



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **3960**

BUENOS AIRES, 25 ABR. 2017.

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000330-17-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ACLASTA / ACIDO ZOLEDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO) 5 mg/100 ml, aprobada por Certificado N° 52.728.

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

Que 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

VP
V.F.



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

3960

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ACLASTA / ACIDO ZOLEDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO) 5 mg/100 ml, aprobada por Certificado N° 52.728 y Disposición N° 0094/06 propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 236 a 238, para los rótulos, de fojas

UP
V.F.



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **3960**

105 a 200, para los prospectos y de fojas 202 a 234, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0094/06 los rótulos autorizados por las fojas 236, los prospectos autorizados por las fojas 105 a 136 y la información para el paciente autorizada por las fojas 202 a 212, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - 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° 52.728 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000330-17-5

DISPOSICIÓN N° **3960**

Jfs

VP
V.F.

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3960** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.728 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ACLASTA / ACIDO ZOLEDRONICO,
Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, ACIDO ZOLEDRONICO (COMO MONOHIDRATO) 5 mg/100 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0094/06.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004102-05-7.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 94/06.-	Rótulos de fs. 236 a 238, corresponde desglosar fs. 236. Prospectos de fs. 105 a 200, corresponde desglosar de fs. 105 a 136. Información para el paciente de fs. 202 a 234, corresponde desglosar de fs. 202 a 212.-



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

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 NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.728 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **25 ABR 2017** del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-000330-17-5

DISPOSICIÓN N° **3960**

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

GP
V.F.

ORIGINAL

702

INFORMACION PARA EL PACIENTE

ACLASTA®
ACIDO ZOLEDRONICO
Solución para infusión

25 ABR. 2017.

3960

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza/Austríaca

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a administrar ACLASTA®.

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de 100 mL contiene:

Ácido zoledrónico (como ácido zoledrónico monohidrato 5,330 mg).....5 mg

Excipientes: manitol 4950 mg, citrato de sodio 30 mg, agua para inyectables c.s.p 100 mL.

En este prospecto

¿Qué es Aclasta® y para qué se utiliza?

Antes y durante el tratamiento con Aclasta®

Forma de utilizar Aclasta®

Posibles efectos adversos.

¿Cómo conservar Aclasta®?

Presentaciones

¿Qué es Aclasta® y para que se utiliza?

La sustancia activa de Aclasta® es el ácido zoledrónico. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados bifosfonatos.

Aclasta® 5 mg/100 mL es una solución incolora para infusión intravenosa lista para usar, que se comercializa en frascos ampollas de plástico de 100 mL.

Aclasta® se administra como una infusión única intravenosa. Aclasta® se usa para:

- La prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.
- El tratamiento de la osteoporosis en hombres.
- La prevención de nuevas fracturas clínicas en hombres y mujeres que han tenido recientemente una fractura de cadera.

V.E.

h

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gta. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

- El tratamiento y la prevención de la osteoporosis en hombres y mujeres causado por el tratamiento con corticoesteroides, como la prednisona.
- Tratar la enfermedad ósea de Paget, también conocida como osteítis deformante.

En el caso de la osteoporosis y la prevención de nuevas fracturas clínicas , Aclasta® es eficaz durante un año, por lo que usted no necesitará la próxima dosis hasta dentro de un año.

En el caso de la enfermedad ósea de Paget, Aclasta® puede ejercer su acción durante más de un año y su médico le dirá si usted necesita repetir el tratamiento.

En el caso de la prevención de la osteoporosis postmenopáusicas, Aclasta® se administra una sola vez como una infusión única. Al cabo de un año, su médico decidirá si usted necesita otra dosis, basándose en la respuesta al tratamiento.

Osteoporosis y prevención de fracturas clínicas luego de una fractura de cadera en hombres y mujeres

La osteoporosis es una enfermedad que se caracteriza por la pérdida de masa ósea y el debilitamiento de los huesos, haciéndolos más vulnerables a las fracturas. Normalmente, a lo largo de la vida el cuerpo los mantiene fuertes y sanos mediante un proceso permanente de reemplazo de huesos viejos por nuevos. Sin embargo, en la osteoporosis, el cuerpo remueve los huesos viejos más rápidamente que la formación de los nuevos, causando pérdida de masa ósea, el debilitamiento de los huesos y de esta manera los huesos se vuelvan más frágiles y se fracturan con mayor facilidad. La osteoporosis es común en las mujeres tras el inicio de la menopausia, y ocurre tanto en mujeres como en hombres con el paso de la edad.

Las personas que tienen un riesgo elevado de tener osteoporosis son:

- Las de raza blanca (caucásicos) u oriental (asiáticos).
- Las que son delgadas.
- Las que tienen un miembro de la familia con osteoporosis.
- Las que no consiguen obtener un adecuado nivel de calcio o vitamina D.
- Las que no realizan ejercicio físico.
- Las que fuman o toman bebidas alcohólicas frecuentemente.
- Las que reciben un tratamiento prolongado con medicamentos que producen pérdida de masa ósea (como la prednisona). Al principio, la osteoporosis usualmente carece de síntomas, aunque las personas afectadas se vuelven más propensas a sufrir fractura de huesos., sobre todo de la cadera, columna vertebral y de la muñeca. Las fracturas de la columna vertebral no suelen ser dolorosas, pero con el tiempo pueden hacer que usted pierda estatura. Poco a poco, las fracturas pueden provocar dolor, grave discapacidad o pérdida de habilidad para moverse. Aclasta® fortalece el hueso y hace que sea menos susceptible de fracturarse.

Enfermedad ósea de Paget: La descomposición del hueso viejo y su sustitución por hueso nuevo es un proceso normal denominado "*remodelación*". En la enfermedad ósea de Paget, el tejido óseo se descompone de manera excesiva y el hueso nuevo que lo reemplaza se desarrolla con extrema celeridad, pero de manera desordenada. En consecuencia, el nuevo tejido óseo es más frágil de lo normal. Si la enfermedad ósea de Paget no se trata, los huesos pueden deformarse, causar dolor y fracturarse. Aclasta®

V.F.

restablece el proceso normal de remodelación ósea y restaura la solidez del hueso. Se desconoce si Aclasta® es seguro y efectivo en niños.

Aclasta® debe ser administrado únicamente por un médico o profesional de la salud.

¿Cómo funciona Aclasta®?

El ácido zoledrónico reduce la acción de los osteoclastos, las células del cuerpo que están involucradas en la degradación del tejido óseo. De esta manera, se produce una menor pérdida ósea en la osteoporosis y una menor actividad de la enfermedad ósea de Paget.

Si tiene dudas de cómo funciona Aclasta® o porque se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

Antes y durante el tratamiento con Aclasta®

Siga cuidadosamente todas las instrucciones del médico. Estas pueden diferir de la información general contenida en el prospecto.

No administre Aclasta®:

- Si usted padece hipocalcemia (es decir, si su concentración sanguínea de calcio es demasiado baja).
- Si usted tiene problemas renales severos.
- Si usted está embarazada o tiene la intención de estarlo.
- Si usted está amamantando.
- Si usted es alérgico (*hipersensible*) al ácido zoledrónico o a cualquiera de los excipientes de Aclasta®.

Si usted cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Si usted se encuentra en alguna de las mencionadas circunstancias, no comience el tratamiento con Aclasta® y consulte con su médico.

Tenga especial cuidado con Aclasta®

Antes de comenzar a utilizar Aclasta®, informe a su médico o farmacéutico si usted se encuentra en alguna de éstas circunstancias:

- Si usted está recibiendo tratamiento con Zometa®, que contiene el mismo principio activo que Aclasta®.
- Si usted padece o ha padecido algún problema de riñón.
- Si usted es un paciente de edad avanzada.
- Si usted no posee la suficiente cantidad de agua en el organismo (deshidratación) antes o después de recibir Aclasta®.
- Si usted padece de deficiencia de calcio o vitamina D.
- Si usted no tiene permitido recibir diariamente suplementos de calcio y vitamina D.
- Si a usted le han extirpado quirúrgicamente alguna o todas las glándulas tiroideas o paratiroides del cuello.
- Si a usted le han extirpado quirúrgicamente segmentos del intestino.
- Si ha tenido o tiene dolor, inflamación o entumecimiento de la mandíbula o se ha perdido alguna pieza dental o algún otro síntoma oral. Si ha tenido o tiene rigidez en las articulaciones, dolores y dificultad de movimiento (especialmente en cadera, muslos, rodilla o parte superior del brazo), informe a su médico, ya que esto puede ser un signo de un problema de los huesos llamado osteonecrosis (lesión del tejido óseo debido a la pérdida de suministro de sangre al hueso).

V.F.

- Si usted se encuentra bajo tratamiento dental o va a someterse a una intervención odontológica, como una extracción de dientes, informe a su odontólogo que recibió Aclasta®.

Es aconsejable tener un examen dental antes del tratamiento con Aclasta® y debe evitar procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento. Debe estar informado de la importancia de tener una buena higiene dental, atención dental de rutina y exámenes dentales regulares. Informe inmediatamente cualquier síntoma oral tal como desprendimiento de un diente, dolor, hinchazón, llagas que no cicatrizan o cualquier tipo de secreción (pus o supuración) durante el curso del tratamiento con Aclasta®.

Seguimiento durante el tratamiento con Aclasta®

Su médico solicitará realizar un análisis de sangre para verificar la función renal antes de cada dosis de Aclasta®.

Niños y adolescentes menores de 18 años de edad

No se recomienda administrar Aclasta® en los pacientes menores de 18 años de edad. No se ha investigado el uso de Aclasta® en niños y adolescentes. .

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años)

Aclasta® se puede administrar a pacientes de edad avanzada.

Toma de otros medicamentos al mismo tiempo que Aclasta® (interacciones con otros medicamentos incluyendo vacunas o productos biológicos).

Antes de administrar Aclasta®, informe a su médico o farmacéutico si toma o ha tomado en fechas recientes otros medicamentos, incluidos aquellos que se venden sin receta ya que pueden interactuar con Aclasta®.

Es muy importante que el médico sepa si usted está tomando algún medicamento que pueda ser dañino para sus riñones, como los diuréticos.

Si no sabe con seguridad si su medicamento es uno de los mencionados, consulte con su médico o farmacéutico.

Toma de Aclasta® junto con las comidas y el consumo de líquidos (interacciones con las comidas y bebidas)

Asegúrese de tomar una cantidad suficiente de líquido (al menos uno o dos vasos) antes y después del tratamiento con Aclasta®, como se lo indicó su médico. Esto lo ayudará a prevenir la deshidratación. Usted puede alimentarse normalmente el día que reciba la infusión de Aclasta®.

Embarazo y Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

V.F.

[Handwritten Signature]
 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Induráin
 Gte. de Asesoría Regulatoria
 Codirector Técnico - A.N. 1731
 Apoderado

ORIGINAL 3960²⁰⁶

Si usted está embarazada o tiene la intención de estarlo, no debe recibir Aclasta® bajo ningún concepto.

Si usted está en período de lactancia no debe recibir Aclasta®.

Si usted está embarazada o amamantando, sospecha que podría estar embarazada o tiene planeado tener un hijo, consulte a su médico antes de tomar Aclasta®.

Su médico discutirá con usted sobre el potencial riesgo de tomar Aclasta® durante el embarazo o la lactancia.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil son advertidas de evitar el embarazo durante el tratamiento con Aclasta®. Existe un riesgo teórico de daño fetal (por ejemplo, anomalías óseas y de otro tipo) si una mujer queda embarazada cuando recibe este medicamento.

Forma de utilizar Aclasta®

Siga con atención todas las instrucciones que le ha dado el médico, o el farmacéutico.

No exceda la dosis recomendada prescripta por su médico.

¿Cuánto Aclasta® administrar?

Osteoporosis y prevención de fracturas clínicas luego de una fractura de cadera en hombres y mujeres

La dosis habitual es de 5 mg, administrada por el médico o la enfermera como una infusión intravenosa única. por año, dicha infusión debe durar 15 minutos como mínimo.

Debido a que muchas personas no reciben la suficiente cantidad calcio y vitamina D a través de la dieta, es importante que tome suplementos de calcio y vitamina D (por ejemplo, en comprimidos) tal como su médico se lo aconseje.

Si usted tuvo una fractura de cadera reciente tras una caída desde la posición de pie o desde una altura menor, su médico le administrará una dosis de 50000 a 125000 IU de vitamina D oralmente o vía intramuscular, antes de la primera infusión de Aclasta®.

Para la osteoporosis y prevención de fracturas clínicas, Aclasta® es eficaz durante un año por lo que usted necesitará otra dosis luego de un año.

Prevención de la osteoporosis postmenopáusica

La dosis habitual es de 5 mg por infusión intravenosa única y administrada por su médico o enfermera una vez al año. La infusión tomará al menos 15 minutos. Después de un año su médico evaluará si usted tiene que repetir la dosis, basándose en su respuesta al tratamiento.

Si usted no recibe la suficiente cantidad de calcio y vitamina D a través de los alimentos, deberá tomar suplementos de calcio y de vitamina D (por ejemplo en comprimidos) tal como se lo indique su médico.

V.F.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Invernizzi
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codificación Técnica - 11/01/11
Apendice

ORIGINAL

207

3960

Enfermedad ósea de Paget

La dosis habitual es de 5 mg por infusión intravenosa única inicial y administrada por su médico o la enfermera. La infusión le tomará al menos 15 minutos. Dado que Aclasta® actúa durante un largo período de tiempo, es posible que usted no necesite otra dosis adicional del medicamento durante un año o incluso más. Su médico le informará si necesita un nuevo tratamiento.

Cabe la posibilidad de que el médico le aconseje que tome suplementos de calcio y vitamina D (por ejemplo, en comprimidos) durante al menos los diez primeros días después de la administración de Aclasta®. Es importante que siga cuidadosamente esta advertencia para evitar el riesgo de hipocalcemia (concentraciones insuficientes del calcio en sangre) en el período posterior a la infusión. Su médico le informará acerca de los síntomas asociados a la hipocalcemia.

