



ERIOCHEM

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

PROYECTO DE PROSPECTO
según Disposición 5904/96

INFORMACION PARA EL MEDICO

ERIOPHOS 4 mg /5 ml
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO
Solución concentrada para infusión intravenosa
Venta bajo receta
Industria Argentina

Fórmula Cualitativa-Cuantitativa:

Cada frasco ampolla de 5 ml contiene:

Ácido Zoledrónico (como Ácido Zoledrónico Monohidrato 4,264 mg)	4,00 mg
Manitol	220,00 mg
Citrato de Sodio	24,00 mg
Agua para inyección c.s.p	5,0 ml

Acción terapéutica: inhibidor de la resorción osteoclástica e inductor de la apoptosis de los osteoclastos.

Clasificación ATC:M05BA 08

INDICACIONES:

Hipercalcemia maligna: el ácido zoledrónico está indicado en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores malignos. Una vigorosa hidratación salina y una terapia para hipercalcemia deben iniciarse rápidamente, y se deben reponer 2 litros/día de líquido para reemplazar la orina que se elimina. La hipercalcemia leve o asintomática puede ser tratada con medidas conservadoras (hidratación salina con o sin diuréticos). Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente durante el tratamiento, pero se deberá evitar la sobrehidratación en aquellos pacientes que padecen de insuficiencia cardíaca. La terapia diurética no debe ser empleada antes de corregir la hipovolemia. La seguridad y eficacia del ácido zoledrónico en el tratamiento de la hipercalcemia asociada con hiperparatiroidismo, o con otra afección no relacionada con tumores, no han sido establecidas.

Mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos: El ácido zoledrónico está indicado en el tratamiento de pacientes afectados por mieloma múltiple y pacientes con metástasis óseas, debidamente documentadas, originadas por otros tipos de tumores sólidos, en conjunción con la terapia antineoplásica estándar utilizada para el tratamiento de cada uno de ellos.

Cáncer de próstata: esta medicación estará indicada en aquellos pacientes los cuales hallan progresado su enfermedad luego de haber recibido al menos una línea de terapia hormonal.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

(Firma)
Dra. Marisa I. Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

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

ACCION FARMACOLÓGICA.

General: la acción principal farmacológica del ácido zoledrónico es la inhibición de la resorción ósea. Aunque el mecanismo de la Acción antirresortiva no ha sido completamente establecido, se cree que son varios los factores que contribuyen a esta acción. In vitro el ácido zoledrónico inhibe la actividad de los osteoclastos e induce la apoptosis de los mismos. El ácido zoledrónico también bloquea la resorción de los osteoclastos del hueso mineralizado y del cartílago a través de su unión al hueso, además inhibe el aumento de la actividad de los osteoclastos y la liberación de calcio óseo inducido por varios factores estimulantes liberados por los tumores.

Farmacocinética:

Distribución: infusiones únicas o múltiples administradas cada 28 días con una duración de 5 ó 15 minutos de 2, 4, 8 ó 16 mg de ácido zoledrónico fueron administrados en 64 pacientes con cáncer y metástasis óseas. Después de la infusión las concentraciones de ácido zoledrónico declinan en el plasma en un proceso trifásico, mostrando una rápida disminución del pico de concentraciones al final de la infusión de $<1\%$ de C máx dentro de las 24 hs post infusión, observándose en los pacientes las siguientes vidas medias de $T_{1/2\alpha}$ 0,24 horas y $T_{1/2\beta}$ 1,87 horas, por una disposición temprana de las fases de la droga. La fase de eliminación terminal de la droga se prolongó, con concentraciones muy bajas en plasma entre los días 2 y 28 post-infusión, con una vida media de eliminación terminal $T_{1/2\gamma}$ 146 horas. El área por debajo de la concentración plasmática vs la curva de tiempo (AUC 0-24) del ácido zoledrónico fue proporcional a la administración dosis de entre 2 y 16 mg.

La acumulación del ácido zoledrónico medida luego de 3 ciclos fue baja, con una media del AUC 0-24 hs proporcionales para los ciclos 2 y 3, versus el ciclo 1 de $1,13 \pm 0,30$ y $1,16 \pm 0,36$ respectivamente.

Estudios in vitro con ácido zoledrónico mostraron una baja afinidad con los componentes celulares de la sangre humana. La unión a proteínas plasmáticas es baja, alrededor del 22 %, y fue independientemente de la concentración de ácido zoledrónico.

Metabolismo: el ácido zoledrónico no inhibe las enzimas del citocromo P450 de los seres humanos in vitro y no sufre biotransformación in vivo.

Los estudios realizados en animales demostraron que $<3\%$ de la dosis administrada por vía IV se encontró en las heces, tomando en cuenta alguno de estos balances (el recuperado en la orina y o el tomado sobre el hueso, indicaron que la droga se elimina intacta por vía renal).

Siguiendo la administración de una dosis endovenosa de 20 nCi 14 C-ácido zoledrónico en un paciente con cáncer y metástasis óseas, solamente una especie radioactiva simple, con propiedades cromatográficas idénticas a la droga madre, fue recuperada en la orina, lo cual sugiere que el ácido zoledrónico no es metabolizado.

Excreción: en un estudio realizado sobre 64 pacientes con cáncer y metástasis óseas, sobre un porcentaje del ($\pm$ s.d.) $39 \pm 16 \%$ de la dosis de ácido zoledrónico administrada fue encontrado en la orina después de las 24 horas, después del 2do día de administración sólo se encontraron en la orina algunas trazas de la droga. El porcentaje acumulativo de la droga excretado en la orina dentro de las 0-24 horas fue independiente de la dosis.

El balance de droga no recuperada en orina dentro de las 0-24 hs fue independiente de la dosis, esto representa a la droga unida o ligada al hueso la cual es lentamente liberada dentro de la

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

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

Prospecto Eriophos, Marzo 2019

IF-2019-15447377-APN-DGA#ANMAT



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,

Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

circulación sistémica, lo cual permite alcanzar las bajas y prolongadas concentraciones plasmáticas observadas.

El clearance renal de 0-24 horas del ácido zoledrónico fue de $3,7 \pm 2,0$ L/h.

