



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 4858

BUENOS AIRES, 16 AGO 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001768-12-7 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 autorización para importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN para la especialidad medicinal denominada: ZOMETA / ÁCIDO ZOLEDRÓNICO, inscrita en el REM con el Certificado Nº 49.554.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, Importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4to, 14 y concordantes del Decreto Nº 150/92.

Que la nueva forma farmacéutica de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de UNION EUROPEA, como

MA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MARCELO BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 4858

país de origen y es elaborada en SUIZA observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado, para especialidades medicinales Importadas de un país del Anexo I, serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 151 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones conferidas por el Decreto N° 1490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma

MAA.  
2



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 4858

farmacéutica SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN para la especialidad medicinal denominada ZOMETA / ÁCIDO ZOLEDRÓNICO, inscrita en el REM con el Certificado N° 49.554, autorizada por Disposición ANMAT N° 1633/01.

ARTICULO 2.- Aceptase los datos característicos para la nueva forma farmacéutica SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.554 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

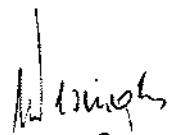
ARTICULO 5º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

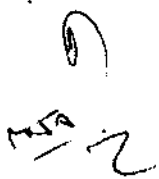
Expediente N° 1-0047-0000-001768-12-7

DISPOSICION N°

4858

m.b.

  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.





"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

#### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4858**, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.554 la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. para la especialidad medicinal denominada ZOMETA / ÁCIDO ZOLEDRÓNICO, otorgada según Disposición N° 1633/01, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-009449-00-1.

Nombre Comercial / Genérico: ZOMETA / ÁCIDO ZOLEDRÓNICO.-

Forma Farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN.-

Clasificación ATC: M05AB.-

Vías de Administración: INTRAVENOSA.-

Indicaciones: Tratamiento de metástasis osteolíticas, osteoblásticas y mixtas sólidas y lesiones osteolíticas de mieloma múltiple, conjuntamente con el tratamiento estándar antineoplásico. En el caso de neoplasia de próstata, el paciente tiene que haber progresado con al menos una línea de hormonoterapia. Tratamiento de la hipercalcemia inducida por neoplasias (HIT) definido como calcio sérico corregido por albúmina (cCa) > 12,0 mg/ dL [3,0 mmol/L].-

Concentración: ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

HSA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Genérico: 4 mg / 100 ml de ÁCIDO ZOLEDRÓNICO.

Excipientes: Manitol 5100 mg, Citrato de sodio 24 mg, Agua para inyectables c.s.p. 100 ml.-

Origen del Producto: sintético.

Envase/s Primario/s: Vial de plástico transparente incoloro con tapón de goma y tapa de aluminio.-

Presentación: 1 Vial o multienvase conteniendo 4 o 5 envases cada uno conteniendo un frasco.-

Contenido por Unidad de Venta: 1 Vial o multienvase conteniendo 4 o 5 envases cada uno conteniendo un frasco.-

Período de vida Útil: 36 meses.-

Forma de Conservación: El vial no requiere condiciones especiales de conservación. Una vez abierto debe ser utilizado inmediatamente. Si no es así, la solución diluida debe ser almacenada de 2 - 8° C. El tiempo total entre la dilución, el almacenamiento en heladera y el final de la administración no debe exceder 24 hs.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA.-

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: SUIZA.-

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: Novartis Pharma Stein AG.-

S

10/11/12  
2



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Domicilio del establecimiento elaborador: Schaffhausserstrasse 4332,  
Stein, SUIZA.-

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad:  
NOVARTIS ARGENTINA S.A.-

Domicilio del laboratorio de control de calidad: Fray Justo Sarmiento N°  
2350 – OLIVOS – PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Proyecto de Rótulos de fojas 57 a 59 y Prospectos a fojas 60 a 119; a  
desglosar de fojas 57, 60 a 79 respectivamente, los que forman parte  
de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de  
Autorización N° 49.554.-

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones de la  
firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de  
Autorización N° 49.554, en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....  
días, del mes..... **16 AGO 2012**

Expediente N° 1-0047-0000-001768-12-7

DISPOSICION N°:

mb

**4858**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

17

MBA



**ZOMETA®**  
**ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg / 100 mL**

Solución para infusión

Venta bajo receta

INDUSTRIA SUIZA

**FORMULA**

Cada frasco-ampolla de 100 mL contiene:

Ácido zoledrónico anhidro (equivalente a 4,264 mg de ácido zoledrónico monohidratado)...4 mg.