¿Cuándo administrar Aclasta®?

Aclasta® se administrará una vez al año.

¿Por cuánto tiempo administrar Aclasta®?

No se ha determinado la duración óptima del tratamiento con Aclasta® para el uso a largo plazo.

Su médico regularmente evaluará su estado de salud para verificar que el tratamiento tiene el efecto deseado y decidirá la duración del mismo.

Si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con Aclasta® consulte a su médico o farmacéutico.

Si no recibió una dosis de Aclasta® cuando estaba previsto

Contáctese con su médico lo antes posible para reagendar su visita.

Antes de abandonar el tratamiento con Aclasta®

Si usted piensa en abandonar el tratamiento con Aclasta®, informe a su médico, quien le aconsejará y le dirá por cuánto tiempo debe continuar el tratamiento con Aclasta®.

Si usted recibió una dosis de Aclasta® mayor de la debida

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, (011) 4658-7777

Posibles efectos adversos

Al igual que cualquier otro medicamento, Aclasta® puede producir efectos adversos, aunque no todos los pacientes los padecen.

V.F.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Invernizzi
Cte. de Asunción y Remedios
Codirector Técnico - C.A.B. 11721
Apoderado

Los efectos adversos relacionados con la primera infusión son muy comunes (ocurren en más del 40% de los pacientes) pero son menos comunes en las siguientes infusiones. **3960**

La mayoría de los efectos adversos, como la fiebre y los escalofríos, dolor muscular, en los huesos o articular y el dolor de cabeza, ocurren durante los tres primeros días después de la dosis de Aclasta®. Los síntomas son por lo general de intensidad leve a moderada y terminan a los tres días del comienzo del tratamiento. La administración de paracetamol o el ibuprofeno (analgésicos del dolor leve) luego de la administración de Aclasta® puede reducir estos síntomas. La posibilidad de padecer estos efectos adversos disminuye cuando usted recibe dosis adicionales de Aclasta®.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

- Reacciones alérgicas graves incluyendo mareos y dificultad para respirar o tragar, opresión del pecho, urticaria, erupción generalizada, hinchazón, comezón, hinchazón principalmente de la cara y garganta (también llamada angioedema).
- Trastornos renales (por ejemplo: disminución en la producción de orina). Su médico podrá prescribirle exámenes de sangre para verificar la función renal antes de cada dosis de Aclasta®. Es importante que usted tome al menos 2 vasos de líquido (como por ejemplo, agua), unas pocas horas antes de recibir Aclasta®, tal como se lo haya dicho su médico.
- Reacciones de la piel como enrojecimiento, hinchazón y/o el dolor en el sitio de infusión.
- En pacientes que reciben Aclasta® para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica se han visto casos de ritmo irregular de corazón (fibrilación auricular). No se sabe actualmente si es Aclasta® el que causa este ritmo irregular del corazón pero usted deberá informar a su médico si experimenta tales síntomas después de haber recibido Aclasta®.
- Dolor en la boca, dientes y mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, o pérdida de un diente. Estos podrían ser signos de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis). Si usted experimenta estos síntomas, **informe a su odontólogo inmediatamente.**
- Pueden ocurrir fracturas inusuales del fémur particularmente en pacientes con osteoporosis tratadas en el largo plazo. Contacte a su médico si usted padece dolor, debilidad o malestar en el muslo, cadera o ingle dado que esto puede ser el indicio de una posible fractura del fémur.
- Hinchazón, enrojecimiento, dolor y picazón en los ojos o sensibilidad a la luz.

Si cualquiera de estos efectos lo afecta, informe a su médico de inmediato.

Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, osteoporosis masculina y enfermedad de Paget, prevención de fracturas clínicas después de una fractura de cadera causada por un traumatismo de baja intensidad, prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Algunos efectos adversos son muy frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes. **Novartis**

Farm. Sergio Inzunza S.A.
Gte. de Asesoría y Remarcos
Córdoba Té. 5110 - Mail: 11701
Apoderado

209

ORIGINAL

Fiebre

Si cualquiera de estos efectos lo afecta severamente, informe a su médico. **3960**

Algunos efectos adversos son frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

Dolor de cabeza, mareos, malestar estomacal, vómitos, diarrea, dolor en músculos, huesos y/o articulaciones, dolor de espalda, dolor en manos y pies, síntomas pseudogripales (p. ej.: fiebre, dolor de garganta, escalofríos, fatiga, dolor muscular y articular), sensación de cansancio y desinterés, debilidad, dolor, malestar.

En pacientes con la enfermedad de Paget: síntomas debido a niveles de calcio en sangre bajos, como espasmos de músculo, o entumecimiento, o una sensación de hormigueo especialmente alrededor de la boca, dificultad para respirar.

Algunos efectos adversos son poco frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.

Gripe, infección del tracto respiratorio superior, disminución del número de glóbulos rojos, falta de apetito, somnolencia, disminución temporal de la atención y del estado de conciencia, sensación de hormigueo o entumecimiento, somnolencia, temblor, pérdida de conciencia temporaria, conjuntivitis (ojo rosa), infección ocular, erupción, enrojecimiento, picazón, dolor y enrojecimiento de los ojos, vértigo, aumento de la presión sanguínea, sofocos, tos, dificultad al respirar, sensación de mareo, ardor y dolor abdominal, constipación, boca seca, inflamación del esófago, hinchazón de articulaciones, resultados anormales de los análisis de laboratorio de los riñones, dolor torácico, dolor de cuello, trastornos alimenticios, picazón, excesiva transpiración, aumentos transitorios de la creatinina plasmática, hinchazón de manos, pies y tobillos, sed, debilidad muscular, espasmos musculares, aumento de la frecuencia de las micciones, fase de reacción aguda (por ejemplo, fiebre, incremento del ritmo cardíaco, cansancio, disminución del apetito), dolor torácico no cardíaco.

Prevención de osteoporosis postmenopáusica

Si usted es tratada con Aclasta® para prevenir la osteoporosis posmenopáusica, puede tener otros efectos adversos o tener algún efecto adverso en forma más frecuente comparado con los que se mencionan anteriormente:

Efectos adversos muy frecuentes (que afectan a 10 o más de cada 100 pacientes):

Dolor de cabeza, malestar estomacal, dolor muscular, dolor, escalofríos.

Efectos adversos frecuentes (que afectan a menos de 10 de cada 100 pacientes):

Falta de apetito, temblor, pérdida de la conciencia, conjuntivitis, dolor ocular, inflamación ocular, dolor abdominal, constipación, sudores nocturnos, dolor en los músculos, huesos y/o articulaciones, espasmos musculares, dolor en los músculos del tórax, dolor costal, dolor en la mandíbula, dolor de cuello, hinchazón de manos, tobillos y pies, reacciones cutáneas en el sitio de infusión, dolor torácico no cardíaco.

V.F.

Noartis Argentina S.A.
Farm. Sección Ind. Inj. Inj.
Gte. de Asesor. y Control de los
Codirector Técnico - Abril 1997
Apoderado

Efectos adversos raros (afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes): **3960**
 Ansiedad, disminución de la sensibilidad de la piel, trastornos del gusto, visión borrosa, dolor del cuerpo.

Si cualquiera de los efectos secundarios se vuelven serios, o si usted nota cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor informe a su médico, farmacéutico o enfermera.

Efectos adversos adicionales

Deshidratación debida a los síntomas posteriores a la administración como fiebre, vómitos, y diarrea; presión sanguínea baja; síntomas como disfunción y debilidad muscular, confusión, irritación y delirio (debido a bajos niveles de fosfato en sangre); alteración del sentido del gusto, dolor en los dientes, dolor de estómago, sensación de latidos cardíacos fuertes y/o irregulares, reacciones cutáneas en el sitio de la infusión, enrojecimiento de ojos.

Si cualquiera de estos efectos lo afecta severamente, informe a su médico.

Si usted nota cualquier otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

Información adicional para el profesional de la salud

Instrucciones de uso de Aclasta®

La información de este apartado está destinada únicamente a los profesionales de la salud.

La administración de la dosis de 5 mg de Aclasta® debe durar un mínimo de 15 minutos. Antes y después de la administración de Aclasta® los pacientes deben hidratarse de manera satisfactoria; esta medida es especialmente importante en los pacientes que reciben un tratamiento con diuréticos.

Las siguientes precauciones deben ser tomadas en cuenta para minimizar el riesgo de reacciones adversas renales: Aclasta® está contraindicado en pacientes con disfunción renal grave (depuración de creatinina < 35 mL/min.) debido al riesgo de insuficiencia renal en esta población; debe ser utilizado con precaución cuando es coadministrado con otros medicamentos que pueden afectar la función renal; debe medirse la creatinina plasmática antes de cada dosis de Aclasta®. El aumento transitorio de la creatinina plasmática puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal subyacente. Se debe considerar el monitoreo de la creatinina plasmática en pacientes de riesgo.; especialmente aquéllos que reciben medicación diurética, deben ser hidratados apropiadamente antes de la administración de Aclasta®; una dosis única de Aclasta® no debe exceder los 5 mg y la duración de infusión no debe ser menor a 15 minutos.

Antes de iniciar el tratamiento con Aclasta® se debe corregir la hipocalcemia preexistente con un aporte adecuado de calcio y vitamina D. De la misma manera, es necesario tratar como es debido cualquier otro trastorno del metabolismo de los minerales (por ejemplo, la disminución de la funcionalidad de la glándula paratiroidea, la malabsorción intestinal del calcio). Los médicos deberán considerar la supervisión clínica de estos pacientes.

En pacientes con una fractura de cadera por un traumatismo leve se recomienda una dosis que carga de 50000 a 125000 IU de vitamina D administrada oralmente o por vía intramuscular antes de la primera infusión Aclasta®.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Luzzi
 Gte. de Asesoramiento Clínico
 Codificado: 74-100-100-100-100-100

Se recomienda encarecidamente que los pacientes con enfermedad ósea de Paget reciban suplementos de calcio y vitamina D, sobre todo durante los primeros 10 días que siguen a la administración de Aclasta®. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas de la hipocalcemia y supervisarlos de forma adecuada durante el período de riesgo.

Un aporte adecuado de calcio y vitamina D es también adecuado en las mujeres con osteoporosis.

Para la prevención de la osteoporosis postmenopáusica, el régimen recomendado es una infusión única intravenosa de 5 mg de Aclasta®. La decisión de repetir una dosis dependerá de una evaluación anual del riesgo de fractura del paciente y de la respuesta clínica al tratamiento. Es importante que estos pacientes reciban suplementos de calcio y vitamina D cuando el aporte de la dieta es inadecuada.

Cómo se ha de preparar y administrar Aclasta®

- Aclasta® 5 mg/100 mL, solución para infusión, es un medicamento listo para usar. Aclasta® 5 mg/100 mL se debe infundir dentro de una vena por medio de una guía de infusión con toma de aire durante por lo menos 15 minutos. Aclasta® no se debe mezclar ni administrar por vía intravenosa junto con ningún otro medicamento y ha de inyectarse por medio de una guía de infusión separada. Aclasta® no debe ponerse en contacto con ninguna solución que contenga calcio o cualquier otro catión divalente. Si la solución de Aclasta® está fría, deje que alcance la temperatura ambiente antes de administrarla. Es imprescindible respetar la asepsia durante la preparación de la infusión. La infusión se debe realizar de acuerdo con la práctica médica habitual. Los pacientes deberán ser informados acerca de los síntomas de la hipocalcemia. Los médicos deberán considerar la supervisión clínica para pacientes en riesgo.

¿Cómo conservar Aclasta®?

Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C.

Una vez abierto el frasco ampolla, la solución es químicamente y físicamente estable por lo menos por 24 horas en heladera entre 2 y 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones de almacenamiento y tiempos de conservación del producto antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no debe pasar más de 24 horas a una temperatura entre 2 a 8°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentaciones

Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

**Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 52.728

Farm. Sergio Invernizzi
Gte. de Asesor. y Productos
Codirector Té. y Tox. N.º 1.771
Buenos Aires

ORIGINAL

212

3960

®Marca registrada

Elaborado en:
Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.
Fresenius Kabi Austria GmbH-Graz, Austria.

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

BPL:04/11/2016.
Tracking number: 2016-PSB/GLC-0826-s


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imrtzián
Oto. de Asign. e Regulatorios
Cofundador Técnico - M.N. 11521
Apoderado

V.F.

ORIGINAL

236

PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

3960

ACLASTA®

ACIDO ZOLEDRONICO

5 mg/100 mL

Solución para infusión

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza/Austríaca

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de 100 mL contiene:

Ácido zoledrónico (como ácido zoledrónico monohidrato 5,330 mg).....5 mg
Excipientes: manitol 4950 mg, citrato de sodio 30 mg, agua para inyectables c.s.p 100 mL.

Posología:

Según prescripción médica

Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el ministerio de Salud – Certificado N° 52.728

Contenido:

Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.
Fresenius Kabi Austria GmbH-Graz, Austria.

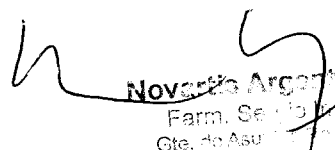
Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

®Marca Registrada


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Perziani
Gte. de Asesoramiento Científico
Codificador Térmico - 1001-1-101
Apoderado

V.F.

ORIGINAL

105

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

3960

Novartis

ACLASTA®
ACIDO ZOLEDRONICO
Solución para infusión

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza/Austríaca

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de 100 mL contiene:

Ácido zoledrónico (como ácido zoledrónico monohidrato 5,330 mg).....5 mg

Excipientes: manitol 4950 mg, citrato de sodio 30 mg, agua para inyectables c.s.p 100 mL.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la resorción ósea /Antirresortivo.

Grupo farmacoterapéutico: bifosfonatos. Código ATC: M05B A08

INDICACIONES

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

Prevención de la osteoporosis postmenopáusicas.

Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera en varones y mujeres.

Tratamiento de la osteoporosis en varones.

Tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por corticoides.

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget (osteítis deformante).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

El ácido zoledrónico pertenece a la clase de los bifosfonatos nitrogenados y actúa principalmente en el hueso. Se trata de un inhibidor de la resorción ósea mediada por osteoclastos.

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 intravenosa es rápidamente distribuido hacia el hueso y, al igual que los demás bifosfonatos, se localiza de preferencia en los sitios donde tiene lugar la resorción ósea. El blanco molecular principal del ácido zoledrónico en el osteoclasto es la enzima farnesil-pirofosfato-sintetasa, pero esto no excluye otros mecanismos.

La relativamente larga duración del efecto del ácido zoledrónico se atribuye a su elevada afinidad de unión al sitio activo de la farnesil pirofosfato sintetasa y su fuerte afinidad de unión en el mineral del hueso.

Farmacodinamia

Osteoporosis

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11621
Apoderado

V.F.

El tratamiento con Aclasta® redujo rápidamente los elevados índices de remodelación ósea característica de las mujeres posmenopáusicas; Los marcadores de la resorción alcanzaron su nivel más bajo a los 7 días y los marcadores de la formación a las 12 semanas. A partir de entonces, los marcadores óseos se estabilizaron en niveles correspondientes a valores premenopáusicos. No se observó una reducción progresiva de los marcadores de la remodelación ósea con la repetición de las administraciones anuales.

En estudios a largo plazo con animales se demostró que el ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea sin afectar negativamente la formación, la mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso. Los datos histomorfométricos obtenidos en experimentos a largo plazo con ratas y monos han revelado la típica respuesta del hueso a un agente antirresortivo, a saber, una reducción dependiente de la dosis, de la actividad osteoclástica y de la frecuencia de activación de nuevos sitios de remodelado, tanto en el hueso trabecular como en el haversiano. En las muestras óseas de todos los animales a los que se administraron dosis clínicamente significativas de ácido zoledrónico se ha observado un remodelado óseo continuo. En ninguna zona ósea de los animales tratados se detectaron signos de defectos en la mineralización, acumulaciones aberrantes de osteoide ni presencia alguna de hueso reticular.

Farmacocinética

La administración de 2, 4, 8 y 16 mg de ácido zoledrónico a 64 pacientes oncológicos con metástasis ósea en infusiones únicas o múltiples de 5 y 15 minutos de duración permitió obtener los siguientes datos farmacocinéticos, que resultaron ser independientes de la dosis. Los datos farmacocinéticos en pacientes con osteoporosis y enfermedad de Paget ósea no están disponibles.

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, tras lo cual tiene lugar un descenso rápido hasta <10% de la concentración máxima al cabo de 4 horas y hasta <1% de la concentración máxima después de 24 horas, con un período prolongado ulterior de concentraciones muy bajas que no superan el 0,1% de las concentraciones máximas.

El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina mediante un proceso trifásico: desaparición bifásica rápida de la circulación general, con vidas media de 0,24 horas ($t_{1/2\alpha}$) y de 1,87 horas ($t_{1/2\beta}$), seguido por una fase de eliminación prolongada con una vida media de eliminación terminal de 146 horas ($t_{1/2\gamma}$). No se observa una acumulación plasmática de principio activo tras la administración de dosis múltiples cada 28 días. Las fases tempranas de eliminación (α y β , con los valores $t_{1/2}$ indicados arriba) corresponden probablemente a la absorción rápida en el hueso y a la excreción renal.

El ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que el resto permanece unido principalmente al tejido óseo. Desde el tejido óseo se libera de nuevo con gran lentitud en la circulación general y se elimina por vía renal. La depuración corporal total es de $5,04 \pm 2,5$ L/h, con independencia de la dosis y no viéndose afectado por el sexo, la edad, la raza o el peso corporal del individuo. La variación intraindividual e interindividual de la depuración plasmática de ácido zoledrónico es de 34% y de 36%, respectivamente. Un aumento del tiempo de infusión de 5 a 15 minutos produce una disminución del 30% de la concentración de ácido zoledrónico al final de la infusión, pero no ejerce efecto alguno sobre la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo.

Novartis Argentina S.A.
Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Interacciones

No se han efectuado estudios específicos de interacción farmacológica con el ácido zoledrónico. Dado que el ácido zoledrónico no se metaboliza en los seres humanos y tiene poca o ninguna capacidad de funcionar como inhibidor metabólico-dependiente directo y/o irreversible de las enzimas P450, es improbable que reduzca la depuración de las sustancias que son metabolizadas por los sistemas enzimáticos del citocromo P450. El ácido zoledrónico no se une a las proteínas plasmáticas en forma considerable (aproximadamente entre un 23% y un 40%) y la unión es independiente de su concentración. Por lo tanto, es poco probable que existan interacciones como resultado del desplazamiento de fármacos con gran capacidad de unión a proteínas plasmáticas.

Poblaciones especiales (Ver sección: "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN")

Disfunción renal

La depuración renal del ácido zoledrónico es directamente proporcional a la depuración de la creatinina y representa el $75 \pm 33\%$ de la depuración de esta última, cuya media en los 64 pacientes estudiados fue de 84 ± 29 mL/min (rango de 22 y 143 mL/min). Los pequeños aumentos de entre el 30% y el 40% que se observan en el $ABC_{(0-24hr)}$ de los pacientes con disfunción renal leve o moderada en comparación con el $ABC_{(0-24hr)}$ de los pacientes con función renal normal, así como la ausencia de acumulación del fármaco tras la administración de dosis múltiples con independencia de la función renal, indican que no es necesario ajustar la dosis de ácido zoledrónico en los pacientes con disfunción renal leve ($Cl_{cr}=50$ a 80 mL/min) o moderada ($Cl_{cr}=30$ a 50 mL/min).

El uso de Aclasta® en pacientes con depuración de creatinina inferior a 35 mL/min está contraindicado debido a un incremento en el riesgo de insuficiencia renal en esta población de pacientes. (Ver sección: "CONTRAINDICACIONES").

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con una depuración de creatinina igual o superior a 35 mL/min.

Estudios clínicos

Resultados de los estudios clínicos en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica *Estudio Central*

La eficacia y la seguridad de Aclasta® quedaron demostradas en el estudio multinacional HORIZON-PFT, controlado con placebo, con doble ciego y aleatorizado, que contó con 7736 mujeres de edades comprendidas entre los 65 y los 89 años, cuya puntuación T de densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral fue igual o menor a $-1,5$ con al menos dos fracturas vertebrales leves o una moderada, o bien una puntuación T de DMO del cuello femoral igual o menor a $-2,5$ con o sin indicios de una o varias fracturas vertebrales. Se les administró Aclasta® una vez al año durante tres años consecutivos en dosis únicas de 5 mg en solución de infusión de 100 mL, administradas durante al menos 15 minutos cada una de ellas, con un total de tres dosis. Las dos variables principales de eficacia eran la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas a los 3 años y la incidencia de fracturas de la cadera durante una duración mediana de 3 años. Se evaluó la incidencia de fracturas de la cadera y de todas las fracturas clínicas en 7736 mujeres. Se evaluó anualmente la incidencia de fracturas vertebrales en 5661 de estas mujeres. Las mujeres evaluadas con respecto a la incidencia de fracturas vertebrales no

v.f.

recibieron tratamiento simultáneo para la osteoporosis, que sí se permitió en el caso de las mujeres participantes en las evaluaciones de las fracturas de la cadera y de todas las fracturas clínicas. El tratamiento simultáneo para la osteoporosis incluyó: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia de reemplazo hormonal, tibolona; pero excluyó otros bifosfonatos. Todas las mujeres recibieron entre 1000 mg y 1500 mg de calcio elemental más entre 400 U.I. y 1200 U.I. complementarias de vitamina D al día.

Estudio de extensión

Este fue un estudio de extensión internacional, multicéntrico, randomizado, doble ciego de 3 años en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis las cuales completaron su participación en el estudio central HORIZON-PFT (2456 mujeres). Las pacientes que recibieron ácido zoledrónico en el estudio central fueron randomizadas en el modelo 1:1 para recibir ácido zoledrónico (Z6) o placebo (Z3P3) en el estudio de extensión. Las pacientes que recibieron placebo en el estudio central fueron asignadas a ácido zoledrónico (Z3P3) en el estudio de extensión para enmascarar la asignación de tratamiento en el estudio central mientras el estudio continuaba y de forma ciega. El objetivo primario del estudio de extensión fue evaluar el porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea (DMO) en el cuello femoral medido por absorciometría dual de rayos X (ADX) en el año 6 relativo al año 3 en el grupo de pacientes Z6 comparado con el grupo de pacientes de Z3P3. La incidencia de fracturas vertebrales morfométricas (una de las variables co-primarias de eficacia del estudio central) fue incluida como una de las variables secundarias de eficacia en el estudio de extensión.

Efecto sobre la fractura vertebral en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis

Aclasta® disminuyó significativamente la incidencia de una o más fracturas vertebrales nuevas a lo largo de tres años y ya desde la valoración realizada al cabo de un año (ver la Tabla 1).

Tabla 1 Resumen de la eficacia en fracturas vertebrales a los 12 meses, 24 meses y 36 meses

Resultado clínico	Aclasta® (%)	Placebo (%)	Reducción absoluta en la incidencia de fracturas % (IC)	Reducción relativa en la incidencia de fracturas % (IC)
Al menos una nueva fractura vertebral (0-1 años)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72) **
Al menos una nueva fractura vertebral (0-2 años)	2,2	7,7	5,5 (4,3; 6,6)	71 (61; 78) **
Al menos una nueva fractura vertebral (0-3 años)	3,9	12,8	8,9 (7,3; 10,5)	70 (62; 76) **

** p < 0,0001

Aclasta® disminuyó significativamente el riesgo de aparición, o el empeoramiento, de una o más nuevas fracturas vertebrales al cabo de 1 año (el 58%), 2 años (el 68%) y 3 años (el 67%) (todos los valores de p < 0,0001). Aclasta® disminuyó significativamente el riesgo de aparición de una nueva fractura vertebral moderada o grave al cabo de 1 año (el 60%), 2 años (el 71%) y 3 años (el 70%) (todos los valores de p < 0,0001).

Las reducciones de fracturas vertebrales a lo largo de tres años fueron constantes y significativamente superiores al placebo, y ello con independencia de la edad, la región geográfica, la raza, el índice de la masa corporal inicial, el número de fracturas vertebrales, la puntuación T de la DMO o el uso previo de bifosfonatos. De manera

V.f.

Novartis Argentina S.A.
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 115
Aporerado

específica en los pacientes de más de 75 años, los tratados con Aclasta® presentaron un 61% de reducción del riesgo de fracturas vertebrales en comparación con los pacientes que recibieron placebo (valor de $p < 0,0001$).

Estudio de extensión

Tres infusiones anuales adicionales de Aclasta® comparadas a placebo redujeron significativamente el riesgo de fracturas vertebrales morfométricas y nuevas/empeoramiento de fracturas vertebrales. Ver Tabla 2.

Por 3 años nuevas fracturas vertebrales morfométricas ocurrieron en 3.0% de las pacientes en el grupo Z6 comparado al 6,2% de las pacientes en el grupo Z3P3. Esto corresponde con una reducción de riesgo absoluto estadísticamente significativo de 3,2% y una reducción relativa del riesgo de 52% (95% IC: 10% a 74%, $p < 0,05$).

Nuevas fracturas vertebrales morfométricas o su empeoramiento ocurrieron en 3.0% de las pacientes en el grupo Z6 comparado al 7% de las pacientes en el grupo Z3P3. Esto corresponde con una reducción de riesgo absoluto estadísticamente significativo de 3,6% y una reducción relativa del riesgo de 51% (95% IC: 13% a 63%, $p < 0,05$).

Tabla 2 Comparación entre tratamientos de la porción de pacientes con fractura vertebral morfométrica al año 6 relativo al año 3.

Objetivo	Tratamiento	n/N(%)	Riesgo relativo (95% IC)	Cociente Odds (95IC)
Nueva fractura vertebral morfométrica	Z6	14/469(3.0)	0,48 (0.26, 0.90)	0,51 (0,26, 0,95)*
	Z3P3	30/486 (6.2)	-----	-----
Nueva/empeoramiento de fractura vertebral morfométrica	Z6	16/469 (3.4)	0,49 (0,27, 0,87)	0,52 (0,27, 0,94)*
	Z3P3	34/486 (7.0)	-----	-----


* $p < 0,05$

Efecto sobre la fractura de cadera en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis

Aclasta® demostró una reducción del 40% en el riesgo de fracturas de la cadera a lo largo de 3 años. El porcentaje de acontecimientos de fracturas de cadera fue del 1,45% en los pacientes tratados con Aclasta® en comparación con el 2,50% en los pacientes tratados con placebo. El efecto con el tiempo se muestra en la Figura 1.