En un estudio en pacientes con cáncer, incrementando el tiempo de infusión de una dosis de 4 mg de 5 (n=5) a 15 (n=7) minutos, provocó un descenso del 34 % en la concentración del ácido zoledrónico hacia el final de la infusión ([implican $\pm$ SD] 403 ± 118 ng/ml vs. 264 ± 86 ng/ml), y un 10 % de incremento en el AUC (378 ± 116 ng x h/ml vs 420 ± 218 ng x h/ml) en función del tiempo. Estas diferencias en el AUC no fueron estadísticamente significativas.

Poblaciones Especiales: no hay datos farmacocinéticos en pacientes con hipercalcemia.

Pediatría: no hay datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos, por lo tanto su uso no debe ser recomendado.

Geriatría: la farmacocinética del ácido zoledrónico no fue afectada por la edad en pacientes con cáncer y metástasis óseas o cuyo rango de edad está entre los 38 y 84 años.

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

Insuficiencia hepática: no hay estudios clínicos sobre la farmacocinética del ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: los estudios farmacocinéticos realizados en 64 pacientes con cáncer representan las típicas poblaciones de estudios clínicos con una función renal normal o con alteraciones moderadas en dicha función.

Comparando los pacientes con función renal normal (N=37), y los pacientes con alteraciones leves en la función renal (N=15), mostraron un porcentaje incrementado en plasma AUC del 15%, mientras que en los pacientes con alteraciones moderadas en la función renal (N=11), mostraron un incremento en el porcentaje en plasma del AUC del 43%.

Los datos farmacocinéticos disponibles sobre el ácido zoledrónico en pacientes con alteraciones graves o severas en la función renal son limitados (clearance de creatinina < 30 mL/min. Tomado como base una población modelo PK/PD, el riesgo de deterioro en la función renal aparece como un incremento del AUC, la cual es el doble para un clearance de creatinina de 10 mL/min.

El clearance de creatinina deberá ser calculado de acuerdo a la fórmula de Cockcroft – Gault.

$$Cl_{Cr} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{[72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}]} \quad \{ 0,85 \text{ para pacientes femeninos} \}$$

Farmacodinamia:

Hipercalcemia maligna: estudios clínicos en pacientes con hipercalcemia maligna con una única dosis de infusión muestran una disminución del calcio y fósforo sérico y un aumento de la excreción urinaria de calcio y fósforo.

La hiperactividad de los osteoclastos da como resultado una excesiva reabsorción ósea esta alteración fundamental en la fisiopatología de la hipercalcemia maligna y en la enfermedad ósea metastásica.

La excesiva cantidad de calcio liberado dentro del torrente sanguíneo debido a la reabsorción ósea da como resultado una poliuria y alteraciones gastrointestinales, con una deshidratación progresiva y una disminución en el porcentaje del filtrado glomerular. Esto provoca un

Bioq. María Elena Rouge

Apoderada

ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa I. Motura

Directora Técnica

ERIOCHEM S.A.

Prospecto Eriophos, Marzo 2019

IF-2019-15447377-APN-DGA#ANMAT



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,

Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

incremento de la reabsorción renal de calcio, cerrando un círculo de empeoramiento en la hipercalcemia sistémica.

Reducir la excesiva reabsorción ósea y mantener de una adecuada administración de líquidos son por lo tanto esenciales en el manejo de la hipercalcemia maligna.

Los pacientes los cuales padecen hipercalcemia maligna pueden ser divididos en dos grupos de acuerdo al mecanismo fisiopatológico que involucra a los mismos: la hipercalcemia humoral e hipercalcemia producida por la invasión tumoral del hueso.

En la hipercalcemia humoral los osteoclastos son activados y la reabsorción ósea es estimulada por factores tales como proteínas relacionadas a la hormona paratiroidea, las cuales son elaborados por el tumor y circulan sistémicamente. La hipercalcemia humoral ocurre usualmente en patologías tumorales producidas por carcinomas de células escamosas Ej. carcinomas de pulmón, cabeza y cuello tumores genitourinarios tales como carcinomas de células renales, o tumores de ovario. Las metástasis esqueléticas en estos pacientes pueden estar ausentes o ser mínimas.

Una extensa invasión ósea por células tumorales también puede dar como resultado una hipercalcemia debida a productos tumorales locales los cuales pueden estimular la reabsorción ósea por aumento de la actividad de los osteoclastos.

Los niveles totales de calcio sérico en pacientes que padecen hipercalcemia de etiología maligna pueden no reflejar la severidad de la misma, en estos pacientes una hipoalbuminemia concomitante está comúnmente presente. Los niveles de calcio ionizado deben ser utilizados para el diagnóstico y seguimiento de las condiciones de hipercalcemia, sin embargo estos no están comúnmente rápidamente disponibles en algunas situaciones clínicas. Por lo tanto, un ajuste en los niveles de calcio sérico total, por diferencias en los niveles de albúmina puede ser utilizada en lugar de los niveles de calcio ionizado, en algunas monografías se menciona este tipo de cálculo.

POSOLOGIA –DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

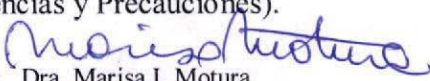
Hipercalcemia maligna: para la dosificación del ácido zoledrónico se debe tener en cuenta la severidad tanto de los síntomas como del tumor inductor de la hipercalcemia. Una vigorosa hidratación salina solo puede ser suficiente para el tratamiento de la hipercalcemia leve y asintomática.

La dosis máxima recomendada del ácido zoledrónico en hipercalcemia maligna (concentración del calcio sérico corregida según la albúmina $\geq 12,0$ mg/dl ó $(3,0 \text{ mmol} / \text{L})$ es de 4 mg administrada en única dosis por vía intravenosa en no menos de 15 minutos.

Los pacientes deben ser adecuadamente rehidratados antes de la administración.

Los pacientes que muestran una respuesta completa (normalización del calcio sérico $\leq 2,7$ mmol/L) y recaen o que son refractarios al tratamiento inicial, pueden volver a ser tratados con 8 mg de ácido zoledrónico, administrado en una infusión única intravenosa de 15 minutos. Sin embargo se esperará por lo menos una semana antes de la repetición del tratamiento por si se produce una respuesta completa a la dosis inicial. La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada en todos los pacientes que reciben el ácido zoledrónico y un posible deterioro de la función renal debe evaluarse antes del tratamiento (Ver Advertencias y Precauciones).