Excipientes: Manitol 5100.0 mg, citrato de sodio 24.0 mg y agua para inyectables... c.s.p 100 mL

Posología: según prescripción médica

El producto cerrado no requiere precauciones de almacenamiento especiales.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.554

Envase conteniendo 1 vial.

Lote Nro.

Fecha de Vencimiento

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS**

Elaborado en:

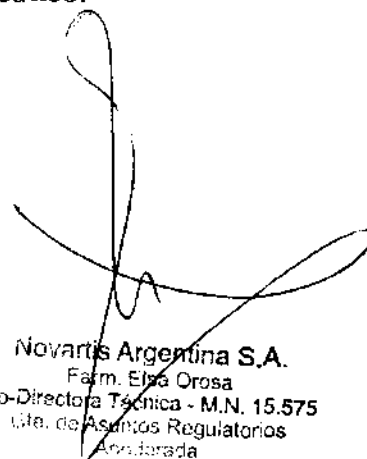
Novartis Pharma Stein AG. Stein, Suiza.

**NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

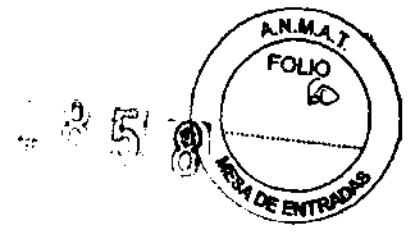
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

® Marca registrada.



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elba Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Uta. de Asuntos Regulatorios  
Autorizada

167



**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO**

Novartis

**ZOMETA®**

**ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg / 100 mL**

Solución para infusión

Venta bajo receta

Industria Suiza

**FORMULA**

Cada vial de 100 mL contiene:

Acido zoledrónico anhidro (equivalente a 4,264 mg de ácido zoledrónico monohidratado).....4 mg.

Excipientes: Manitol 5100.0 mg, Citrato de sodio 24.0 mg y agua para inyectables ..... c.s.p 100 mL

**ACCION TERAPEUTICA**

Inhibidor de la resorción osteoclástica. Clasificación ATC: M05 BA 08.

**INDICACIONES**

**Adultos**

- Tratamiento de metástasis osteolíticas, osteoblásticas y mixtas de neoplasias sólidas y lesiones osteolíticas de mieloma múltiple, conjuntamente con el tratamiento estándar antineoplásico. En el caso de neoplasia de próstata, el paciente tiene que haber progresado con al menos una línea de hormonoterapia.
- Tratamiento de la hipercalcemia inducida por neoplasias (HIT) definido como calcio sérico corregido por albúmina (cCa) > 12,0 mg/dL [3,0 mmol/L].

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES**

**Mecanismo de Acción (MOA)**

**Hipercalcemia en neoplasias y metástasis óseas de tumores sólidos**

El ácido zoledrónico pertenece a una nueva clase de bifosfonatos muy potentes y actúa primariamente en el hueso. Es uno de los inhibidores más potentes de la resorción osteoclástica conocido hasta la fecha.

La acción ósea selectiva de los bifosfonatos se basa en su alta afinidad por el hueso mineralizado, pero el mecanismo molecular preciso que da lugar a la inhibición de la actividad osteoclástica aún no se conoce. En estudios de larga duración en animales, el ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea sin afectar en forma adversa la formación, la mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso.

Además de ser un inhibidor muy potente de la resorción ósea, el ácido zoledrónico también posee varias propiedades antineoplásicas que podrían contribuir a su eficacia global en el tratamiento de las metástasis óseas. En ensayos preclínicos se han demostrado las siguientes propiedades:

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

M07

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Elsa Orosa  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Dto. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada



- *In vitro*: Inhibición de la proliferación osteoblástica, actividad citostática directa y pro-apoptótica sobre las células neoplásicas, efecto citostático sinérgico con otros fármacos antineoplásicos, actividad antiadhesiva / anti-invasiva.