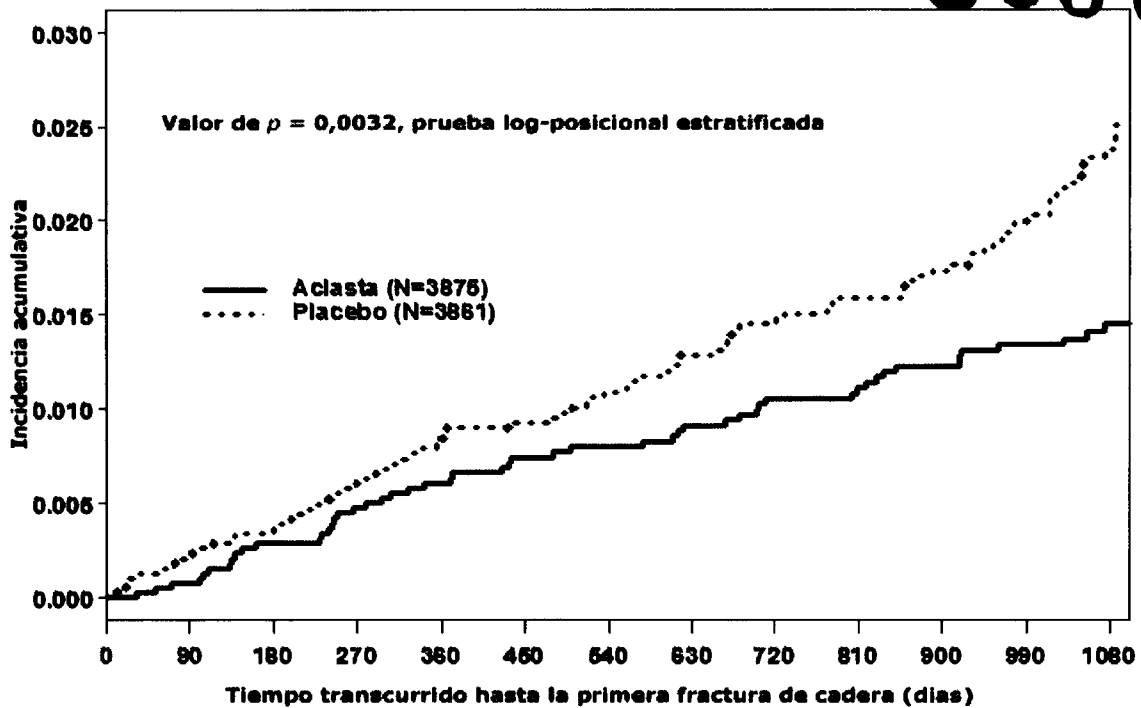
Figura 1 Incidencia acumulada de fracturas de cadera durante 3 años

V.f.


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apdo. 100

ORIGINAL

3960



En las mujeres que no recibieron un tratamiento simultáneo contra la osteoporosis, Aclasta® demostró una reducción del 40% (valor de $p = 0,0089$) en el riesgo de fracturas de cadera durante este período. En las mujeres a las que se les permitió recibir un tratamiento simultáneo contra la osteoporosis, Aclasta® demostró una reducción del 42% (valor de $p = 0,1707$) en el riesgo de fracturas de cadera durante este período.

Las reducciones de fracturas de cadera a lo largo de tres años fueron mayores que con el placebo, y ello con independencia de la edad, la región geográfica, la raza, el índice de la masa corporal inicial, el número inicial de fracturas vertebrales o la puntuación T de la DMO del cuello del fémur.

Efecto sobre todas las fracturas clínicas en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis

Aclasta® demostró su superioridad sobre el placebo al reducir la incidencia de todas las fracturas clínicas, vertebrales clínicas y no vertebrales. Se verificaron todas las fracturas clínicas desde los puntos de vista radiológico y clínico. La Tabla 3 ofrece un resumen de los resultados.

Tabla 3 Comparaciones entre tratamientos de la incidencia de las variables fundamentales de fracturas clínicas a lo largo de 3 años

Resultado clínico	Aclasta® (N = 3875) Porcentaje de acontecimientos (%)	Placebo (N = 3861) Porcentaje de acontecimientos (%)	Reducción absoluta del porcentaje de acontecimientos de fracturas (%)	Reducción del riesgo relativo en la incidencia de fracturas (%)
Cualquier fractura clínica (1)	8,4	12,9	4,5	33 **
Cualquier fractura vertebral clínica (2)	0,6	2,6	2,0	35 **

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gle. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

V.F.

111

Fractura no vertebral (1)	7,9	10,7	2,8	25 *
---------------------------	-----	------	-----	------

- * valor de $p < 0,001$, ** valor de $p < 0,0001$.

(1) Excluidas las fracturas de los dedos de manos y pies y las faciales.

(2) Incluye las fracturas clínicas de las vértebras dorsales y lumbares.

Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis

Estudio central

Aclasta® aumentó significativamente la DMO de la columna lumbar, de la cadera y de la parte distal del radio en comparación con el tratamiento con placebo en todos los tiempos estudiados (6, 12, 24 y 36 meses). El tratamiento con Aclasta® dio lugar a un aumento del 6,9% de la DMO en la columna lumbar, del 6,0% en toda la cadera, del 5,0% en el cuello del fémur y del 3,2% en la parte distal del radio a lo largo de 3 años, en comparación con el placebo.

Estudio de extensión

Comparado al tratamiento con ácido zoledrónico por 3 años seguido de 3 años de placebo (grupo de tratamiento Z3P3), el tratamiento con ácido zoledrónico por 6 años (grupo de tratamiento Z6) fue superior en incrementar el DMO del cuello femoral al año 6 comparado al año 3 (diferencia del 1,04% , IC:0,43-1,65%). Resultados similares fueron vistos para la DMO de la cadera total y la columna lumbar (Ver Tabla 4).

Tabla 4 Comparación entre tratamiento para el porcentaje de cambio de DMO en el cuello femoral, cadera total, y columna lumbar al año 6 relativo al año 3.

Ubicación	Tratamiento	N	LS media	LS diferencia media (95% IC)
Cuello femoral	Z6	451	0,24	1,04 (0,43,1,65)**
	Z3P3	470	-0,80	
Cadera total	Z6	451	-0,36	1,22 (0,75,1,70)**
	Z3P3	470	-1,58	
Columna lumbar	Z6	100	3,20	2,03 (0,76,3,29)*
	Z3P3	84	1,18	

*Valor de $p < 0,01$ ** $p < 0,001$

Histología ósea en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis

La histomorfometría dinámica ósea en 36 pacientes posmenopáusicas con osteoporosis, tratadas con dosis anuales de Aclasta® durante 3 años, mostró un hueso de calidad normal sin indicios de alteración del remodelado óseo ni defectos en la mineralización. El análisis mediante tomografía microcomputarizada demostró la conservación de la

República Argentina
Farm. Sergio Martínez
Gr. de Asesoría Regulatoria
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

V.f.

arquitectura del hueso trabecular en pacientes tratadas con Aclasta® en comparación con un placebo.

Marcadores del recambio óseo en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis

Estudio central

Se evaluaron la fosfatasa alcalina específica ósea (FAEO), el propéptido plasmático aminoterminal del colágeno de tipo I (P1NP) y los telopéptidos plasmáticos beta carboxiterminales (beta CTx) en subgrupos de entre 517 y 1246 pacientes a intervalos periódicos durante el estudio. El tratamiento con una dosis de 5 mg anuales de Aclasta® reduce los marcadores del recambio óseo hasta amplitudes premenopáusicas. Las dosis repetidas no conducen a reducciones adicionales de los marcadores del recambio óseo.

Estudio de extensión

Los tres marcadores óseos fueron evaluados en subgrupos de pacientes de Z6 y Z3P3 en un rango desde 35 a 90 pacientes para Beta-CTx, 82 a 115 pacientes para BSAP, y 806 a 1140 pacientes para PINP a intervalos periódicos durante el estudio. Los niveles de marcadores óseos permanecieron constantes en el grupo Z6 pero ligeramente rosa en el grupo Z3P3 aunque en ambos grupos, los niveles de marcadores óseos permanecieron por debajo de los niveles de pre-tratamiento los cuales fueron obtenidos en línea basal 6 años antes.

Efecto sobre la altura en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis

En el estudio de osteoporosis de 3 años se midió anualmente la altura en posición de pie por medio de un estadiómetro. En el grupo tratado con Aclasta® se observó menos pérdida de altura en comparación con el placebo (4,2 mm frente a 6,7 mm, respectivamente; valor de $p < 0,0001$).

Días de discapacidad en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis

En el estudio central, Aclasta® redujo de forma significativa los días de actividad limitada y los de reposo en cama debido a dolor de espalda y a fracturas en comparación con el placebo (todos los valores de $p < 0,01$).

Resultados de los estudios clínicos en la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera

La eficacia y la seguridad de Aclasta® en la prevención de fracturas clínicas en pacientes con fractura de cadera por traumatismo leve reciente quedaron demostradas en el estudio HORIZON-RFT, un estudio multinacional, controlado con placebo, con diseño de doble ciego y aleatorización, dependiente de los acontecimientos en el que participaron 2127 varones y mujeres de entre 50 y 95 años de edad, es decir, de 74,5 años de edad en promedio. Se evaluó la incidencia de fracturas clínicas, incluidas las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, en 2127 varones y mujeres con fractura de cadera por traumatismo leve reciente (producida en un plazo de 90 días); a quienes se mantuvo en observación y tratamiento durante un promedio de dos años. Se permitieron

los siguientes tratamientos simultáneos contra la osteoporosis: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia de reemplazo hormonal, tibolona, DHEA, ipriflavona, y testosterona, como sustituto hormonal en caso de hipogonadismo masculino, pero no se permitió el uso de otros bisfosfonatos ni de hormona paratiroidea.

Aclasta® se administró por infusión intravenosa una vez al año, como dosis única de 5 mg en 100 mL de solución, durante 15 minutos como mínimo hasta que al menos 211 pacientes del estudio presentaron fracturas clínicas confirmadas. Los niveles de vitamina D no fueron medidos rutinariamente al basal pero se administró una dosis de carga de dicha vitamina (50000 a 125000 UI vía oral o intramuscular) a la mayoría de los pacientes 2 semanas antes de la primera infusión. Todos los participantes recibieron suplementos diarios de entre 1000 y 1500 mg de calcio elemental y de entre 800 y 1200 UI de vitamina D. El principal criterio de eficacia fue la incidencia de fracturas clínicas a lo largo del estudio.

Efecto en todas las fracturas clínicas en la prevención de fracturas clínicas después de fractura de cadera

En el estudio HORIZON-RFT, el tratamiento con Aclasta® redujo significativamente la incidencia de cualquier fractura clínica en un 35%. Hubo asimismo una reducción del 46% del riesgo de fractura vertebral clínica y una reducción del 27% del riesgo de fractura no vertebral con Aclasta®. En el grupo de Aclasta® el riesgo de que ocurriese una fractura de cadera subsiguiente fue un 30% menor, aunque esta reducción careció de significancia estadística.

La tasa de mortalidad (todas las causas) fue del 10% (101 pacientes) en el grupo de tratamiento de Aclasta® comparado con el 13% (141 pacientes) del grupo tratado con placebo. Esto corresponde a una reducción del 28% en el riesgo de toda causa de muerte (p=0,01).

Tabla 5 Comparaciones entre tratamientos de la incidencia de las variables fundamentales de fracturas clínicas

Resultado clínico	Aclasta® (n=1064) porcentaje de acontecimientos (%)	Placebo (n=1063) porcentaje de acontecimientos (%)	Reducción absoluta del porcentaje de acontecimientos de fractura (%)	Reducción relativa del riesgo de incidencia de fracturas (%)
Cualquier fractura clínica (1)	8,6	13,9	5,3	35**
Fractura vertebral clínica (2)	1,7	3,8	2,1	46*
Fractura no vertebral (1)	7,6	10,7	3,1	27*
Fractura de cadera	2,0	3,5	1,5	30

*valor de p <0,05, **valor de p <0,005

(1) Excluidas las fracturas de los dedos de manos y pies y las faciales.

(2) Incluye las fracturas clínicas de las vértebras dorsales y lumbares

Efecto en la densidad mineral ósea (DMO) en la prevención de fracturas clínicas después de fractura de cadera

En el ensayo HORIZON-RFT, el tratamiento con Aclasta® redundó en un aumento significativo de la DMO en el cuello del fémur y la cadera en comparación con el placebo en todos los tiempos estudiados (12, 24 y 36 meses). El tratamiento con Aclasta® dio lugar a un aumento del 5,4% en la cadera completa y del 4,3% en el cuello del fémur a los 24 meses en comparación con el placebo. Los resultados fueron

V.F.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico - M.N. 11521

igualmente significativos en lo que concierne a las determinaciones de la DMO en el cuello del fémur.

Resultados de estudios clínicos en el tratamiento de la osteoporosis masculina (MO)

La eficacia y seguridad de Aclasta® en varones con osteoporosis u osteoporosis significativa secundaria a hipogonadismo se ha valorado en un estudio aleatorizado, multicéntrico, con doble ciego y controlado con tratamiento activo, realizado en 302 hombres de entre 25 y 86 años de edad (media de edad de 64 años). La duración del ensayo fue de dos años. Se distribuyó aleatoriamente a los pacientes para que recibieran Aclasta®, administrado en dosis única anual de 5 mg en 100 mL infundidos durante 15 minutos, con un total de dos dosis, o 70 mg de alendronato a la semana por vía oral durante dos años. Todos los participantes recibieron 1000 mg de calcio elemental más entre 800 y 1000 U.I. complementarias de vitamina D al día. La eficacia se daba por probada si no se observaba inferioridad respecto al alendronato en cuanto a cambio porcentual de la DMO de columna lumbar a los 24 meses desde el inicio.

Efecto en la densidad mineral ósea (DMO) en el tratamiento de MO

La infusión anual de Aclasta® no fue inferior a la administración semanal de alendronato en cuanto al cambio porcentual de la DMO de la columna lumbar a los 24 meses desde el inicio (Aclasta® 6,1% comparado con alendronato 6,2%). Los incrementos porcentuales en la DMO de la columna lumbar a los 12 meses también fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Resultados de estudios clínicos en el tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides

La eficacia y seguridad de Aclasta® en el tratamiento y prevención de osteoporosis inducida por glucocorticoides se ha valorado en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, estratificado y controlado con tratamiento activo, realizado en 833 hombres y mujeres de entre 18 y 85 años de edad (media de edad de 54,4 años) tratados con $\geq 7,5$ mg / día de prednisona (o equivalente) por vía oral. La subpoblación de prevención recibió glucocorticoides durante los 3 meses previos a la aleatorización, y la subpoblación de tratamiento recibió glucocorticoides durante más de tres meses antes de la aleatorización. La duración del estudio fue de un año. Se distribuyó aleatoriamente a los pacientes para que recibieran Aclasta®, administrado una vez en dosis única de 5 mg en 100 mL infundidos durante 15 minutos, o 5 mg de risedronato al día durante un año. Todos los participantes recibieron 1000 mg de calcio elemental más entre 400 y 1000 UI complementarias de vitamina D al día. El estudio se diseñó para demostrar la no inferioridad de la infusión única de Aclasta® respecto al risedronato en estas dos subpoblaciones. La eficacia se daba por probada si no se observaba inferioridad respecto al risedronato secuencialmente en cuanto a cambio porcentual de la DMO de columna lumbar a los 12 meses desde el inicio en las poblaciones de tratamiento y prevención, respectivamente.