Biod. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


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



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,

Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

Mieloma múltiple y lesiones metastásicas de tumores sólidos: la dosis recomendada de ácido zoledrónico en pacientes afectados por mieloma múltiple y lesiones óseas metastásicas provenientes de otros tumores sólidos es de 4 mg los cuales deberán ser administrados mediante una infusión intravenosa en un lapso no inferior a los 15 minutos cada 3 a 4 semanas. La duración óptima de la terapia es actualmente desconocida.

El tratamiento con esta droga en pacientes que padezcan alteraciones serias en la función renal no se recomienda debido a la falta de información sobre la eficacia y seguridad del compuesto en esta población de pacientes y el incremento en el riesgo de su toxicidad renal. En los estudios clínicos efectuados los pacientes con valores de creatinina sérica $>265 \mu\text{mol/L}$ ó 3 mg/dl fueron excluidos de los mismos.

Solamente 8 pacientes de 564 pacientes con valores basales de creatinina sérica $>2 \text{ mg/ml}$, fueron tratados con 4 mg de ácido zoledrónico administrados mediante una infusión intravenosa de 15 minutos de duración.

Los pacientes también deberán ser medicados con un suplemento de calcio oral de 500 mg y un compuesto que contenga 400 UI de Vitamina D diarios.

Los valores de creatinina sérica deberán ser monitoreados antes de cada tratamiento con ácido zoledrónico determinar el deterioro en la función renal.

Pacientes con la función renal reducida:

En la iniciación del tratamiento las dosis recomendadas deben ser como sigue:

Clearance de creatinina mayor a 60 ml por minuto: 4 mg

Clearance de creatinina de 50 a 60 ml por minuto: 3,5 mg

Clearance de creatinina de 40 a 49 ml por minuto: 3,3 mg

Clearance de creatinina de 30 a 39 ml por minuto: 3 mg

Instrucciones para preparar dosis reducidas:

Extraiga un volumen apropiado del concentrado líquido como sigue:

Para la dosis de 3,5 mg: 4,4 ml

Para la dosis de 3,3mg: 4,1 ml

Para la dosis de 3,0 mg: 3,8 ml

El volumen extraído de concentrado líquido deberá ser diluido con 100 ml de solución de cloruro de sodio estéril al 0,9 % P/V, o solución de glucosa estéril al 5 % P/V, y la duración de la infusión intravenosa, no menor a 15 minutos.

Si no se usa inmediatamente después de la dilución la solución debería ser refrigerada a 2-8°C. El tiempo total entre dilución, almacenamiento en la heladera y la administración no deberá exceder las 24 hs. Antes de ser administrado, esperar que la solución refrigerada, regrese a temperatura ambiente.

El ácido zoledrónico no deberá mezclarse con soluciones para infusión que contengan calcio, como por ejemplo, la Solución de Ringer Lactato, y deberá administrarse como una solución intravenosa única mediante una vía de administración intravenosa individual, separada de otras drogas.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

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



ERIOCHEM

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

NOTA: las soluciones para uso parenteral deben ser inspeccionadas visualmente antes de inyectar, desecharlas si se observan partículas en suspensión o cambios de coloración. Se recomienda una estricta adhesión al protocolo de administración a los fines de disminuir los riesgos de deterioro en la función renal del paciente.

CONTRAINDICACIONES: está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Ácido Zoledrónico u otros bifosfonatos o a algunos de los excipientes de la formulación del Ácido Zoledrónico.

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.

Deberá ser considerada la relación riesgo/ beneficio si existen los siguientes problemas médicos: Pacientes asmáticos sensibles a la aspirina, Insuficiencia cardíaca, Deshidratación, Insuficiencia hepática, Osteonecrosis de mandíbula, Cáncer, Extracción dental u otros procedimientos dentales, Higiene dental deficiente, Hipocalcemia.

ADVERTENCIAS:

Debido a los riesgos clínicamente significativos del deterioro en la función renal, los cuales pueden avanzar hacia la insuficiencia renal, la dosis única del Ácido Zoledrónico no debe exceder de los 4 mg y la duración de la infusión no debe ser menor a los 15 minutos. Experiencias recogidas en los ensayos clínicos post-marketing con la droga han revelado deterioro en la función renal, progresión hacia la insuficiencia renal y diálisis, en pacientes tratados con la dosis aprobada de 4 mg administrados durante 15 minutos. Este cuadro clínico ha sido observado en algunas circunstancias luego de administrar la dosis inicial de esta medicación.

Los datos sobre seguridad y farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal son limitados en pacientes con alteraciones severas de la función renal, y el riesgo de deterioro renal está incrementado en los mismos.

El tratamiento con ácido zoledrónico no está recomendado en pacientes con metástasis óseas e insuficiencia renal severa. En los estudios clínicos realizados con la droga, los pacientes con valores de creatinina sérica $> 265 \mu\text{mol/L}$ ó $3,0 \text{ mg/dL}$ fueron excluidos del tratamiento y solamente 8 de 564 pacientes fueron tratados con ácido zoledrónico 4 mg mediante una infusión de 15 minutos de duración, los mismos tenían valores basales de creatinina $> 2 \text{ mg/dL}$. Los datos sobre la farmacocinética de la droga en pacientes con un clearance de creatinina $< 30 \text{ mL/min}$. son limitados. La insuficiencia renal preexistente y el haber recibido ciclos múltiples de tratamiento con ácido zoledrónico y otros bifosfonatos obran como factores de riesgo para un deterioro renal subsecuente con ácido zoledrónico. Algunos factores de riesgo tales como deshidratación, o el uso de otras drogas nefrotóxicas debe ser evaluado.

El tratamiento con ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia maligna y con insuficiencia renal severa deberán ser considerados solamente después de evaluar el riesgo y el beneficio del

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

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

Prospecto Eriophos, Marzo 2019

IF-2019-15447377-APN-DGA#ANMAT



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,

Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

tratamiento. En los estudios clínicos realizados con la droga los pacientes con valores de creatinina sérica $> 400 \mu\text{mol/L}$ ó $> 4,5 \text{ mg/dL}$, fueron excluidos.

Los pacientes que reciben ácido zoledrónico deben ser sometidos a estudios de los parámetros de la función renal antes del tratamiento, y periódicamente después del tratamiento se debe continuar monitoreando su función renal. Los valores de creatinina sérica deberán ser monitoreados antes de cada tratamiento con ácido zoledrónico.

Los pacientes que padecen mieloma múltiple o metástasis emanadas de otros tumores sólidos óseos y que están siendo tratados con ácido zoledrónico no deberán recibir nuevas dosis de dicha medicación si su función renal se hallase deteriorada.

