

CCEF-RC-0225-2025

SISTEMA NACIONAL DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CERTIFICADO DE CONDICIONES DE COMERCIALIZACIÓN

El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" de conformidad con lo establecido en los artículos 1, 18 y 19 de la Ley de Medicamentos, publicada en la Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 37.006 del 03 de Agosto de 2.000 establece las siguientes condiciones de comercialización a ser cumplidas:

NOMBRE DEL PRODUCTO: **MEDIZOL 4 mg POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE**

NOMBRE (S) GENÉRICO (S) / PRINCIPIO (S) ACTIVO (S): **ÁCIDO ZOLEDRONICO MONOHIDRATO**

DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL (DCI): **ÁCIDO ZOLEDRONICO**

CLASIFICACIÓN: **ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA**

CATEGORIA DEL PRODUCTO: "C"

No. REGISTRO SANITARIO: **E.F.44.151/25**

FECHA DE APROBACION: **03-07-2025**; VIGENTE HASTA: **03-07-2032**

FABRICANTE: **MEDWISE OVERSEAS Pvt. Ltd. / INDIA**

FABRICANTE ADICIONAL: **NO APLICA**

FABRICANTE ENVASADOR: **NO APLICA**

FABRICANTE ENVASADOR ADICIONAL: **NO APLICA**

FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO: **NATCO PHARMA LIMITED / INDIA**

REPRESENTANTE / TITULAR DEL REGISTRO: **MEDICAMENTOS CONSUMOS ASIA, C.A.**

IMPORTADOR: **MEDICAMENTOS CONSUMOS ASIA, C.A.**

FARMACÉUTICO PATROCINANTE: **CLELIA GIRÓN**

PROPIETARIO: **MEDWISE OVERSEAS Pvt. Ltd. / INDIA**

DE ACUERDO AL ARTÍCULO 35 DE LA LEY DE MEDICAMENTOS, DEBE COMUNICAR A LOS PRESCRIPTORES LO SIGUIENTE:

Indicaciones Terapéuticas:

Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor.

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

Posología aprobada:

Dosis:

Adultos y personas de edad avanzada:

Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor:

Dosis única de 4 a 8 mg en infusión IV lenta durante 15 minutos.

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

Cuatro (4) mg cada tres semanas en infusión intravenosa.

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E92024012772N92025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-2122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

E-PERC-001

Fecha: 19/09/2025

Revisión: 0

Fecha de vigencia: 19/09/2025

Próxima revisión: Septiembre/2027

Página 1 de 6

CCEF-RC-0225-2025

Dosis máxima:

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

Dosis en Poblaciones Especiales:

Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar la dosis recomendada.

Insuficiencia Hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada pueden utilizar el producto a la dosis recomendada. No se dispone de datos sobre el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia Renal: En los pacientes que también sufran insuficiencia renal grave, el tratamiento con ácido zoledrónico deberá considerarse solamente tras la evaluación de los riesgos y los beneficios del tratamiento. En los ensayos clínicos, se excluyeron a los pacientes con creatinina sérica $>400 \mu\text{mol/L}$ o $>4,5 \text{ mg/dL}$. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica $<400 \mu\text{mol/L}$ o $<4,5 \text{ mg/dL}$.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia del ácido zoledrónico en niños de 1 año a 18 años.

Modo de uso:

El ácido zoledrónico, solución para perfusión se debe administrar como una perfusión intravenosa única durante, como mínimo, 15 minutos.

En pacientes con función renal normal, definida como $\text{CLcr} > 60 \text{ mL/min}$, la solución para perfusión de ácido zoledrónico no debe diluirse, no se debe mezclar con otras soluciones para perfusión y se debe administrar como solución intravenosa única en una vía de perfusión separada. Los pacientes se deben mantener bien hidratados antes y después de la administración de ácido zoledrónico.

Cuando se inicia el tratamiento con ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple o con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se deberá determinar la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina (CLcr). No se recomienda ácido zoledrónico en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida para esta población como $\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, antes del inicio del tratamiento.

Para pacientes con función renal normal (definida como $\text{CLcr} > 60 \text{ mL/min}$), la solución para perfusión de ácido zoledrónico, puede administrarse directamente sin ninguna preparación adicional. En pacientes con metástasis óseas que presentaban insuficiencia renal de leve a moderada, definida para esta población como $\text{CLcr} 30\text{-}60 \text{ mL/min}$, antes del inicio del tratamiento se recomiendan dosis reducidas de ácido zoledrónico.