Efecto en la densidad mineral ósea (DMO) en el tratamiento y prevención de osteoporosis inducida por glucocorticoides

A los 12 meses, los aumentos en la DMO fueron significativamente mayores en el grupo tratado con Aclasta®, comparado con risedronato, en todas las localizaciones ($p < 0,03$ en todas), que incluyeron la columna lumbar, el cuello del fémur, la cadera completa, el

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

V.-f.-

trocánter y la parte distal del radio. En la Tabla 5 aparece un resumen de los principales resultados.

Tabla 5 Efectos de Aclasta® y risedronato en la densidad mineral ósea de la columna lumbar, la cadera (total) y el cuello del fémur (población en análisis ITT modificado)

Población	Localización	Aclasta®	Risedronato	Diferencias de las medias de cuadrados mínimos
		n LS Media (EE)	n LS Media (EE)	(95 % IC) ¹
Tratamiento	Columna lumbar	249 4,06 (0,28)	245 2,71 (0,28)	1,36 (0,67, 2,05)**
	Cadera completa	247 1,65 (0,21)	239 0,45 (0,20)	1,21 (0,71, 1,79)**
	Cuello del fémur	247 1,45 (0,31)	239 0,39 (0,30)	1,06 (0,32, 1,79)*
Prevención	Columna lumbar	129 2,60 (0,45)	136 0,64 (0,46)	1,96 (1,04, 2,88)**
	Cadera completa	126 1,54 (0,36)	135 0,03 (0,36)	1,51 (0,78, 2,23)**
	Cuello del fémur	126 1,30 (0,45)	135 -0,03 (0,46)	1,33 (0,41, 2,25)*

* p < 0,01, ** p < 0,001

Histología ósea en el tratamiento y prevención de osteoporosis inducida por glucocorticoides

A los 12 meses se obtuvieron muestras de biopsia ósea de 23 pacientes tratados con una dosis anual de Aclasta® o diaria de risedronato por vía oral (12 en el grupo de tratamiento de Aclasta® y 11 en el grupo de tratamiento de risedronato). Todas las biopsias fueron adecuadas para la valoración histomorfométrica cualitativa. Las valoraciones cualitativas y cuantitativas mostraron arquitectura ósea normal, sin defectos en la mineralización.

Resultados de estudios clínicos en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica (PMO-P)

La eficacia y la seguridad de Aclasta® en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica ha sido evaluada en un ensayo clínico multicéntrico de 2 años, doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron 581 mujeres posmenopáusicas de 45 años o más, estratificadas en función del número de años transcurridos desde la menopausia. Estrato I: menos de 5 años desde la menopausia (n=224); Estrato II: 5 años o más desde la menopausia (n=357). Las pacientes de los Estratos I y II se distribuyeron al azar entre tres grupos de tratamiento: Aclasta® fue administrado en el momento de la aleatorización y a los 12 meses (n=77 en el Estrato I y n=121 en el Estrato II); Aclasta® en el momento de la aleatorización y un placebo a los 12 meses (n=70 en el Estrato I y n=111 en el Estrato II); placebo en el momento de la aleatorización y a los 12 meses (n=202). Aclasta® se administró en forma de una dosis única de 5 mg/100 mL por infusión de al menos 15 minutos. Todas las mujeres recibieron suplementos de 500 a 1200 mg de calcio elemental y de 400 a 800 UI de vitamina D al día. La variable principal de eficacia fue el porcentaje de cambio de la DMO después de 24 meses con respecto al valor inicial.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11321
Apoderado

Efecto en la densidad mineral ósea (DMO) en el tratamiento de PMO-P

Aclasta® aumentó significativamente la DMO de la columna lumbar después de 24 meses en comparación con el placebo. El tratamiento con Aclasta® administrado cada año produjo un aumento de la DMO del 6,9% en el Estrato I y del 6,2% en el Estrato II ($p < 0,0001$ en ambos casos). Por otra parte, el tratamiento con Aclasta® administrado en el momento de la aleatorización produjo un aumento de la DMO del 6,3% en el Estrato I y del 5,4% en el Estrato II ($p < 0,0001$ en ambos casos).

Aclasta® administrado cada año y en forma de una dosis única aumentó significativamente la DMO de la cadera total después de 24 meses en comparación con el placebo en los dos estratos ($p < 0,0001$ en todos los casos); el tratamiento anual produjo un aumento de la DMO del 4,8% en el Estrato I y del 4,1% en el Estrato II frente al placebo, mientras que el tratamiento con una dosis única produjo un aumento de la DMO del 4,7% en el Estrato I y del 3,2% en el Estrato II frente al placebo.

Marcadores de la remodelación ósea en el tratamiento de PMO-P

Los efectos de Aclasta® en el marcador β -CTx de la resorción ósea y en los marcadores FAEH (fosfatasa alcalina específica del hueso) y P1NP de la formación ósea se evaluaron periódicamente en 571 pacientes estratificadas en función del periodo transcurrido desde la menopausia. El tratamiento con Aclasta® produjo una reducción significativamente mayor de los marcadores de la remodelación ósea que el placebo, y el tratamiento con dos dosis anuales dio lugar a una reducción significativamente mayor que la dosis única de Aclasta®. Tanto las dos dosis anuales como la dosis única de Aclasta® se asociaron con reducciones de los marcadores de la remodelación ósea hasta valores premenopáusicos, pues se observaron durante un periodo de 24 meses reducciones de aproximadamente un 55% y un 44% de β -CTx, respectivamente, cuando habían transcurrido menos de 5 años desde la menopausia, y reducciones de aproximadamente un 59% y un 46% de β -CTx, respectivamente cuando habían transcurrido 5 años o más. Tanto las dos dosis anuales de Aclasta® como la dosis única se asociaron durante un periodo de 24 meses con reducciones de aproximadamente un 55% y un 40% de P1NP cuando habían transcurrido menos de 5 años, o 5 años o más desde la menopausia, respectivamente.

Enfermedad ósea de Paget (denominada osteítis deformante)

La enfermedad ósea de Paget es un trastorno esquelético crónico y focal que se caracteriza por un incremento importante y desordenado del remodelado óseo. La excesiva resorción ósea osteoclástica se sigue de la formación de un nuevo hueso osteoblástico irregular, que conduce a la sustitución de la arquitectura ósea normal por una estructura ósea desorganizada, incrementada y debilitada. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad ósea de Paget varían desde la ausencia de síntomas a una grave morbilidad debida a dolor y deformidad de los huesos, fracturas patológicas y complicaciones neurológicas y de otro tipo. La fosfatasa alcalina plasmática, que es el índice bioquímico de actividad de la enfermedad que se utiliza con mayor frecuencia, ofrece una medida objetiva de la gravedad de ésta, así como de la respuesta al tratamiento.

En dos estudios clínicos bien controlados, comparativos y aleatorizados de 6 meses, realizados en pacientes con enfermedad ósea de Paget, Aclasta® demostró una respuesta superior y más rápida en comparación con el risedronato. Además, los marcadores bioquímicos de la formación y resorción del hueso demostraron la normalización del

recambio óseo en más pacientes tratados con Aclasta® que entre los tratados con el risedronato (ver sección: "FARMACODINAMIA").

Resultados de estudios clínicos para el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget

Se procedió al estudio de Aclasta® en pacientes de ambos sexos de más de 30 años de edad con enfermedad ósea de Paget primaria entre leve y moderada (concentración media de la fosfatasa alcalina plasmática entre 2,6 y 3,0 veces por encima del límite superior de la amplitud normal de referencia específica para la edad al integrarse en el estudio) confirmada mediante pruebas radiológicas.

La eficacia de una infusión de 5 mg de ácido zoledrónico frente a dosis orales diarias de 30 mg de risedronato administradas durante dos meses fue demostrada en dos estudios clínicos comparativos adecuadamente controlados de seis meses de duración. Se definió la respuesta terapéutica de dos formas: ya sea como la normalización de la fosfatasa alcalina plasmática, o como la reducción de al menos el 75% de la concentración en exceso que ésta presentaba al iniciar el estudio al cabo de seis meses. Por exceso de la fosfatasa alcalina plasmática se entiende la diferencia entre la concentración medida y el punto medio del intervalo normal de concentración.

En ambos estudios clínicos, el ácido zoledrónico produjo una respuesta terapéutica superior y más rápida que el risedronato y normalizó el recambio óseo de un mayor número de pacientes, tal como evidenciaron los marcadores bioquímicos de la formación ósea (fosfatasa alcalina plasmática, propéptido aminoterminal plasmático del colágeno de tipo I [P1NP]) y de la resorción (CTx 1 plasmático [telopéptido carboxiterminal del colágeno de tipo I] y Alfa-CTx urinario).

En los datos combinados de ambos estudios clínicos, después de 2 meses, Aclasta® mostró una superior respuesta terapéutica del 90% (158/176) y un porcentaje de normalización de la FAP del 63% (111/176) en comparación con el 47% (81/171) y el 26% (45/171), respectivamente, del risedronato (todos los valores de $p < 0,001$). Al cabo de 6 meses Aclasta® mostró porcentajes de respuesta y normalización del 96% (169/176) y del 89% (156/176) en comparación con el 74% (127/171) y el 58% (99/171) con el risedronato (todos los valores de $p < 0,001$).

En los resultados reunidos, al cabo de 6 meses con Aclasta® y el risedronato se observaron disminuciones similares en las puntuaciones de la intensidad del dolor y de la interferencia del dolor con respecto al inicio.

En la Tabla 6 se presenta la respuesta terapéutica por subgrupos.

Tabla 6 Proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta terapéutica a los 6 meses, establecida por factores de la enfermedad

Subgrupo	Aclasta® n/N (Proporción)	Risedronato n/N (Proporción)	Valor de p para la diferencia de tratamiento
FAP inicial			
< 3 x LSN	87/90 (0,97)	74/99 (0,75)	< 0,0001
≥ 3 x LSN	82/86 (0,95)	53/72 (0,74)	< 0,0001
Último tratamiento de la enfermedad ósea de Paget			

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Subgrupo	Aclasta® n/N (Proporción)	Risedronato n/N (Proporción)	Valor de p para la diferencia de tratamiento
Bifosfonatos por vía oral *	53/55 (0,96)	33/60 (0,55)	< 0,0001
Bifosfonatos por vía intravenosa	22/25 (0,88)	21/26 (0,81)	0,4590
Clodronato	6/6 (1,00)	2/2 (1,00)	ND
Otros	8/8 (1,00)	6/7 (0,86)	0,2733
Ausencia de tratamiento anterior	80/82 (0,98)	65/76 (0,86)	0,0075

FAP = fosfatasa alcalina plasmática. LSN = límite superior de la normalidad. Una respuesta terapéutica se define como la normalización de la FAP o como una reducción igual o superior al 75% del exceso de FAP inicial. N = número de pacientes a quienes se les determinó la FAP al inicio y al menos otra vez con posterioridad; n = número de pacientes que habían alcanzado una respuesta terapéutica en el momento de la visita.

* Incluye tratamiento previo con risedronato.

Se estimó que los pacientes que respondieron al tratamiento al final del estudio básico de 6 meses eran elegibles para iniciar un período prolongado de seguimiento. De los 153 pacientes tratados con Aclasta® y 115 pacientes tratados con risedronato que iniciaron un período prolongado de observación, tras una duración media de seguimiento de 3,8 años a partir del momento de la dosis, la proporción de pacientes que finalizaron el período de observación prolongado debido a la necesidad de repetir el tratamiento (a criterio del clínico) fue mayor con el risedronato (48 pacientes, es decir, el 41,7%) que con el ácido zoledrónico (11 pacientes, es decir, el 7,2%). El tiempo medio transcurrido desde la dosis inicial hasta la finalización del período de observación prolongado debido a la necesidad de retratamiento de la osteítis deformante fue mayor con el ácido zoledrónico (7,7 años) que con el risedronato (5,1 años). 135 pacientes tratados con Aclasta® mantenían su respuesta terapéutica en comparación con 44 pacientes tratados con risedronato.

La tasa acumulada de mantenimiento de la respuesta terapéutica en el período prolongado de seguimiento se muestra en la Figura 2.

Seis pacientes que habían respondido al tratamiento 6 meses después de haber recibido tratamiento con Aclasta® y que posteriormente, durante el período de seguimiento prolongado, sufrieron una recidiva de la enfermedad volvieron a recibir Aclasta® unos 6,5 años después (mediana de valores) del tratamiento inicial. En cinco de los seis pacientes la cifra de FAS se encontraba dentro del intervalo normal de valores al mes 6, última observación considerada, (83,3%; IC del 95%: 35,9%; 99,6%).