Embarazo: Esta medicación no deberá administrarse durante el embarazo. El ácido zoledrónico puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. En estudios sobre reproducción efectuados sobre ratas preñadas, a las cuales se les administraron dosis subcutáneas equivalentes a 2,4 a 4,8 veces el tiempo de exposición sistémica (equivalente a una dosis de 4 mg IV basada sobre un AUC) administrada en humanos, esta droga produjo pérdidas fetales debidas a alteraciones en la pre y post implantación embrionaria, disminuyendo además el número de fetos viables. Se reportaron también malformaciones fetales viscerales esqueléticas y malformaciones externas.

No se dispone de información sobre estudios clínicos con ácido zoledrónico realizados en mujeres embarazadas. Si una mujer quedara embarazada mientras está recibiendo esta medicación, deberá ser advertida sobre el potencial daño fetal que la misma puede producir.

Las pacientes en edad fértil deberán ser advertidas, a los fines de evitar quedar embarazadas.

PRECAUCIONES

Generales: después de la iniciación del tratamiento con ácido zoledrónico deben controlarse los niveles de calcio, magnesio y fósforo, así como los niveles de creatinina sérica, luego de la iniciación del tratamiento con ácido zoledrónico. Si aparecieran hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia, una terapia sustitutiva debe implementarse rápidamente.

Los pacientes con hipercalcemia maligna deberán ser rehidratados adecuadamente antes de la administración del ácido zoledrónico, no deben usarse diuréticos hasta que el paciente esté adecuadamente rehidratado y deberán ser usados con precaución en combinación con aquél para evitar la hipocalcemia. El ácido zoledrónico también deberá ser usado con precaución cuando se administre con otras drogas nefrotóxicas.

Insuficiencia renal: hay estudios limitados respecto al uso del ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal. El ácido zoledrónico se excreta intacto por vía renal y el riesgo de reacciones adversas renales puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes sometidos a esta terapia deben ser estrictamente monitoreados en la función renal. Los valores de creatinina sérica deben ser monitoreados antes de la administración de cada dosis de esta medicación.

Estudios con ácido zoledrónico en el tratamiento de la hipercalcemia maligna excluye pacientes con creatinina sérica $\geq 400 \mu\text{mol/L}$ ó $4,5 \text{ mg/dL}$. Los estudios clínicos sobre metástasis óseas excluyeron a los pacientes con $> 265 \mu\text{mol/mL}$ o $3,0 \text{ mg/dL}$, y solamente 8 de 564 pacientes fueron tratados con ácido zoledrónico 4 mg mediante una infusión de 15 minutos de duración,

Bioq. María Elena Rouge

Apoderada

ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa I. Motura

Directora Técnica

ERIOCHEM S.A.

Prospecto Eriophos, Marzo 2019

IF-2019-15447377-APN-DGA#ANMAT



ERIOCHEM

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

estos pacientes tenían un valor basal de creatinina sérica de 2 mg/dL. No hay datos clínicos y farmacocinéticos disponibles para seleccionar la dosis o normas previstas como asegurar el uso del ácido zoledrónico sin riesgos en pacientes con disfunción renal, debe ser usado únicamente si los posibles beneficios superan los posibles riesgos y después de considerar otros tratamientos opcionales. No se recomienda su uso en pacientes con mieloma múltiple y/o metástasis óseas de tumores sólidos que padezcan además insuficiencia renal.

Para el tratamiento de la hipercalcemia maligna podrá ser utilizado en pacientes con insuficiencia renal severa solamente si la expectativa de los beneficios clínicos es mayor que el riesgo de insuficiencia renal y luego de haber considerado otras opciones de tratamiento disponibles. No serán necesarios ajustes en la dosis en el tratamiento de pacientes con hipercalcemia que presenten insuficiencia renal leve o moderada antes de la iniciación del tratamiento (creatinina sérica < 400 μ mol/L o <4,5 mg/dL).

Los pacientes que reciben tratamiento con ácido zoledrónico para la hipercalcemia maligna y con evidencia de deterioro en su función renal deberán ser apropiadamente evaluados antes de cada dosis para determinar si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos de continuar el tratamiento con ácido zoledrónico.

En los pacientes que reciben tratamiento con esta droga, y que se hayan afectados por mieloma múltiple y/o metástasis óseas de tumores sólidos, los cuales evidencien un deterioro de su función renal, el tratamiento con ácido zoledrónico deberá ser postergado hasta que los valores de creatinina sérica retornen al 10% del basal.

Insuficiencia hepática: hay datos limitados sobre el uso del ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia maligna con insuficiencia hepática y estos datos no son suficientes para seleccionar la dosis o como asegurar su uso sin riesgos en estos pacientes.

Pacientes con asma: en estudios clínicos no se ha observado broncoconstricción asociado con la administración del ácido zoledrónico mientras que, con otros bifosfonados, se observó broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles a la aspirina.

Osteonecrosis de mandíbula: se han reportado casos de osteonecrosis primaria de mandíbula (ONM) en pacientes con cáncer que recibieron tratamientos que incluían bifosfonatos. Muchos pacientes recibían también quimioterapia y corticoesteroides. No se ha establecido una relación causal entre ONM y el uso de bifosfonatos.

Debería ser considerada una exámen dental previamente al tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes (cáncer, quimioterapia, corticoesteroides y pobre higiene oral)

Dentro de lo posible, los pacientes deberían evitar procedimientos dentales mientras estén en tratamiento. Para pacientes que desarrollan ONM mientras están en tratamientos con bifosfonatos la cirugía dental puede exacerbar la condición.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) ha revisado la información procedente de notificación espontánea, ensayos clínicos y publicaciones en la literatura científica sobre los casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bifosfonatos. Esta revisión ha concluido que la aparición de osteonecrosis del conducto auditivo externo asociada a la administración de bifosfonatos se ha notificado muy raramente,

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

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

Prospecto Eriophos, Marzo 2019

IF-2019-15447377-APN-DGA#ANMAT



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,

Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

principalmente asociada con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia, existiendo además otros factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Se debe considerar la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bifosfonatos y presentan síntomas auditivos incluyendo infecciones de oído crónicas. Por ello, se considera necesario advertir a los pacientes que notifiquen cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento con bifosfonatos.