Una vez iniciado el tratamiento deberá medirse la creatinina sérica antes de cada dosis de ácido zoledrónico y el tratamiento deberá interrumpirse si se ha deteriorado la función renal. En los ensayos clínicos, el deterioro renal se definió como se indica a continuación:

Para pacientes con creatinina sérica basal normal ($<1,4 \text{ mg/dL}$ o $<124 \mu\text{mol/L}$), un aumento de $0,5 \text{ mg/dL}$ o $44 \mu\text{mol/L}$;

Para pacientes con creatinina basal alterada ($>1,4 \text{ mg/dL}$, o $>124 \mu\text{mol/L}$), un aumento de $1,0 \text{ mg/dL}$ o $88 \mu\text{mol/L}$.

En los ensayos clínicos, el tratamiento con ácido zoledrónico se reanudó únicamente cuando el nivel de creatinina volvió a situarse dentro de un 10% del valor basal. El tratamiento deberá reanudarse a la misma dosis administrada antes de la interrupción.

Advertencias:

Generales:

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

Se han notificado casos de deterioro de la función renal con progresión a insuficiencia renal y diálisis después de la administración de la dosis inicial o de una dosis única de ácido zoledrónico.

Al inicio del tratamiento de pacientes con metástasis óseas con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis más bajas de ácido zoledrónico. En pacientes que muestren evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, deberá interrumpirse la administración de ácido zoledrónico.

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E92024012772N92025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medicamento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-2122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

E-PERC-001

Fecha: 19/09/2025

Revisión: 0

Fecha de vigencia: 19/09/2025

Próxima revisión: Septiembre/2027

Página 2 de 6

CCEF-RC-0225-2025

Solamente deberá reanudarse el tratamiento con ácido zoledrónico cuando la creatinina sérica vuelva a hallarse dentro de un 10% del valor basal. El tratamiento con ácido zoledrónico se debe reanudar a la misma dosis administrada antes de la interrupción del tratamiento.

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer, tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos descritos se han asociado con procesos dentales, tales como una extracción dental. Muchos mostraron signos de infección local incluyendo osteomielitis.

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular grave y ocasionalmente incapacitante, en pacientes que toman ácido zoledrónico. La mayor parte de los pacientes mejoró al suspender el tratamiento. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al administrar otra vez ácido zoledrónico u otro bisfosfonato.

No administrar este producto dentro de un período de siete días posterior a algún procedimiento odontológico invasivo (exodoncia, endodoncia, cirugía periodontal u otros).

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

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

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

Durante la administración de este producto deben evaluarse periódicamente los parámetros relacionados con las concentraciones de calcio, fosfato y magnesio.

Realizar estudios del funcionalismo hepático.

Puede ser necesario un tratamiento adicional a corto plazo si se produce hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia. Los pacientes con hipercalcemia no tratada, presentan generalmente algún grado de alteración de la función renal, por lo tanto, deberá considerarse la monitorización cuidadosa de la función renal.

Antes de cada dosis de ácido zoledrónico deberán valorarse los niveles de creatinina sérica de los pacientes.

En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitante (p.ej., cáncer, quimioterapia, corticosteroides, una higiene oral pobre), deberá considerarse un examen dental con una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos. Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Embarazo:

No existen datos suficientes sobre la utilización de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas.

Estudios de reproducción en animales con ácido zoledrónico han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Ácido zoledrónico no debe utilizarse durante el embarazo.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E92024012772N92025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medicamento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-2122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

E-PERC-001

Fecha: 19/09/2025

Revisión: 0

Fecha de vigencia: 19/09/2025

Próxima revisión: Septiembre/2027

Página 3 de 6

CCEF-RC-0225-2025

Lactancia:

Se desconoce si ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. Ácido zoledrónico está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, y a otros bisfosfonatos.

Insuficiencia renal grave.

Osteonecrosis mandibular.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Menores de 18 años.

Insuficiencia renal severa, insuficiencia cardíaca, edema agudo del pulmón y deshidratación severa.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$).

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Muy raras ($< 1/10.000$).

Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio).

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Frecuentes: Anemia.

Poco frecuentes: Trombocitopenia, leucopenia.

Raras: Pancitopenia.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Náuseas, vómitos, anorexia.

Poco frecuentes: Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, sequedad de boca.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: Insuficiencia renal.

Poco frecuentes: Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria.

Trastornos cardiovasculares:

Poco frecuentes: Hipertensión, hipotensión, fibrilación auricular, hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio.

Raras: Bradicardia.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Ansiedad, alteraciones de sueño, mareo, parestesia, alteración del gusto, hipoestesia, hiperestesia, temblores, somnolencia.

Raras: Confusión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: Disnea, tos, broncoconstricción.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado.