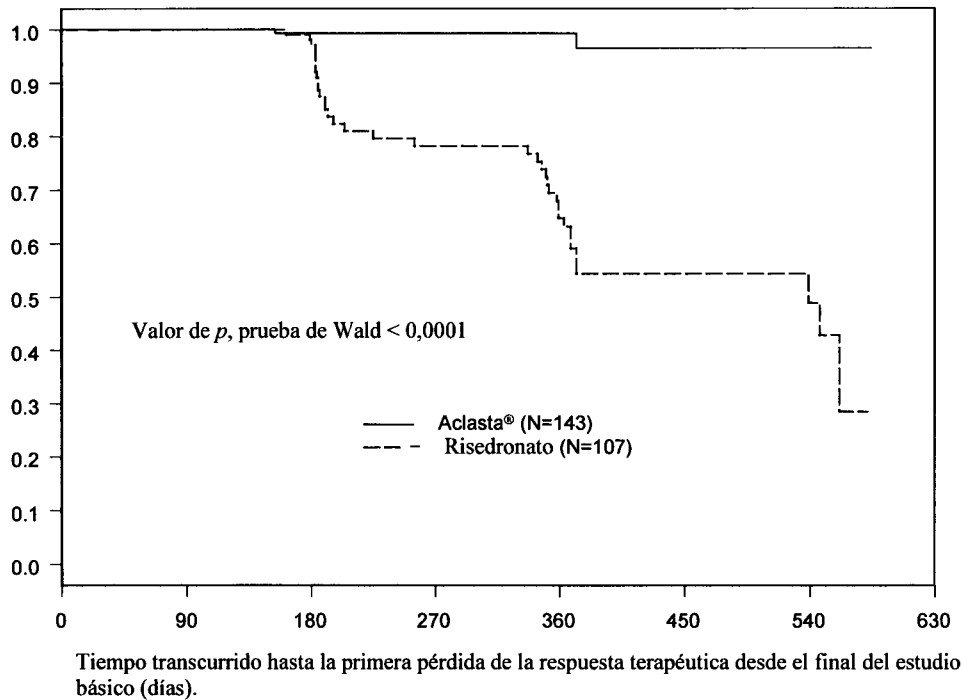
Figura 2 Tasa acumulada de mantenimiento de la respuesta terapéutica con el tiempo

V.F.


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 avanzado

ORIGINAL

3960



* Tiempo transcurrido hasta la pérdida de la respuesta terapéutica: la observación de una concentración de FAP que ya no cumple con los criterios de respuesta terapéutica (reducción inferior al 75% del exceso de FAP o una FAP por encima del límite superior de la amplitud normal).

En 7 pacientes con enfermedad ósea de Paget se llevó a cabo una evaluación histológica del hueso 6 meses después de tratarlos con 5 mg de ácido zoledrónico. Los resultados de la biopsia ósea pusieron en evidencia un hueso de características normales, sin indicio alguno de remodelado anómalo ni defectos de la mineralización. Dichos resultados concordaron con los indicios de normalización del recambio óseo provenientes de los marcadores bioquímicos.

Estudios de seguridad ósea

Se investigaron la relación dosis-respuesta y la duración del efecto de una inyección intravenosa única de ácido zoledrónico (0,8 - 500 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) en ratas adultas ovariectomizadas durante 8 meses después de la administración, lo cual corresponde aproximadamente 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 como la duración del efecto dependían de la dosis. Las dos dosis más elevadas, 100 y 500 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, aumentaron de forma significativa la densidad mineral ósea total, el volumen de hueso trabecular, el número de trabéculas y la densidad de conexiones en grado superior al de las ratas operadas que sirvieron de control. Las dosis inferiores produjeron un efecto menor y menos prolongado. Las pruebas mecánicas que se hicieron al final del estudio evidenciaron un aumento de la solidez del hueso dependiente de la dosis, en grado superior al de los controles 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, incluso a la dosis más elevada de 500 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. Esta dosis de las ratas es aproximadamente 3,4 veces superior a la dosis de 5 mg administrada a un paciente de 50 Kg. Idénticos resultados

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Mirtzian
Cte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico M.N. 11521
Apudorago

una mejora dependiente de la dosis, de la masa y de la solidez del hueso se obtuvieron al administrar inyecciones subcutáneas semanales de ácido zoledrónico a ratas ovariectomizadas (0,3 a 7,5 µg/Kg durante 52 semanas) y a hembras ovariectomizadas de mono (0,5 a 12,5 µg/Kg durante 69 semanas). En términos generales, los resultados proporcionan pruebas preclínicas de la eficacia y la seguridad ósea del ácido zoledrónico administrado en dosis con relevancia clínica.

Además, se realizaron dos estudios en ratas ovariectomizadas (tratamiento de 12 meses con 0,3; 1,5 y 7,5 µg/Kg) y en hembras ovariectomizadas de monos rhesus (tratamiento de 16 meses con 0,5; 2,5 y 12,5 µg/Kg) que recibieron inyecciones subcutáneas 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 el plasma como en la orina. Con frecuencia, la dosis intermedia resultaba eficaz; en cambio, la dosis menor tenía un efecto nulo o sólo ligero. El tratamiento fue bien tolerado y no se registraron acontecimientos clínicos adversos significativos en ninguna de las especies. En ambos experimentos, los análisis de la histomorfometría estática o dinámica de los huesos indicaron que el ácido zoledrónico evitaba, de forma dependiente de la dosis, los cambios inducidos por la ovariectomía, tanto en el hueso trabecular como en el haversiano. Más aún, no hubo indicios de anomalías en la médula ósea, ni signos de defectos de la mineralización, no hubo acumulación de osteoide ni tampoco se observó hueso trezado. Salvo por su gran poder antirresortivo, el efecto del ácido zoledrónico en el hueso fue cualitativamente similar al ya publicado de otros bifosfonatos. 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 (la dosis humana es de 5 mg).

Datos de toxicidad preclínica

Estudios de toxicidad

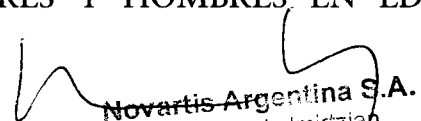
En los estudios de administración de bolos parenterales, el ácido zoledrónico se toleró bien tras su inyección por vía subcutánea (ratas) o intravenosa (perros) en dosis diarias de hasta 0,02 mg/Kg durante 4 semanas. La administración de 0,001 mg/Kg/día por vía subcutánea a ratas y de 0,005 mg/Kg/día por vía intravenosa cada 2-3 días a perros durante un máximo de 52 semanas fue también bien tolerada. El riñón fue identificado como el órgano blanco para la toxicidad en estudios parenterales con ácido zoledrónico. En los estudios con infusión intravenosa, se observó tolerabilidad renal en ratas con dosis de hasta 0,6 mg/Kg y en perros hasta 0,5 mg/Kg pero los intervalos de dosis fueron diferentes.

El hallazgo más frecuente en los estudios con dosis repetidas fue un aumento de la sustancia esponjosa primaria en las metafisis de los huesos largos de los animales en desarrollo con casi todas las dosis, lo cual es un reflejo de la actividad antirresorción del fármaco.

Toxicidad en la reproducción

Ver sección: "EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y HOMBRES EN EDAD FÉRTIL".

V.f.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apostado

ORIGINAL

3960

Mutagenicidad

El ácido zoledrónico no fue mutagénico en estudios mutagénicos in vitro e in vivo desarrollados.

Carcinogenicidad

En los estudios de carcinogenicidad oral en roedores, el ácido zoledrónico no reveló potencial carcinogénico.

POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

La incidencia de los síntomas que se observan durante los tres días siguientes a la administración de Aclasta® pueden reducirse administrando paracetamol o ibuprofeno poco después de la administración de Aclasta®.

Antes de administrar Aclasta®, el paciente debe estar adecuadamente hidratado. Esto es especialmente importante para los pacientes de edad avanzada y para los pacientes que reciben tratamiento con diuréticos (ver sección: "ADVERTENCIAS").

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

La dosis recomendada para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica es una infusión intravenosa única de 5 mg una vez al año.

Es importante que las mujeres con osteoporosis tomen suplementos de calcio y vitamina D si son insuficientes las cantidades procedentes de los alimentos (ver sección: "ADVERTENCIAS").

Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera

La dosis recomendada para la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera por traumatismo leve es una infusión intravenosa única de 5 mg de Aclasta® una vez al año.

Se recomienda, en pacientes con fractura de cadera por un traumatismo leve reciente, una dosis de carga de 50000 a 125000 UI de Vitamina D administrado oralmente o por vía intramuscular previo a la primera infusión de Aclasta® (ver sección: "Farmacocinética").

En los pacientes tratados para prevenir las fracturas clínicas tras una fractura de cadera por traumatismo leve se recomienda el aporte suplementario de calcio y de vitamina D (ver sección: "ADVERTENCIAS").

Tratamiento de la osteoporosis en varones

La dosis recomendada para el tratamiento de la osteoporosis en varones es una infusión intravenosa única de 5 mg de Aclasta® administrada una vez al año.

Es importante el aporte suplementario adecuado de calcio y vitamina D en los hombres con osteoporosis si son insuficientes las cantidades procedentes de los alimentos (ver "ADVERTENCIAS").

Tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides

Novartis Argentina S.A.
Farm. Servicio Imágenes
Gte. de...
Cr.

V.F.

La dosis recomendada para el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides es una infusión intravenosa única de 5 mg de Aclasta® administrada una vez al año.

Es importante el aporte suplementario adecuado de calcio y vitamina D en los pacientes con osteoporosis cuando el consumo de dichas sustancias con los alimentos sea insuficiente (ver "ADVERTENCIAS").

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica

La dosis de Aclasta® recomendada para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica es una infusión intravenosa única de 5 mg. Para determinar cuándo debe repetirse la administración del medicamento, debe efectuarse una evaluación anual del riesgo de fractura de la paciente y de su respuesta clínica al tratamiento.

Es importante que las pacientes tratadas para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica tomen suplementos de calcio y vitamina D si son insuficientes las cantidades procedentes de los alimentos (ver sección: "ADVERTENCIAS").

Tratamiento de la enfermedad de Paget

Para el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget, Aclasta® debe ser prescripto sólo por un médico con experiencia en el tratamiento de esta enfermedad. La dosis recomendada es una infusión intravenosa única de 5 mg de Aclasta®.

Repetición del tratamiento de la enfermedad de Paget: Después de un tratamiento inicial con Aclasta® en la enfermedad de Paget se observó un período de remisión prolongado de unos 7,7 años en promedio en los pacientes que respondían al tratamiento.

Como la enfermedad de Paget es una enfermedad que dura toda la vida, será probablemente necesario volver a tratarla en algún momento. La repetición del tratamiento de la enfermedad de Paget consiste en una infusión intravenosa adicional de 5 mg de Aclasta® tras dejar transcurrir por lo menos un año después del tratamiento inicial. La determinación periódica de las cifras séricas de fosfatasa alcalina del paciente, por ejemplo, cada 6 o 12 meses, así como la respuesta clínica al tratamiento permitirán determinar de forma individual cuál es el mejor momento para volver a tratar al paciente.

En ausencia de un agravamiento de los síntomas clínicos (es decir, de síntomas de dolor o de compresión de los huesos) o de una gammagrafía ósea indicativa de una recidiva de la osteítis deformante, no se debe administrar una segunda infusión intravenosa de Aclasta® antes de haber dejado transcurrir por lo menos 12 meses después del tratamiento inicial (ver sección: "ESTUDIOS CLÍNICOS").

En pacientes con enfermedad de Paget, se recomienda un consumo adecuado de Vitamina D en asociación con la administración de Aclasta®.

En estos pacientes también es muy recomendable administrar suplementos de calcio correspondientes a 500 mg de calcio elemental dos veces al día durante un mínimo de 10 días luego de la administración de Aclasta® (Ver: "ADVERTENCIAS").

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Novartis Argentina S.A.
Firm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

V.F.

El uso de Aclasta® en pacientes con una depuración de creatinina inferior a 35 mL/min está contraindicado (ver sección: “CONTRAINDICACIONES, “ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES”). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina igual o superior a 35 mL / min.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis (ver sección: “FARMACOCINÉTICA”).

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis, ya que la biodisponibilidad, la distribución y la eliminación son similares en los pacientes de edad avanzada y en los jóvenes.

Pacientes pediátricos

No se han estudiado los efectos de Aclasta® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la falta de información de seguridad y eficacia.

Duración del tratamiento

No se ha determinado la duración óptima de uso de Aclasta® para el tratamiento a largo plazo. Todos los pacientes tratados con Aclasta® se deben someter periódicamente a una evaluación para comprobar si la respuesta al tratamiento es óptima y evaluar la necesidad de continuación del tratamiento durante un período más largo en función de la respuesta al tratamiento, el riesgo de fracturas y las comorbilidades.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Aclasta® tras los tres primeros años en los pacientes con bajo riesgo de fracturas, mientras que en los pacientes que presentan alto riesgo de fracturas se debe considerar continuar el tratamiento periódico. Los pacientes que interrumpan el tratamiento deben someterse periódicamente a una reevaluación cada 2-3 años y reiniciar el tratamiento si fuera necesario.

Modo de administración

Aclasta® (5 mg en 100 mL solución lista para infusión) debe ser administrada en forma intravenosa en una línea de infusión que permita la rápida eliminación del aire, a tasa de infusión constante. El tiempo de infusión de Aclasta® no debe ser inferior a 15 minutos.

Aclasta® no se debe mezclar ni administrar por vía intravenosa junto con ningún otro fármaco y debe inyectarse por medio de una guía independiente de infusión con toma de aire y a una velocidad de infusión constante. La solución, si ha estado en el refrigerador, debe alcanzar la temperatura ambiente antes de ser administrada. La preparación de la infusión debe hacerse en condiciones asépticas.

La solución es para un solo uso, por lo que debe desecharse la parte no utilizada restante. La solución sólo deberá usarse si es límpida, exenta de partículas y no ha cambiado de coloración.

Incompatibilidades

Aclasta®, solución para infusión, no debe ponerse en contacto con ninguna otra solución que contenga calcio u otro catión divalente.

Aclasta® es compatible con los materiales típicos de guías de infusión como cloruro de polivinilo (PVC), poliuretano (PU) y polietileno (PE).

CONTRAINDICACIONES

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apo. 2000

- Hipocalcemia (ver sección: "ADVERTENCIAS").
- Insuficiencia renal grave con depuración de creatinina inferior a 35 mL/min. (ver sección: "ADVERTENCIAS")
- Embarazo y lactancia (ver sección: EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y HOMBRES EN EDAD FÉRTIL").
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes o a cualquier bifosfonato.

ADVERTENCIAS

General

La dosis de 5 mg de ácido zoledrónico debe ser administrada por lo menos por 15 minutos.