Tests de Laboratorio: calcio sérico, electrolitos, fosfatos, magnesio, creatinina y recuento de leucocitos, hematocrito/hemoglobina deben ser cuidadosamente monitoreados en pacientes tratados con Ácido Zoledrónico.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias: no se han realizado estudios en estos casos, por lo tanto se debe tener cuidado cuando lleven a cabo estas actividades.

Interacciones Medicamentosas: estudios in vitro han demostrado que el ácido zoledrónico se une en un 22 % a las proteínas plasmáticas y no inhibe a las enzimas del citocromo P450 humana. Es excretado en la orina como droga intacta. Sin embargo no se han realizado estudios de interacción in vivo.

Combinaciones conteniendo alguno de los siguientes medicamentos dependiendo de las cantidades presentes, pueden interactuar con esta medicación:

-Aminoglucósidos: El uso concomitante de los mismos con ácido zoledrónico puede causar efecto aditivo en bajar la concentración de calcio sérico por períodos prolongados.

-Quimioterapia o corticoesteroides: Pacientes con cáncer que estén recibiendo tratamiento incluyendo bifosfonatos, y también quimioterapia y corticoesteroides pueden presentar riesgo de osteonecrosis de mandíbula (ONM).

-Diuréticos: su uso concomitante con Ácido Zoledrónico puede causar un incremento del riesgo a hipocalcemia.

-Drogas Nefrotóxicas: deben ser usadas con precaución.

-Talidomida: su uso concomitante con ácido zoledrónico puede incrementar el riesgo de disfunción renal.

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

Mutagénesis: el ácido zoledrónico no fue genotóxico en los ensayos de mutagenicidad bacteriana del Test de Ames, en los ensayos sobre las células de ovario de hamster, o en el test de mutaciones genéticas sobre hamster Chino, con o sin activación metabólica. El ácido zoledrónico no fue genotóxico en el ensayo in vivo sobre micronúcleos en ratas.

Teratogénesis: el ácido zoledrónico es teratogénico en ratas en dosis subcutáneas $\geq$ 0,2 mg/Kg. No se observó teratogenicidad ni genotoxicidad en los conejos, pero sí toxicidad materna.

Disminución de la fertilidad: el ácido zoledrónico fue administrado a ratas hembras por vía subcutánea en dosis de 0,01; 0,03; ó 0,1 mg/Kg/día, comenzando 15 días antes del apareamiento

Bioq. María Elena Rouge

Apoderada

ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa I. Motura

Directora Técnica

ERIOCHEM S.A.

Prospecto Eriophos, Marzo 2019

IF-2019-15447377-APN-DGA#ANMAT

**ERIOCHEM**

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

y continuando durante la gestación. Se observó, en el grupo de dosis altas, disminución de la ovulación y del número de ratas preñadas. Efectos observados en la dosis media y en las dosis altas incluyeron un aumento en la pérdida de pre-implantaciones y una disminución en el número de implantaciones y vidas fetales.

Embarazo: los bifosfonatos se incorporan dentro de la matriz ósea. Desde la misma se liberan gradualmente durante periodos que pueden abarcar meses o años.

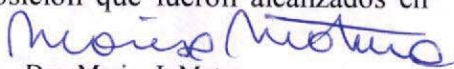
El grado de incorporación de bifosfonatos dentro del hueso adulto, y por lo tanto, la cantidad disponible de estos compuestos a ser liberada a la circulación sistémica, estará directamente relacionado con la dosis y a la duración de la administración de estos compuestos.

Aunque no se dispone de datos sobre el riesgo fetal de esta droga en seres humanos, se sabe que los bifosfonatos pueden causar daño fetal en animales, y los datos disponibles de estos estudios sugieren que la captación de bifosfonatos por el hueso fetal es mayor que dentro del hueso materno. Además este riesgo teórico de daño fetal (anormalidades esqueléticas u otras anormalidades) podrían ocurrir en mujeres que hayan completado un curso de terapia con bifosfonatos. Este impacto puede obedecer a variables tales como: el tiempo entre la cesación de la terapia con bifosfonatos y el embarazo, particularmente el tipo de bifosfonato usado en la terapia y la vía de administración (intravenosa vs. oral). El riesgo no ha sido establecido aún.

En ratas hembras, la administración de dosis de ácido zoledrónico por vía subcutánea en dosis de 0,01; 0,03 ó 0,1 mg/Kg comenzando 15 días antes del apareamiento y continuando a través de la gestación, el número de nacidos vivos, y el número de neonatos sobrevivientes disminuyó en el grupo de dosis medias y altas ($\geq 0,2$ veces la exposición humana sistémica siguiendo a una dosis IV sobre una base comparativa del AUC), esto también incluyó distocia y mortalidad de las ratas preñadas parturientas, permitiendo el parto. La mortalidad materna estuvo relacionada con la inhibición de la inmovilización del calcio esquelético inducido por la droga; esto dio como resultado una hipocalcemia de la periparturienta. Esto parece ser una clase de efecto del bifosfonato.

En las ratas preñadas a las cuales se les administraron dosis de 0,1; 0,2; ó 0,4 mg/Kg/día durante la gestación, se observaron eventos adversos fetales en los grupos que recibieron dosis medias y altas (con exposiciones sistémicas de 2,4 a 4,8 veces, la exposición sistémica humana siguiendo a una dosis IV de 4 mg sobre una base comparativa del AUC). Estos eventos adversos incluyeron incrementos en las pérdidas pre- post implantación disminución de los fetos viables, y malformaciones esqueléticas, viscerales y externas fetales. Los efectos esqueléticos fetales observados en el grupo de altas dosis incluyeron estructuras óseas no osificadas, osificación ósea incompleta, costillas onduladas, huesos curvados o cortos, engrosamiento óseo, mandíbula reducida o acortada. Otros eventos adversos observados en el grupo de altas dosis fueron, ojos reducidos de tamaño, cerebelo rudimentario, reducción o ausencia de lóbulos hepáticos, reducción de lóbulos pulmonares, paladar hendido, edema, vasodilatación. Variaciones esqueléticas también fueron observadas en el grupo de bajas dosis (1,2 veces la exposición sistémica humana siguiendo una dosis intravenosa de 4 mg, sobre la base comparativa del AUC). Se observaron signos de toxicidad materna, que incluyeron reducción del peso corporal, y consumo de comida, indicando los máximos niveles de exposición que fueron alcanzados en dicho estudio.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


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

**ERIOCHEM**

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

En conejas embarazadas a las cuales se les administraron dosis sub-cutáneas de 0,01; 0,03 ó 0,1 mg/Kg/día durante la gestación (≤ 5 veces la dosis IV administrada en humanos, tomando como base relacionada las áreas de superficie corporal), no se observaron eventos adversos fetales. La mortalidad maternal y los abortos ocurrieron en todos los grupos de tratamiento (a dosis $\geq 0,05$ veces la dosis intravenosa de 4 mg administrada en humanos sobre una base comparativa del área de superficie corporal). Los eventos adversos maternos fueron asociados, y pudieron haber sido causados por una hipocalcemia inducida por la droga.

