a una temperatura entre 2° -8°C siendo dicha solución estable durante 24 hs después abierto el frasco que contiene la misma.

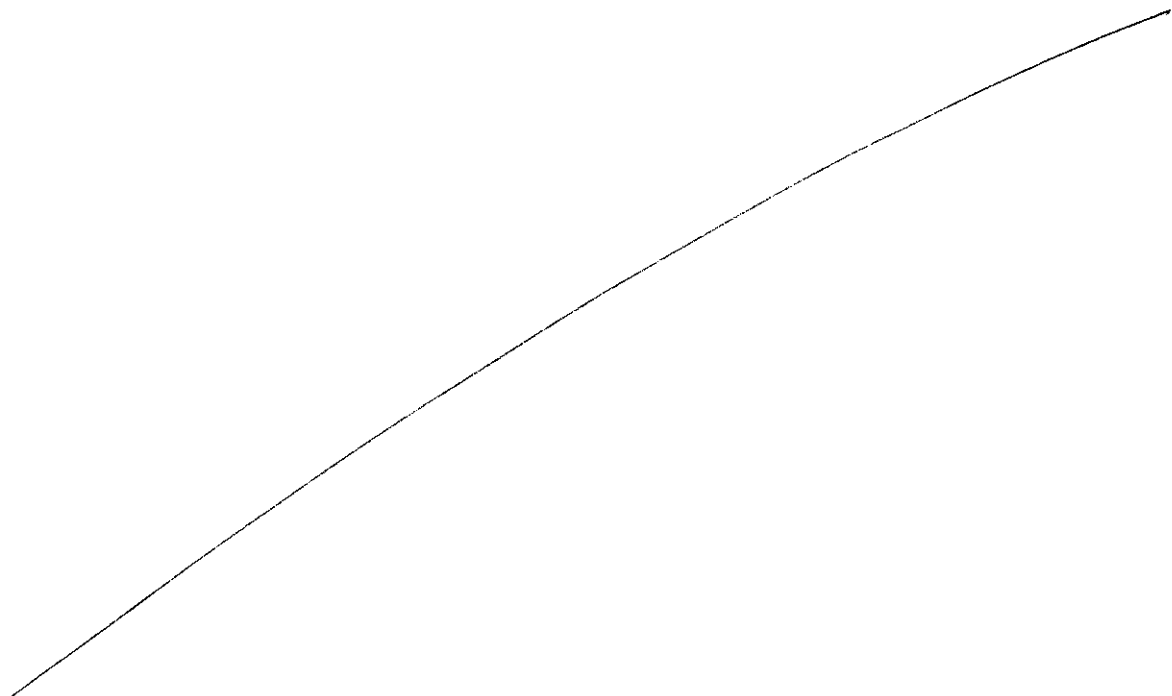
**MANTENGASE ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

E.M.A.M.S., Certificado No 55277.

Elaborado por ERIOCHEM SA, Ruta Nacional 12, Km 452 - Colonia Avellaneda - Dpto. Paraná (3107), Entre Ríos, Argentina.

Dirección Técnica: Dra. Marisa I. Motura,

Fecha de la última revisión: febrero 2010.



Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.