Aclasta® contiene el mismo principio activo de Zometa® (ácido zoledrónico), que se utiliza para indicaciones oncológicas, por lo que los pacientes tratados con Zometa® no deber recibir Aclasta®.

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

En pacientes que presenten hipocalcemia pre-existente, la misma debe ser tratada con una adecuada ingesta de calcio y vitamina D antes de iniciar el tratamiento con Aclasta® (ver sección: "CONTRAINDICACIONES"). Asimismo, también es necesario tratar previamente cualquier otro trastorno preexistente del metabolismo de los minerales (por ejemplo, disminución de la reserva paratiroidea, cirugía tiroidea, cirugía paratiroidea, mala absorción de calcio intestinal). Los médicos deben considerar el monitoreo clínico de estos pacientes.

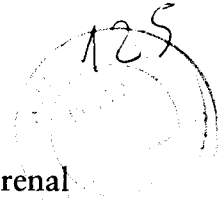
Deterioro renal

El uso de Aclasta® en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 35 mL/min.) está contraindicado debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal en esta población.

Se han observado casos de disfunción renal luego de la administración de Aclasta®, (ver sección: "REACCIONES ADVERSAS REPORTADAS ESPONTÁNEAMENTE LUEGO DE LA COMERCIALIZACIÓN") especialmente en pacientes con disfunción renal preexistente o factores de riesgo adicionales como la edad avanzada, la coadministración de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos (ver sección: "INTERACCIONES"), o deshidratación después de la administración de Aclasta®. Se ha observado disfunción renal después de una sola dosis. En pacientes con disfunción renal subyacente o con alguno de los factores de riesgo descriptos más arriba, raramente se ha notificado insuficiencia renal que requiera diálisis o con un desenlace fatal.

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

- Se deberá calcular la depuración de creatinina (p. ej. mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) antes de cada dosis de Aclasta®. El aumento transitorio en el



nivel de creatinina sérica puede ser mayor en pacientes con disfunción renal subyacente; debe considerarse la realización de controles provisorios de la creatinina sérica en pacientes de riesgo.

- Aclasta® debe ser utilizado con precaución cuando es usado concomitantemente con otros productos medicinales que tengan impacto en la función renal (ver sección: "INTERACCIONES").
- Los pacientes, especialmente los de edad avanzada y aquellos que reciben medicación diurética, deben ser hidratados apropiadamente antes de la administración de Aclasta®.
- La dosis única de Aclasta® no debe exceder los 5 mg y la duración de la infusión no debe ser menor a los 15 min (ver sección: "POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION").

Suplementos de calcio y de vitamina D

Tratamiento y prevención de la osteoporosis

Es importante el aporte adecuado de suplementos de calcio y de vitamina D en hombres y mujeres con osteoporosis o en mujeres tratadas para prevenir la osteoporosis postmenopáusicas si las cantidades que proceden de los alimentos son insuficientes.

Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera

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

Tratamiento de la enfermedad de Paget (osteítis deformante)

La enfermedad de Paget se caracteriza por una elevada remodelación ósea. Como el ácido zoledrónico ejerce un efecto rápido en la remodelación ósea, es posible que produzca una hipocalcemia transitoria, a veces sintomática, que suele alcanzar su máxima intensidad durante los diez días que siguen a la infusión de Aclasta® (ver sección: "REACCIONES ADVERSAS"). Se recomienda combinar la administración de Aclasta® con suplementos adecuados de vitamina D. Además, en la enfermedad de Paget se aconseja fuertemente administrar suplementos adecuados de calcio (al menos 500 mg de calcio elemental dos veces al día) durante un mínimo de 10 días tras la infusión de Aclasta®. El paciente debe recibir información sobre los síntomas de la hipocalcemia y los médicos deben considerar la supervisión clínica de los pacientes que presentan un riesgo.

Osteonecrosis de la mandíbula

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM): Se ha notificado la aparición de una osteonecrosis de la mandíbula de forma predominante en pacientes oncológicos, tratados con bifosfonatos, incluyendo el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticoesteroides. La mayor parte de los casos notificados se han asociado con intervenciones odontológicas tales como extracciones. Muchos tenían signos de infección local, incluyendo la osteomielitis. Antes de iniciar un tratamiento con bifosfonatos se debe considerar la realización de un examen dental, tomando las medidas preventivas odontológicas apropiadas, en los pacientes con factores de riesgo concomitantes (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, medicamentos anti-angiogénicos, corticoesteroides, higiene dental deficiente). Durante el

V.F.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzi
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

tratamiento con ácido zoledrónico, es prudente mantener una buena higiene bucal, someterse a exámenes odontológicos regulares y señalar inmediatamente cualquier síntoma bucal. Mientras que dure el tratamiento, y siempre que sea posible, estos pacientes deberán evitar cualquier intervención odontológica invasiva.

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

Otros tipos de osteonecrosis

También se han notificado casos de osteonecrosis de otros tipos (por ejemplo, de fémur, cadera, rodilla y húmero), aunque no se ha establecido una relación causal en la población tratada con Aclasta®.

Fracturas atípicas del fémur

Se han reportado fracturas atípicas subtrocantéreas y diafisarias de fémur en asociación con la terapia con bifosfonatos, principalmente en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por encima del ensanchamiento supracondíleo. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o inexistente, y algunos pacientes experimentan dolor en el muslo o la ingle semanas o meses antes de una fractura femoral completa.

Las fracturas son a menudo bilaterales, por lo tanto debería examinarse el fémur contralateral en pacientes tratados con bisfosfonatos que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha reportado mala cicatrización de estas fracturas. La interrupción del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con sospecha de fractura atípica de fémur debe ser considerada basada en una evaluación riesgo-beneficio individual. La causalidad no ha sido establecida, ya que estas fracturas también se producen en pacientes con osteoporosis que no han sido tratados con bifosfonatos.

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

PRECAUCIONES

Dolor músculoesquelético

Se han notificado casos infrecuentes de dolor óseo, articular o muscular grave, a veces incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos, incluido Aclasta®.

INTERACCIONES

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con el ácido zoledrónico. El ácido zoledrónico no es objeto de metabolismo sistémico y no afecta al

V.f.
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

sistema enzimático del citocromo P450 humano in vitro (ver sección "FARMACOCINÉTICA"). El ácido zoledrónico no se une altamente a las proteínas plasmáticas (entre un 23% y un 40%), por lo que es poco probable que dé lugar a interacciones debidas al desplazamiento de fármacos con un alto grado de unión a las proteínas. El ácido zoledrónico se elimina por la vía renal.

Fármacos que podrían afectar la función renal

Se recomienda precaución al asociar Aclasta® con fármacos que pueden tener un efecto importante en la función renal (p. ej., aminoglucósidos o diuréticos, que pueden dar lugar a deshidratación).

Fármacos eliminados principalmente por vía renal

En los pacientes con disfunción renal podría aumentar la exposición sistémica a los medicamentos coadministrados que se eliminan principalmente por vía renal.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y HOMBRES EN EDAD FÉRTIL.

Embarazo

Resumen de los riesgos

Aclasta® está contraindicado durante el embarazo (Ver "CONTRAINDICACIONES"). Estudios en ratas han demostrado efectos reproductivos toxicológicos. El riesgo potencial es desconocido en humanos.

Mujeres en edad fértil

Hay un riesgo teórico de daño fetal (por ejemplo, anomalías esqueléticas y otras) si una mujer se embaraza mientras recibe una terapia con bifosfonatos. El impacto de las variables como el tiempo entre la discontinuación de la terapia de bifosfonatos a la concepción, el bifosfonato utilizado en particular, y la vía de administración sobre el riesgo no han sido establecidas. (ver secciones: "CONTRAINDICACIONES" y "ESTUDIOS PRECLÍNICOS")

Datos

Datos en humanos

No hay información disponible sobre el uso del ácido zoledrónico en mujeres embarazadas.

Datos en animales

Se realizaron estudios de teratogenia en dos especies, administrándose en ambos casos el ácido zoledrónico por vía subcutánea. En ratas, se observó teratogenia en dosis superiores o iguales a 0,2 mg/kg/día (2,4 veces mayor que la exposición humana anticipada basada en la comparación del ABC), manifestada en forma de malformaciones externas, viscerales y esqueléticas. Se observó distocia con la dosis más baja que se utilizó en las ratas, es decir, con 0,01 mg/kg/día.

V.F.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apostado

En los conejos no se observaron ni efectos teratógenos ni efectos embriofetales, pero en cambio la toxicidad materna fue notable con la dosis de 0,1 mg/kg/día. Los efectos adversos maternos se asociaron y pudieron haber sido causados por hipocalcemia inducida por el medicamento.

Lactancia

Resumen de los riesgos

Aclasta® se encuentra contraindicado en mujeres que amamantan. (Ver "CONTRAINDICACIONES").

Mujeres y Hombres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas de evitar el embarazo durante el tratamiento con Aclasta®.

Infertilidad

Se observó que la fecundidad disminuye en las ratas que reciben dosis subcutáneas de 0,1 mg/kg/día de ácido zoledrónico. Se carece de datos en los seres humanos.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas presentadas en esta sección fueron obtenidas de diferentes estudios del programa clínico (ver sección: ESTUDIOS CLÍNICOS). Aclasta® fue estudiado en:

- la osteoporosis posmenopáusica en el estudio clínico central sobre fracturas, un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (HORIZON-PFT) en el que participaron 7736 mujeres y en su estudio de extensión que incluyó 2456 mujeres.
- En la enfermedad de Paget en dos estudios de seguridad y eficacia doble ciego aleatorizados en los que participaron 357 pacientes.
- La prevención de fracturas clínicas en pacientes con una fractura de cadera reciente causada por un traumatismo de baja intensidad, en un ensayo clínico multinacional, aleatorizado, con doble ciego y controlado con placebo (HORIZON-RFT) que valoró criterios clínicos en 2127 pacientes hombres y mujeres.
- En el tratamiento y la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, estratificado, controlado con droga activa que incluyó 833 hombres y mujeres.
- En hombres con osteoporosis u osteoporosis significativa secundaria a hipogonadismo en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con droga activa de 302 hombres.
- En un estudio de prevención de pérdida oséa en mujeres postmenopáusicas con osteopenia en un estudio de 2 años randomizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 581 mujeres postmenopáusicas.

V.F.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, osteoporosis masculina, prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera causada por un traumatismo de baja intensidad, prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y enfermedad ósea de Paget.

En estudios que dan soporte a las indicaciones para tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, osteoporosis masculina, prevención de fracturas clínicas después de una fractura de cadera causada por un traumatismo de baja intensidad, prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por el tratamiento con glucocorticoides y de la enfermedad ósea de Paget no se observaron diferencias significativas en la incidencia general de reacciones adversas graves en comparación con el placebo o comparador y la mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderadas. Se administró Aclasta® una vez al año en todos los mencionados estudios clínicos.

En concordancia con la administración intravenosa de los bisfosfonatos, se ha asociado a Aclasta® con los siguientes síntomas posteriores a la dosis (frecuencia derivada del estudio de tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica): fiebre (el 18,1%), mialgia (el 9,4%), síntomas pseudogripales (el 7,8%), artralgia (el 6,8%) y cefalea (el 6,5%), la mayoría de los cuales aparecieron durante los 3 días posteriores a la administración de Aclasta®. La mayoría de esos síntomas fueron de intensidad entre leve y moderada y se resolvieron en un plazo de 3 días posteriores a su aparición. La incidencia de éstos síntomas disminuyó marcadamente con las dosis sucesivas anuales de Aclasta®.

La incidencia de los síntomas posteriores a la dosis que se observan durante los 3 primeros días luego de la administración de Aclasta® se pueden reducir en aproximadamente un 50% con la administración de paracetamol o ibuprofeno poco después de la administración de Aclasta®.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

Las reacciones adversas que se registraron en los estudios clínicos (Tabla 6) se enumeran de acuerdo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Son reacciones adversas posiblemente asociadas con Aclasta® (según la evaluación del investigador) en los estudios combinados que respaldan las indicaciones: tratamiento de la osteoporosis masculina y en mujeres postmenopáusicas, prevención de fracturas clínicas después de una fractura de cadera causada por un traumatismo de baja intensidad, tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y de la enfermedad ósea de Paget. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Además, para clasificar cada reacción adversa en la correspondiente categoría de frecuencia se ha seguido la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) muy raras ($< 1/10000$), incluidas las notificaciones aisladas.

Tabla 6 Reacciones adversas posiblemente asociadas con el tratamiento con Aclasta® (según la evaluación del investigador) registradas en los estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes:	Gripe, nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Infrecuente:	Anemia


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codificador Técnico - M.N. 11521
 ...ido/

V.f.

130

396

ORIGINAL

Trastornos metabólicos y nutricionales

Infrecuentes: disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Infrecuente: Insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareos

Infrecuentes: Letargo*, parestesia, somnolencia, temblor, síncope

Trastornos oculares

Infrecuentes: Conjuntivitis, dolor ocular

Raros: Uveitis*, epiescleritis, iritis

Trastornos del oído y laberínticos

Infrecuente: Vértigo

Trastornos vasculares

Infrecuentes: Hipertensión, enrojecimiento

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Infrecuentes: Tos, disnea*

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea

Infrecuentes: Dispepsia*, dolor abdominal superior, dolor abdominal*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, constipación, sequedad bucal, esofagitis*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Infrecuente: Erupción, hiperhidrosis*, prurito, eritema

Trastornos musculoesqueléticos y tejido conectivo

Frecuentes: Mialgia*, artralgia*, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en extremidad.

Infrecuentes: Dolor de cuello, rigidez musculoesquelética*, tumefacción articular*, espasmos musculares, dolor torácico musculoesquelético*, dolor musculoesquelético, rigidez articular*, artritis, debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Infrecuentes: Aumento de la creatininemia, polaquiuria, proteinuria

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy frecuentes: Pirexia

Frecuentes: Síntomas pseudogripales, escalofríos, fatiga*, astenia, dolor*, malestar

Infrecuentes: Edema periférico, sed*, reacción de fase aguda*, dolor torácico no cardíaco

* Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en los estudios individuales son: *Muy frecuentes*: mialgia, artralgia, fatiga, dolor. *Comunes*: letargo, disnea, dispepsia, esofagitis, dolor abdominal, hiperhidrosis, rigidez musculoesquelética (muscular), tumefacción articular, dolor torácico de origen musculoesquelético, rigidez articular, disminución del apetito, sed, reacción de fase aguda *Infrecuente*: uveitis.