Lactancia: como no se sabe si el ácido zoledrónico es excretado por la leche materna, y debido a que algunas drogas son excretadas por leche materna, y tomando en cuenta que esta droga se fija al hueso durante un largo período de tiempo, el ácido zoledrónico no debe ser administrado en mujeres que amamantan.

Uso en pediatría: la seguridad y eficacia del ácido zoledrónico no ha sido establecida en esta población. Debido al largo tiempo de retención en el hueso de esta droga, el ácido zoledrónico deberá ser usado en niños teniendo en cuenta el beneficio potencial sobre el riesgo potencial que implica el uso de la misma en este tipo de pacientes.

Uso en geriatría: en estudios clínicos con ácido zoledrónico en hipercalcemia inducida por tumor, sobre 34 pacientes de 65 años o más no se observaron diferencias significativas en la respuesta o en las reacciones adversas cuando se administró a estos pacientes comparado con pacientes jóvenes. Sin embargo, debido a que en pacientes geriátricos es mayor la frecuencia de disminución de las funciones hepáticas, renal y cardíaca, y concomitantemente otras enfermedades y terapias, debe ser administrado con precaución.

Sensibilidad cruzada y problemas relacionados: pacientes hipersensibles a cualquier bifosfonato pueden serlo también al ácido zoledrónico. Para pacientes que requieren procedimientos dentales, no hay disponible información que sugiera que interrumpir el tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula.

Dolor músculo-esquelético: en pacientes que recibieron tratamientos con bifosfonatos, se han reportado ocasionales y severos dolores musculares y óseos incapacitantes. Éstos, fueron reportados en experiencias post marketing. Sin embargo, estos reportes han sido poco frecuentes. El tiempo de los síntomas varió desde un día hasta algunos meses después de iniciar el tratamiento con este tipo de medicamentos. La mayoría de los pacientes tuvieron alivio de los síntomas después de haber interrumpido el tratamiento. Algunos tuvieron repetición de los síntomas cuando reiniciaron con la misma droga, o con otro bifosfonato.

Alteraciones de los parámetros de laboratorio:

Muy frecuente: hipofosfatemia

Frecuente: aumento de creatinina y urea séricas, hipocalcemia.

Ocasional: hipomagnesemia, hipopotasemia.

Rara: hiperpotasemia, hipernatremia

REACCIONES ADVERSAS:

Hipercalcemia maligna: las reacciones adversas ocasionadas por la inyección del ácido zoledrónico son usualmente moderadas, transitorias y similares a aquellas informadas con otros bifosfonatos. La administración IV ha sido comúnmente asociada con fiebre, y reacciones

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

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

Prospecto Eriophos, Marzo 2019

IF-2019-15447377-APN-DGA#ANMAT

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,

Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

gastrointestinales, tales como, náuseas y vómitos. También fueron observadas frecuentemente reacciones locales, como enrojecimiento e inflamación. En la mayoría de los casos no se requirió tratamiento específico y los síntomas disminuyeron después de las 24-48 hs.

Fueron raros los casos de rash, prurito y dolor precordial informados después del tratamiento.

Al igual que con otros bifosfonatos, se informaron casos de conjuntivitis e hipomagnesemia después del tratamiento con ácido zoledrónico.

Fueron observadas anormalidades de laboratorio grados 3 y 4 para creatinina sérica, calcio sérico, fósforo sérico y magnesio sérico, en dos estudios clínicos con ácido zoledrónico en pacientes con HCM.

Parámetros de laboratorio	Grado 3				Grado 4			
	Acido Zoledrónico 4 mg		Pamidronato 90 mg		Acido Zoledrónico		Pamidronato 90 mg	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Creatinina sérica Grado 3: mayor a 3X sobre el límite normal Grado 4: mayor a 6x sobre el límite normal	2/86	2,3	3/100	3	0/86	0	1/100	1
Hipocalcemia Grado 3: menor 7 mg/dl Grado 4: menor 6 mg/dl	1/86	1,2	2/100	2	0/86	0	0/100	0
Hipofosfatemia Grado 3: menor 2 mg/dl Grado 4: menor 1 mg/dl	36/70	51,4	27/81	33,33	1/70	1,4	4/81	4,9
Hipomagnesemia Grado 3: menor 0.8 mE/L Grado 4: menor 0.5 mE/L	0/71	0	0/84	0	0/71	0	1/84	1,2

La siguiente tabla menciona los eventos adversos que fueron informados >10 % o más de 189 pacientes tratados con ácido zoledrónico 4 mg ó pamidronato 90 mg en un estudio controlado multicéntrico

	Acido Zoledrónico 4 mg		Pamidronato 90 mg	
	n	%	n	%
Nº total de pacientes estudiados	86	100	103	100
Nº total de pacientes con algún EA	81	94,2	95	92,2
Fiebre	38	44,2	34	33
Progresión del cáncer	14	16,3	21	20,4
Náuseas	25	29,1	28	27,2
Constipación	23	26,7	13	12,6
Diarrea	15	17,4	17	16,5
Dolor Abdominal	14	16,3	13	12,6
Vómitos	12	14	17	16,5
Anorexia	8	9,3	14	13,6
Hipotensión	9	10,5	2	1,9

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

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

Prospecto Eriophos, Marzo 2019

IF-2019-15447377-APN-DGA#ANMAT

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,

Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

Anemia	19	22,1	18	17,5
Moniliasis	10	11,6	4	3,9
Hipofosfatemia	11	12,8	2	1,9
Hipocalcemia	10	11,6	16	15,5
Hipomagnesemia	9	10,5	5	4,9
Dolor esquelético	10	11,6	10	9,7
Insomnio	13	15,1	10	9,7
Ansiedad	12	14	8	7,8
Confusión	11	12,8	13	12,6
Agitación	11	12,8	8	7,8
Disnea	19	22,1	20	19,4
Tos	10	11,6	12	11,7
Infección del tracto urinario	12	14	15	14,6

Los siguientes eventos adversos fueron observados en dos estudios controlados multicéntricos fueron reportados por un porcentaje mayor de pacientes tratados con ácido zoledrónico 4 mg, que con pamidronato 90 mg, y ocurrieron con una frecuencia igual al 5 % pero menor al 10 % de 189 pacientes tratados.