### Ensayos clínicos

Resultados de ensayos clínicos en la prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias avanzadas que involucran al hueso

ZOMETA® fue comparado en un estudio clínico con placebo en la prevención de eventos esqueléticos relacionados (EERs) en pacientes con neoplasia de próstata, 214 hombres recibieron 4 mg de ZOMETA® y 208 recibieron placebo. Después de los 15 meses iniciales de tratamiento, 186 pacientes continuaron por un adicional de 9 meses, siendo la duración total del tratamiento doble ciego de 24 meses. ZOMETA® 4mg demostró tener una ventaja significativa frente al placebo en la proporción de pacientes que tuvieron al menos un EER (38% para ZOMETA® 4 mg frente al 49% para placebo,  $p = 0,028$ ) retrasando la mediana de tiempo hasta el primer EER (448 días para ZOMETA® 4mg vs. 321 días para el placebo,  $p=0,009$ ) y redujo la incidencia anual de evento por paciente-tasa de morbilidad esquelética (0,77 para ZOMETA® 4mg vs 1,47 para placebo,  $p=0,005$ ). El análisis de evento múltiple mostró una reducción del riesgo del 36% en desarrollar eventos esqueléticos relacionados en el grupo ZOMETA® comparado con placebo ( $p=0,002$ ). El dolor fue medido basal y periódicamente a lo largo del estudio. Los pacientes que recibieron ZOMETA® presentaron menor incremento del dolor que aquéllos que estaban recibiendo placebo y las diferencias alcanzaron significancia a los meses 3, 9, 21 y 24. Menos pacientes con ZOMETA® padecieron fracturas patológicas. Los efectos del tratamiento fueron menos pronunciados en pacientes con lesiones blásticas. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados de eficacia (pacientes con neoplasia de próstata que recibían tratamiento hormonal)

	Algún EER (+HIT)		Fracturas*		Radioterapia ósea	
	Zometa® 4 mg	Placebo	Zometa® 4 mg	Placebo	Zometa® 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporción de pacientes con EERs (%)	38	49	17	25	26	33
Valor p	0,028		0,052		0,119	
Mediana de tiempo hasta el EER (días)	488	321	NA	NA	NA	640
Valor p	0,009				0,055	
Tasa de morbilidad esquelética	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valor p	0,005		0,023		0,060	
Reducción de riesgo de padecer eventos múltiples** (%)	36	-	N Ap	N Ap	N Ap	N Ap
	0,002		N Ap		N Ap	

\* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales

\*\* Considera todos los eventos esqueléticos, el número total, como así también el tiempo a cada evento durante el estudio

NA = No alcanzado

N Ap = No aplicable

4858



En un segundo estudio, ZOMETA® redujo el número de EERs y prolongó la mediana del tiempo hasta la aparición de un EER en más de dos meses, en la población de pacientes que tenían otras neoplasias sólidas que involucraban al hueso, cuya mediana de supervivencia fue de sólo seis meses (134 pacientes con neoplasia de pulmón a células no pequeñas [NSCLC] y 123 pacientes con otras neoplasias sólidas tratadas con ZOMETA® comparados con 130 pacientes con NSCLC y 120 pacientes con otras neoplasias sólidas tratadas con placebo). Después de los 9 meses iniciales de tratamiento, 101 pacientes ingresaron en los 12 meses de extensión del estudio y 26 completaron los 21 meses de estudio. ZOMETA® 4 mg redujo la proporción de pacientes con EERs (39% para ZOMETA® 4mg comparado con 48% para placebo,  $p=0,039$ ), retrasó la mediana de tiempo al primer EER (236 días para ZOMETA® 4mg comparado con 155 días para placebo,  $p=0,009$ ) y redujo la incidencia anual de eventos por pacientes - tasa de morbilidad esquelética (1,74 para ZOMETA® 4mg comparado con 2,71 para placebo,  $p=0,012$ ). El análisis de eventos múltiples mostró una reducción de riesgo en desarrollar eventos esqueléticos relacionados del 30,7% en el grupo ZOMETA® comparado con placebo ( $p=0,003$ ). El efecto de tratamiento en pacientes con neoplasia de pulmón a células no pequeñas parece ser menor que en los pacientes con otras neoplasias sólidas. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados de eficacia (pacientes con neoplasias sólidas distintas a mama o próstata)