Tabla 7 Reacciones adversas adicionales que fueron informadas en los estudios individuales pero con una menor frecuencia en el grupo de Aclasta® en comparación con el grupo del placebo

Trastornos cardíacos

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11921
Apoderado

V.F.

131

Fibrilación auricular*, palpitaciones

Trastornos oculares

Hiperemia ocular

Trastornos gastrointestinales

Gastritis, odontalgia

Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración

Reacción en el sitio de la infusión

Pruebas complementarias

Elevación de la proteína C reactiva

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Hipocalcemia

Trastornos del sistema nervioso

Disgeusia

*véase más abajo la subsección correspondiente a la "fibrilación auricular" en "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas".

Prevención de la osteoporosis postmenopáusica

El perfil global de seguridad y tolerabilidad de Aclasta® en la prevención de la osteoporosis fue comparable al perfil de reacciones adversas notificado en el ensayo clínico sobre el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con Aclasta®, aunque las pacientes osteopénicas mostraron una mayor incidencia de síntomas en los 3 días siguientes a la infusión: dolor, fiebre, escalofríos, mialgia, náuseas, cefalea, cansancio, mareo y artralgia. La mayoría de estos síntomas fueron de intensidad leve a moderada y se resolvieron en un plazo de 3 días tras su aparición. La incidencia de tales síntomas disminuyó al administrar la siguiente dosis de Aclasta®.

La tabla 8 resume las reacciones adversas posiblemente asociadas con Aclasta® (según la evaluación de los investigadores) en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica, que se notificaron más de una vez y que no figuran en la tabla 6, o bien, que se notificaron con una mayor frecuencia en esta indicación, clasificadas en las siguientes categorías: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), infrecuentes (≥1/1000, <1/100).

Tabla8 Reacciones adversas posiblemente asociadas con Aclasta® (evaluación del investigador) en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica, que no figuran en la tabla 6 o que se notificaron con una mayor frecuencia en esta indicación

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuentes:	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
ApoDERado

V.F.

132

ORIGINAL 3960

Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Temblor, letargo
Infrecuentes:	Hipoestesia, disgeusia
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, iritis
Infrecuentes:	Vista borrosa
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas
Frecuentes:	Dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Sudores nocturnos.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Muy frecuentes:	Mialgia
Frecuentes:	Dolor musculoesquelético, espasmos musculares, dolor torácico musculoesquelético, dolor de mandíbula, dolor de cuello
Infrecuentes:	Dolor lumbar
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Muy frecuentes:	Dolor, escalofríos
Frecuentes:	Edema periférico, reacción relacionada con la infusión, dolor torácico no cardíaco

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción renal

El tratamiento con bifosfonatos intravenosos, incluyendo el ácido zoledrónico, se ha asociado con la aparición de disfunción renal, manifestada por un deterioro de la función renal (p.ej., un aumento de la creatinina plasmática) y, en raros casos, con una insuficiencia renal aguda. La disfunción renal se ha observado tras la administración de ácido zoledrónico, sobre todo en pacientes con una disfunción renal pre-existente o con factores de riesgo adicionales (p. ej., edad avanzada, pacientes oncológicos tratados con quimioterapia, coadministración de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos, deshidratación grave), la mayoría de los cuales recibieron una dosis de 4 mg cada 3 a 4 semanas, pero también se ha observado en pacientes tras una administración única. En el estudio clínico central HORIZON-PFT, la variación en la depuración de la creatinina (determinada anualmente antes de la administración) y la incidencia de insuficiencia y disfunción renal fueron comparables entre los grupos tratados con Aclasta® y los que recibieron placebo durante un período de 3 años. Se observó un aumento transitorio de la creatinina plasmática durante los 10 días que siguieron a la administración en el 1,8% de los pacientes tratados con Aclasta® frente a un 0,8% de los que recibieron el placebo. En el estudio clínico de extensión de HORIZON-PFT de 3 años de duración, 2,9% de los pacientes que continuaron recibiendo Aclasta® (es decir, 6 años de exposición total a Aclasta®) frente al 0,65% de los pacientes que discontinuaron el tratamiento (es decir, 3 años de exposición a Aclasta® en el estudio clínico central seguidos por 3 años de exposición al placebo en el estudio clínico de extensión) presentaron elevaciones transitorias de la creatinina plasmática. Sin embargo, la variación media de la creatinina

V.F.

Novartis Farma S.A.
 Farm. Sergio Imirtziar
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Aprobado

plasmática a través del tiempo fue inferior a 0,5 micromol/L para ambos grupos en tratamiento al final del estudio (es decir, +0,4 y -0,26 micromol/L para ambos tratamientos, respectivamente).

En los estudios clínicos realizados para justificar el uso de Aclasta® en las indicaciones de prevención de fracturas clínicas luego de una fractura de cadera en hombre y mujeres, tratamiento de la osteoporosis masculina, prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por el tratamiento con glucocorticoides, la variación de la depuración de la creatinina (determinada anualmente previo a la administración) y la incidencia de disfunción e insuficiencia renal fueron comparables entre ambos Aclasta® y placebo o entre ambos grupos de tratamiento.

En el estudio clínico sobre la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, la variación de la depuración de creatinina (medida anualmente antes de la administración y un mes después de la primera dosis) y la incidencia de disfunción e insuficiencia renal fueron comparables entre los grupos de Aclasta® y del placebo.

Hipocalcemia

En el estudio clínico central HORIZON-PFT, aproximadamente el 0,2% de los pacientes presentaron notables disminuciones de las concentraciones plasmáticas de calcio (inferiores a 1,87 mmol/L) tras la administración de Aclasta®. No se observaron casos de hipocalcemia sintomática.

En el estudio clínico de extensión HORIZON-PFT, 0,4% de los pacientes que recibieron placebo durante el estudio clínico central y Aclasta® durante el estudio de extensión han confirmado eventos de hipocalcemia. (ver sección: "ESTUDIOS CLÍNICOS") No hubo eventos de hipocalcemia confirmados en el otro grupo de tratamiento. Todos estos casos fueron asintomáticos, no se requirió tratamiento o intervenciones.

En el estudio clínico HORIZON-RFT y en los estudios sobre tratamiento de la osteoporosis masculina y de tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, ningún paciente presentó concentraciones plasmáticas de calcio inferiores a 1,87 mmol/L como durante el tratamiento. En el estudio clínico sobre la prevención de la osteoporosis postmenopáusica, una paciente presentó concentraciones plasmáticas de calcio inferiores a 1,87 mmol/L durante el tratamiento.

En los estudios clínicos sobre la enfermedad ósea de Paget se observó una hipocalcemia sintomática en aproximadamente el 1% de los pacientes, que se resolvió en todos los casos.

Reacciones locales

En el estudio clínico HORIZON-PFT, tras la administración de ácido zoledrónico se notificaron reacciones locales en el sitio de la infusión (un 0,7%), tales como enrojecimiento, hinchazón o dolor. En el estudio clínico HORIZON-RFT se observaron porcentajes equivalentes de reacciones locales en los grupos de Aclasta® y de placebo.

En el estudio sobre el tratamiento de osteoporosis masculina se observó un porcentaje de reacciones locales del 2,6% en el grupo del ácido zoledrónico y del 1,4% en el grupo de alendronato.

En el estudio sobre la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides no se notificaron reacciones locales. En el estudio sobre la prevención de la osteoporosis posmenopáusica se observó una incidencia de reacciones locales del 1,1% en el grupo de Aclasta® frente al 2,0% en el grupo placebo.

Argentina
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han notificado casos de osteonecrosis (principalmente de la mandíbula) de forma predominante en pacientes oncológicos tratados con bifosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico (infrecuente). Muchos de estos pacientes presentaban signos de infección local, incluso con osteomielitis, y la mayoría de los informes se referían a pacientes oncológicos sometidos a extracciones dentales u otro tipo de intervenciones quirúrgicas odontológicas. La osteonecrosis de la mandíbula (ONM) posee muchos factores de riesgo bien documentados, incluido el diagnóstico de cáncer, los tratamientos concomitantes (por ejemplo, la quimioterapia, fármacos antiangiogénicos, la radioterapia, los corticoesteroides) y comorbilidad (por ejemplo, anemia, coagulopatías, infección, enfermedad dental preexistente). A pesar de que la relación causal no se ha podido determinar, es prudente evitar la cirugía odontológica, ya que la recuperación del paciente podría prolongarse (ver sección: "ADVERTENCIAS").

En el estudio clínico central HORIZON-PFT, en el que participaron 7736 pacientes en intención de tratamiento (ITT), se ha informado la aparición de una ONM en un paciente tratado con Aclasta® y en un paciente tratado con placebo. Ambos casos se resolvieron.

En el estudio clínico de extensión HORIZON.PFT en el que la población por intención de tratamiento se componía de 2456 pacientes ITT, hubo dos casos confirmados de ONM, uno en el grupo de pacientes recibiendo Aclasta® durante el estudio central y durante el estudio de extensión (es decir, 6 años de exposición total a Aclasta®) y otro caso confirmado en el grupo de pacientes que recibieron placebo en el estudio central y Aclasta® en el estudio de extensión (es decir, 3 años de exposición total a Aclasta®). Ambos pacientes tuvieron antecedentes de higiene dental deficiente y ambos se recuperaron completamente.

En el estudio clínico HORIZON-RFT ni en los estudios sobre el tratamiento de la osteoporosis masculina, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y de prevención de osteoporosis postmenopáusicas no se notificaron casos de ONM.

Fibrilación Auricular

En el estudio de 3 años de duración del que participaron mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de osteoporosis (HORIZON PFT), la incidencia total de reacciones adversas de fibrilación auricular fue del 2,5% de las pacientes (96 de 3862) en el grupo de Aclasta® versus el 1,9% (75 de 3852) en el grupo placebo.

La tasa de reacciones adversas graves en forma de fibrilación auricular fue del 1,3% en el grupo de Aclasta® (51 de 3862) frente al 0,6% en el grupo del placebo (22 de 3852). Se desconoce cuál es el mecanismo que subyace tras este aumento de la incidencia de fibrilación auricular. El desbalance observado en este estudio no ha sido observado en otros estudios clínicos con ácido zoledrónico. En el estudio clínico de extensión HORIZON-PFT, la incidencia de reacciones adversas de fibrilación auricular fue 3,4% (21 de 613) en el grupo de pacientes que recibieron Aclasta® en el estudio central y en el estudio de extensión (es decir, 6 años de exposición total a Aclasta®) frente al 2,1% (13 de 616) en pacientes que recibieron Aclasta® en el estudio central (es decir, 3 años de exposición) y placebo en el estudio de extensión. La tasa de reacciones adversas graves de fibrilación auricular fue 2% (12 de 613) en pacientes que recibieron 6 años de Aclasta® en comparación con 1,1% (7 de 616) en pacientes que recibieron 3 años de

V.f.

1035

ORIGINAL

Aclasta® luego 3 años de placebo. Estos desbalances no fueron estadísticamente significativos.

3960

Reacciones adversas reportadas espontáneamente tras la comercialización

Las siguientes reacciones adversas proceden de notificaciones espontáneas e informes publicados en la literatura médica desde la comercialización del producto. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia la cual es por ello categorizada como desconocida. Las reacciones adversas son listadas por clase de órgano, aparato o sistema según MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 9-Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de notificaciones espontáneas y de casos publicados

Trastornos oculares Escleritis, paroftalmia
Trastornos del sistema inmunitario Reacciones de hipersensibilidad, entre ellas reacción anafiláctica, shock anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, urticaria
Trastornos del metabolismo y la nutrición Deshidratación debida a los síntomas posteriores a la administración, tales como fiebre, vómitos y diarrea; hipotensión arterial en pacientes con factores de riesgo subyacentes, hipofosfatemia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Osteonecrosis de la mandíbula (ver sección: "ADVERTENCIAS")
Trastornos renales y urinarios Disfunción renal que requirió diálisis o tuvo un desenlace mortal*, insuficiencia renal (véase sección: "ADVERTENCIAS")
* especialmente en pacientes con afectación renal preexistente u otros factores de riesgo, tales como la edad avanzada, la coadministración de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos o la deshidratación durante el período posterior a la infusión.

SOBREDOSIFICACION

La experiencia clínica con sobredosis aguda de la solución de ácido zoledrónico (Aclasta®) para infusión, es limitada. Los pacientes que recibieron dosis superiores a las recomendadas deberán ser monitoreados cuidadosamente. En el caso de sobredosis que lleva a hipocalcemia clínicamente significativa, deberán ser corregidas mediante la administración de un suplemento oral de calcio y/o con una infusión intravenosa de gluconato de calcio.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

V.f.

136
ORIGINAL

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

3960

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C.

Una vez abierto el frasco ampolla, la solución es químicamente y físicamente estable por lo menos durante 24 horas entre 2 y 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones de almacenamiento y tiempos de conservación del producto antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no debe pasar más de 24 horas a una temperatura entre 2 a 8°C.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 52.728

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Fresenius Kabi Austria GmbH-Graz, Austria.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

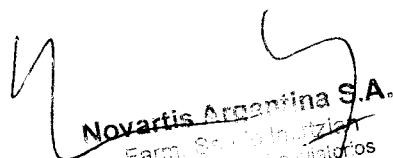
Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

CDS: 04/11/2016, corregido el 29/11/2016.

Tracking number: 2016-PSB/GLC-0826-s

®Marca registrada

V.F.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Stein, Suiza
Gte. de Atend. al Consumidor
Codirector Técnico: Dr. Lucio Jeroncic
Apoderado