-**Corporales:** astenia, dolor torácico, edema en miembros inferiores mucositis, y metástasis

-**Sistema Digestivo:** disfagia

-**Sistema Linfo-Hemático:** granulocitopenia, trombocitopenia, y pancitopenia

-**Infección:** infecciones no específicas.

-**Alteraciones de los valores de Laboratorio:** hipocalcemia.

-**Metabólicos y Nutricionales:** deshidratación.

-**Músculo-esqueléticos:** artralgias.

-**Sistema Nervioso:** cefaleas, somnolencia.

-**Sistema Respiratorio:** derrame pleural.

Mieloma múltiple, metástasis óseas y tumores sólidos: se ha reportado un estudio clínico multicéntrico controlado de metástasis óseas sobre 2042 pacientes tratados con ácido zoledrónico 4 mg, pamidronato 90 mg o placebo, incluyendo 969 pacientes que completaron la fase de eficacia y 619 pacientes que continuaron en la fase de extensión. Sólo 347 pacientes completaron la fase de extensión y fueron seguidos por dos años. La duración media de exposición al ácido zoledrónico para análisis de seguridad fueron 12,8 meses para cáncer de mama, y mieloma múltiple, 10,8 meses para cáncer de próstata y 4 meses para otros tumores sólidos.

La siguiente tabla describe eventos adversos que fueron informados por el 10 % de los pacientes o más:

	Ácido Zoledrónico 4 mg		Pamidronato 90 mg		Placebo	
	n	%	n	%	n	%
Nº total de pacientes estudiados	1031	100	556	100	455	100
Nº total de pacientes con algún EA	1015	98	548	99	445	98
Anemia	344	33	175	32	128	28
Neutropenia	124	12	83	15	35	8

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

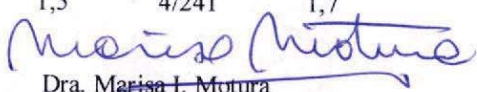
Dra. Marisa I. Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

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

Trombocitopenia	102	10	53	10	20	4
Náusea	476	46	266	48	171	38
Vómitos	333	32	183	33	122	27
Constipación	320	31	162	29	174	38
Diarrea	249	24	162	29	83	18
Dolor Abdominal	143	14	81	15	48	11
Dispepsia	105	10	74	13	31	7
Estomatitis	86	8	65	12	14	3
Dolor de garganta	82	8	61	11	17	4
Fatiga	398	39	24	43	130	29
Pirexia	328	32	172	31	89	20
Debilidad	252	24	108	19	114	25
Edema de miembros inferiores	215	21	126	23	84	19
Infección del tracto urinario	124	12	50	9	41	9
Infección del tracto respiratorio superior	101	10	82	15	30	7
Anorexia	231	22	81	15	105	23
Descenso de peso	164	16	50	9	61	13
Deshidratación	145	14	60	11	59	13
Disminución del apetito	130	13	48	9	45	10
Dolor de hueso	569	55	316	57	284	62
Mialgia	239	23	143	26	74	16
Artralgia	216	21	131	24	73	16
Dolor de espalda	156	15	106	19	40	9
Dolor en miembros	143	14	84	15	52	11
Neoplasma maligno agravado	205	20	97	17	89	20
Dolor de cabeza	191	19	149	27	50	11
Insomnio	166	16	111	20	73	16
Parestesia	149	15	85	15	35	8
Hipoestesia	127	12	65	12	43	10
Depresión	146	14	95	17	49	11
Ansiedad	112	11	73	13	37	8
Confusión	74	7	39	7	47	10
Disnea	282	27	155	28	107	24
Tos	224	22	129	23	65	14
Alopecia	125	12	80	14	36	8
Dermatitis	114	11	74	13	38	8

Fueron observadas anormalidades de laboratorio grado 3 y 4 para creatinina sérica, calcio sérico, fósforo sérico y magnesio sérico en tres estudios clínicos con ácido zoledrónico en pacientes con HCM.

Parámetros de laboratorio	Ácido Zoledrónico		Grado 3 Pamidronato 90 mg		Placebo	
	4 mg					
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Creatinina sérica	7/529	1,3	4/268	1,5	4/241	1,7
Grado 3: mayor a 3X sobre el						
Bioq. María Elena Rouge			 Dra. Marisa I. Motura Directora Técnica ERIOCHEM S.A.			
Apoderada						
ERIOCHEM S.A.						

**ERIOCHEM**

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

límite normal						
Hipocalcemia	6/973	0,6	4/536	0,7	0/415	0
Grado 3: menor 7 mg/dl						
Hipofosfatemia	115/973	11,8	38/537	7,1	14/415	3,4
Grado 3: menor 2 mg/dl						
Hipermagnesemia	19/971	2	2/535	0,4	8/415	1,9
Grado 3: mayor 3 mE/L						
Hipomagnesemia	1/971	0,1	0/535	0	1/415	0,2
Grado 3: menor 0.9 mE/L						

Parámetros de laboratorio	Ácido Zoledrónico 4 mg		Grado 4 Pamidronato 90 mg		Placebo	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Creatinina sérica	2/529	0,4	1/268	0,4	0/241	0
Grado 4: mayor a 6x sobre el límite normal						
Hipocalcemia	7/973	0,7	3/536	0,6	2/415	0,5
Grado 4: menor 6 mg/dl						
Hipofosfatemia	5/973	0,5	0/537	0	1/415	0,2
Grado 4: menor 1 mg/dl						
Hipermagnesemia	0/971	0	0/535	0	2/415	0,5
Grado 4: mayor 8 mE/L						
Hipomagnesemia	2/971	0,2	1/535	0,2	0/415	0
Grado 4: menor 0.7 mE/L						

Los eventos adversos de menor frecuencia (menor de 15 % de los pacientes), hipocalcemia, hipocalcemia mostraron una tendencia de mayor eventos con bifosfonatos (ácido zoledrónico 4 mg y pamidronato) comparado con el grupo de placebo.