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E92024012772N92025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-2122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

E-PERC-001

Fecha: 19/09/2025

Revisión: 0

Fecha de vigencia: 19/09/2025

Próxima revisión: Septiembre/2027

Página 4 de 6

CCEF-RC-0225-2025

Raras: Calambres musculares, osteonecrosis de la mandíbula, fracturas atípicas subtrocantericas y diafisarias del fémur (reacción adversa del grupo de los bisfosfonatos).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuente: Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: Reacción de hipersensibilidad, reacción anafiláctica/shock, urticaria.

Raras: Edema angioneurótico.

Trastornos oculares:

Frecuentes: Conjuntivitis.

Poco frecuentes: Visión borrosa, escleritis e inflamación orbital.

Muy raras: Uveítis, episcleritis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y sofocos).

Poco frecuentes: Astenia, edema periférico, reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Hipofosfatemia.

Frecuentes: Aumento de la creatinina y urea, hipocalcemia.

Poco frecuentes: Hipomagnesemia, hipopotasemia.

Raras: Hiperpotasemia, hipernatremia.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada al uso del producto al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” a través de la página web: www.inhrr.gob.ve

Interacciones con otros medicamentos:

La administración de bisfosfonatos con aminoglucósidos, puede ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más largos de los necesarios.

Se recomienda precaución cuando se utilice ácido zoledrónico junto con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos, como la gentamicina.

En los pacientes con mieloma múltiple, la administración de ácido zoledrónico en combinación con talidomida puede aumentar el riesgo de disfunción renal.

Se han recibido notificaciones de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes tratados con ácido zoledrónico concomitantemente con medicamentos antiangiogénicos.

Sobredosis:

Signos y síntomas:

La experiencia clínica en la sobredosis aguda con ácido zoledrónico es limitada. Se ha notificado la administración de dosis de hasta 48 mg de ácido zoledrónico por error. En pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas se ha observado alteración de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio).

Tratamiento:

Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas, deben someterse a una monitorización estrecha, sobre todo del área renal y de los electrolitos séricos. Si se produce una hipocalcemia, debe administrarse perfusiones de gluconato cálcico, según criterio clínico.

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E92024012772N92025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-2122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

E-PERC-001

Fecha: 19/09/2025

Revisión: 0

Fecha de vigencia: 19/09/2025

Próxima revisión: Septiembre/2027

Página 5 de 6

CCEF-RC-0225-2025

TEXTOS DE ESTUCHES Y ETIQUETAS:

USO HOSPITALARIO.

Vía de administración: Intravenosa.

Indicaciones y posología: A juicio del facultativo.

Advertencias:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

RÉGIMEN DE VENTA Y CONDICIÓN DE DISPENSACIÓN: CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperaturas inferiores a 30 °C.

SISTEMA ENVASE CIERRE APROBADO PARA LA COMERCIALIZACIÓN:

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I, INCOLORO, TRANSPARENTE.

Cierre: TAPÓN DE GOMA DE BROMOBUTILO (BB), COLOR GRIS, OPACO.

Sello de Seguridad: SELLO DE ALUMINIO (ALU), COLOR PLATEADO, OPACO, CON TAPA FLIP – OFF DE POLIPROPILENO (PP), COLOR AZUL, OPACO.

Envase Secundario: ESTUCHE DE CARTÓN.

PERIODO DE VALIDEZ:

Se le asigna al producto un período de validez comprobado de veinticuatro (24) meses, almacenado bajo las condiciones climáticas de Venezuela ($30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ / $75\% \pm 5\% \text{ HR}$), en el sistema envase cierre descrito.

Se le asigna al producto diluido en la solución de Cloruro de Sodio 0,9% un período de validez de 24 horas, almacenado bajo refrigeración a temperaturas entre $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$.

PRESENTACIONES APROBADAS:

Envase Hospitalario: (solo para venta hospitalaria) contentivo de un (01) frasco ampolla.

CONSIDERACIONES ADICIONALES

Se otorga el Registro Sanitario con una vigencia de siete (07) años, contados a partir de la fecha de su emisión.

Igualmente, se le informa que dispone de quince (15) días hábiles, para solicitar a la INSTITUCIÓN, la reconsideración de las exigencias señaladas ANTERIORMENTE. Transcurrido dicho lapso queda usted en la obligación de cumplir con las condiciones de uso bajo las cuales fue aprobado el producto.

El incumplimiento de alguna de las condiciones de comercialización será sancionado con la CANCELACIÓN del Registro Sanitario del producto.

Fecha de emisión: 14 de octubre de 2025

DRA. ESPERANZA BRICEÑO

Presidenta del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Según Decreto N° 4.687 de fecha 12 de mayo de 2022

Publicado en la Gaceta Oficial N° 42.375

230/303

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E92024012772N92025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medicamento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-2122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

E-PERC-001

Fecha: 19/09/2025

Revisión: 0

Fecha de vigencia: 19/09/2025

Próxima revisión: Septiembre/2027

Página 6 de 6