	Algún EER (+HII)		Fracturas*		Radioterapia ósea	
	Zometa® 4 mg	Placebo	Zometa® 4 mg	Placebo	Zometa® 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proporción de pacientes con EER (%)	39	48	16	22	29	34
Valor p	0,039		0,064		0,173	
Mediana de tiempo hasta el EER (días)	236	155	NA	NA	424	307
Valor p	0,009		0,020		0,079	
Tasa de morbilidad esquelética	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valor p	0,012		0,066		0,099	
Reducción de riesgo de padecer eventos múltiples** (%)	30,7	-	N Ap	N Ap	N Ap	N Ap
Valor p	0,003		N Ap		N Ap	

\* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales

\*\* Considera todos los eventos esqueléticos, el número total, como así también el tiempo a cada evento durante el estudio

NA = No alcanzado

N Ap = No aplicable

En un tercer estudio de Fase III, aleatorizado, doble ciego se comparó ZOMETA® con pamidronato 90 mg. Se trataron 1122 pacientes con mieloma múltiple o neoplasia de mama con al menos una lesión ósea (564 con ZOMETA® 4 mg y 558 con pamidronato 90 mg cada 3 a 4 semanas). Ocho pacientes fueron excluidos del análisis de eficacia por no cumplir con las normas de buena práctica clínica. Ingresaron 606 pacientes en la fase de extensión doble ciego de 12 meses. La duración del tratamiento total fue de hasta 24 meses. Los resultados demostraron que ZOMETA® 4mg tuvo una eficacia comparable con una infusión intravenosa de 90 mg de pamidronato en la prevención de eventos esqueléticos relacionados. Los análisis de

MSA

eventos múltiples revelaron una reducción significativa del riesgo del 16% ( $p=0,030$ ) pacientes tratados con ZOMETA® 4 mg. En la tabla 3 se presentan los resultados de eficacia.

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

	Algún EER (+HIT)		Fracturas*		Radioterapia ósea	
	Zometa® 4 mg	Pam 90 mg	Zometa® 4 mg	Pam 90 mg	Zometa® 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proporción de pacientes con EER (%)	48	52	37	39	19	24
Valor p	0,198		0,653		0,037	
Mediana de tiempo hasta el EER (días)	376	356	NA	714	NA	NA
Valor p	0,151		0,672		0,026	
Tasa de morbilidad esquelética	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valor p	0,084		0,614		0,015	
Reducción de riesgo de padecer eventos múltiples** (%)	16	-	N Ap	N Ap	N Ap	N Ap
Valor p	0,030		N Ap		N Ap	

\* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales

\*\* Considera todos los eventos esqueléticos, el número total, como así también el tiempo a cada evento durante el estudio

NA = No alcanzado

NAp = No aplicable

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con metástasis óseas o lesiones osteolíticas, el perfil de seguridad global entre todos los grupos tratados (ácido zoledrónico 4 mg, pamidronato 90 mg y placebo) fue similar en tipo y severidad de las reacciones adversas.

ZOMETA® también fue objeto de un ensayo con un diseño comparativo con placebo, con doble ciego y randomizado, en 228 pacientes con metástasis óseas documentadas provocadas por cáncer de mama. El propósito fue evaluar su efecto en la razón de incidencias de eventos relacionados con el esqueleto (EER), que se calculó como el número total de EER (excluyendo la hipercalcemia y realizando el ajuste por fracturas anteriores), dividido por el periodo total de exposición al riesgo. Las pacientes fueron distribuidas equitativamente entre los grupos para recibir 4 mg de ZOMETA® o el placebo cada cuatro semanas durante un año.