Eventos adversos menos comunes, informados más frecuentemente con ácido zoledrónico que con pamidronato, incluyeron pérdida de peso, que fue informado por el 16 % de los pacientes en el grupo de ácido zoledrónico, comparado con el 9 % en el grupo de pamidronato

Toxicidad renal: en estudios clínicos de metástasis ósea, el deterioro renal fue definido como un incremento de 0,5 mg/dl para pacientes con línea de base de creatinina normal (menor a 1,4 g/dl) o incremento de 1,0 mg/dl para pacientes con línea de base de creatinina anormal (mayor o igual a 1,4 g/dl).

La siguiente tabla muestra datos de la incidencia del deterioro renal en pacientes recibiendo ácido zoledrónico 4 mg por encima de los 15 minutos de infusión

Población/Línea de base de creatinina

Cáncer de mama y mieloma
múltiple

Ácido Zoledrónico 4 mg

Pamidronato 90 mg

	n/N	%
Normal	27/246	11
Anormal	2/26	7,7

	n/N	%
Normal	23/246	9,3
Anormal	2/22	9,1

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

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

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,

Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

total	29/272	10,7	25/268	9,3
Tumores sólidos	Acido Zoledrónico 4 mg		Placebo	
	n/N	%	n/N	%
Normal	17/154	11	10/143	7
Anormal	1/11	9,1	1/20	5
Total	18/165	10,9	11/163	6,7
Cáncer Próstata	Acido Zoledrónico 4 mg		Placebo	
	n/N	%	n/N	%
Normal	12/82	14,6	8/68	11,8
Anormal	4/10	40	2/10	20
Total	16/92	17,4	10/78	12,8

La evaluación de la creatinina sérica es recomendada previamente a cada ciclo de terapia con ácido zoledrónico. En pacientes recibiendo ácido zoledrónico por mieloma múltiple y metástasis ósea de tumores óseos, que muestran deterioro de la función renal evidente, el tratamiento debería ser detenido hasta que los valores de creatinina sérica vuelvan a estar dentro de 10% de línea de base.

EXPERIENCIAS POST MARKETING

Se han reportado casos de osteonecrosis primaria de mandíbula en pacientes tratados con bifosfonatos. La mayoría de los casos informados son en pacientes con cáncer a los cuales se les practicaron procedimientos odontológicos. La osteonecrosis de mandíbula tiene múltiples y bien documentados factores de riesgo entre los cuales se incluyen:

- Diagnóstico de cáncer.
- Tratamiento o terapias concomitantes (Ej. radioterapia, quimioterapia, corticoesteroides).
- Condiciones comórbidas (Ej. anemia, coagulopatías, infección preexistente de la cavidad oral).

Aunque la causalidad no puede ser determinada, es prudente evitar las cirugías o los procedimientos quirúrgicos dentales debido a que la recuperación de los mismos puede ser prolongada.

Los siguientes eventos adversos han sido informados de acuerdo a la experiencia Post-Marketing:

SNC: alteraciones en el gusto, hiperestesias, temblor.

Sentidos Especiales: visión borrosa.

Gastrointestinales: boca seca.

Piel y faneras: incremento en la sudoración.

Músculo-Esqueléticos: calambres.

Cardiovasculares: hipertensión, bradicardia, hipotensión (puede estar asociada a síncope o a un colapso circulatorio primario en pacientes que presenten antecedentes de factores de riesgo).

Renales: hematuria y proteinuria.

Reacciones Alérgicas: reacciones de hipersensibilidad, edema angioneurótico.

Alteraciones Generales y del Sitio de Administración: aumento del peso corporal.

Alteraciones de Laboratorio: hiperkalemia, hipernatremia.

También se han informado casos de uveitis y epiescleritis durante el uso post-marketing.

Bioq. María Elena Rouge

Apoderada

ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa I. Motura

Directora Técnica

ERIOCHEM S.A.

Prospecto Eriophos, Marzo 2019

IF-2019-15447377-APN-DGA#ANMAT



ERIOCHEM

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

SOBREDOSIFICACION: no hay experiencia de una sobredosis aguda con ácido zolédronico. Dos pacientes recibieron 32 mg durante 5 minutos en estudios clínicos. Ninguno de los dos pacientes experimentó toxicidad clínica y de Laboratorio. Una sobredosis puede causar una hipocalcemia, hipofosfatemia, e hipomagnesemia clínicamente significativas, éstos trastornos pueden corregirse con administración intravenosa de gluconato de calcio, fosfato de sodio o de potasio y sulfato de magnesio respectivamente.

En estudios clínicos controlados, la administración intravenosa de ácido zoledrónico de 4 mg durante 5 minutos ha demostrado un aumento del riesgo de toxicidad renal comparado con la misma dosis administrada durante 15 minutos. En estudios clínicos controlados administrando 8 mg de ácido zoledrónico, mostraron un aumento del riesgo de toxicidad comparado con 4 mg aún cuando se lo administró durante 15 minutos y no fue asociado con beneficios adicionales en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor. **El ácido zoledrónico debe ser administrado con una única dosis de 4 mg con un tiempo de duración de la infusión de 15 minutos.**

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

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

PRESENTACION

ERIOPHOS Solución concentrada para infusión 4 mg/ 5 ml

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 5 ml.

CONSERVACION

Precauciones especiales de conservación: El frasco cerrado debe conservarse por debajo de 25°C . La solución concentrada diluida es estable por 24 hs, en heladera, entre 2° y 8°C.

MEDICAMENTO MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social.

Certificado No: 55.081

Elaborado por ERIOCHEM SA, Ruta Nacional 12– Km 452-Colonia Avellaneda-Dpto. Paraná (3100), Entre Ríos, Argentina

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

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



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,

Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

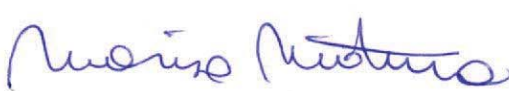
Tel: (54 343) 4979125

Dirección Técnica: Dra. Marisa I. Motura, Fca. y Dra. En química.

Revisión: Marzo 2019

[A large, faint, diagonal line is drawn across the page, likely a placeholder for a signature or a mark.]


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


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

Prospecto Eriophos, Marzo 2019

18
IF-2019-15447377-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-14968938- ERIOCHEM - Prospectos - Certificado N°55081

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.