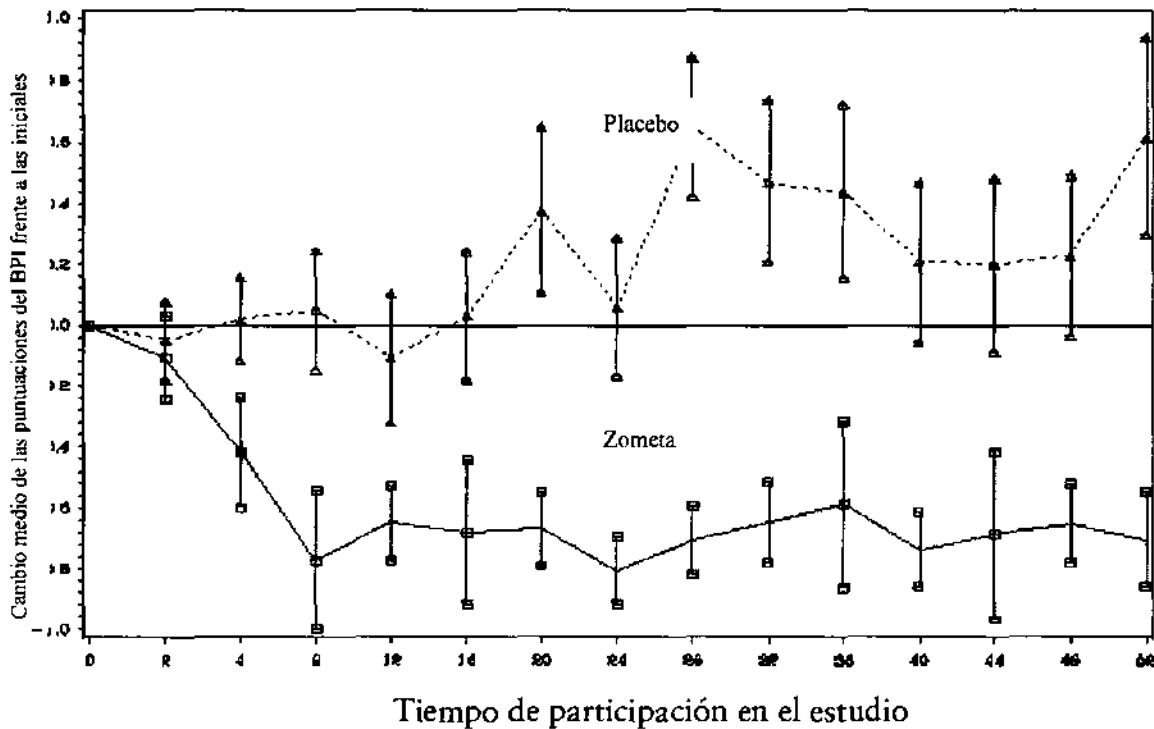
Después de un año, la razón de incidencias de EER fue de 0,61, lo que indica que el tratamiento con ZOMETA® redujo un 39% la frecuencia de EER frente al placebo ( $p=0,027$ ). La proporción de pacientes que presentaron por lo menos un EER (excluyendo la hipercalcemia) fue del 29,8% en el grupo tratado con ZOMETA®, frente al 49,6 % en el grupo del placebo ( $p=0,003$ ). La mediana del tiempo hasta el inicio del primer EER no se había alcanzado para el final del estudio en el grupo tratado con ZOMETA® y fue significativamente mayor que con el placebo ( $p=0,007$ ). Según el análisis de eventos múltiples, ZOMETA® redujo un 41% el riesgo de ERE frente al placebo (razón de riesgos de 0,59,  $p=0,019$ ).

En el grupo tratado con ZOMETA® disminuyeron las puntuaciones medidas con el Inventario Abreviado del Dolor (IAD) a partir de las 4 semanas y en cada intervalo analítico posterior del estudio, mientras que en el grupo del placebo no se modificaron o aumentaron con respecto a

las puntuaciones iniciales (Figura 1). ZOMETA® impidió que empeoraran las puntuaciones de consumo de analgésicos más que el placebo. Por otra parte, el 71,8% de los pacientes tratados con ZOMETA® (frente al 63,1% con el placebo) mostraron una mejora o ningún cambio en la escala de desempeño del ECOG aplicada en la última observación.

Figura 1:

Cambio medio de las puntuaciones medidas con el Inventario Abreviado del Dolor (IAD) respecto a las iniciales, por grupo tratado y según el tiempo de participación en el estudio.



**Resultados de ensayos clínicos en el tratamiento de hipercalcemia inducida por neoplasias**

Los ensayos clínicos en hipercalcemia inducida por neoplasias demostraron que el ácido zoledrónico se caracteriza por disminuir el calcio sérico y la excreción urinaria de calcio.

Para evaluar los efectos de ZOMETA® frente a pamidronato 90 mg, se combinaron en un análisis preplanificado los resultados de dos ensayos multicéntricos pivotaes realizados en pacientes con hipercalcemia inducida por neoplasias. Los resultados demostraron que ZOMETA® 4 mg y 8 mg eran estadísticamente superiores a pamidronato 90 mg en cuanto a la proporción de pacientes con respuesta completa al día 7 y día 10. Hubo una normalización más rápida de las concentraciones corregidas de calcio sérico en el día 4 para ZOMETA® 8 mg y en el día 7 para ZOMETA® 4 mg y 8 mg.

Se observaron las siguientes tasas de respuesta:

MSA

Argentina S.A.  
Elsa Orsola  
Técnica - M.N. 15.575  
Asuntos Regulatorios  
Agrupada

7858



Tabla 4: Proporción de individuos con respuesta completa por día en estudios combinados hipercalcemia asociada a neoplasias

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

\*valores de p que indican una superioridad estadística respecto al pamidronato

La mediana de tiempo hasta la normocalcemia fue de 4 días. Al día 10, la proporción de individuos que respondieron fue del 87-88% en los grupos tratados con ZOMETA® frente al 70% con el pamidronato 90 mg. La mediana de tiempo hasta la recaída (nuevo incremento de los valores de calcio sérico corregidos respecto a la albúmina  $\geq 2,9$  mmol/L) fue de 30 a 40 días para los pacientes tratados con ZOMETA® frente a 17 días para los tratados con pamidronato 90mg. Los resultados mostraron que ambas dosis de ZOMETA® eran estadísticamente superiores a pamidronato 90 mg con respecto al tiempo de recaída. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos dosis de ZOMETA®.

En estudios clínicos realizados en pacientes con hipercalcemia asociada a neoplasias, el perfil de seguridad global en los tres grupos tratados (ácido zoledrónico 4 y 8 mg y pamidronato 90 mg) fue similar en tipo y severidad.

#### Farmacocinética

Las infusiones únicas y múltiples durante 5 y 15 min., de 2, 4, 8 y 16 mg de ácido zoledrónico en 64 pacientes con metástasis óseas dieron como resultado los datos farmacocinéticos citados a continuación.

Después de iniciar la infusión con ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas de la droga aumentaron rápidamente, alcanzando su pico hacia el final del período de infusión, seguido de un rápido descenso a  $< 10\%$  del pico después de 4 horas y  $< 1\%$  del pico después de 24 horas. Se observó un período prolongado subsiguiente de concentraciones muy bajas que no excedían el 0,1% del pico previo a la segunda infusión de la medicación en el día 28.

No se dispone de datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia.

#### Distribución

El ácido zoledrónico no presenta afinidad por los componentes celulares de la sangre; su unión a proteínas plasmáticas es baja (aproximadamente 56%) e independiente de la concentración de ácido zoledrónico.

#### Biotransformación/Metabolismo

El ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. El ácido zoledrónico no inhibe las enzimas humanas P450 in vitro.

#### Eliminación

El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina en un proceso de tres fases: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con vidas medias de  $t_{1/2\alpha}$  0,24 y  $t_{1/2\beta}$  1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una vida media  $t_{1/2\gamma}$  146 horas de eliminación terminal. No se observó acumulación del fármaco en plasma después de la administración de dosis múltiples cada 28 días. Durante las primeras 24 horas, el 39-16% de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que el resto se une principalmente al

4858



tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente volviendo a la circulación sistémica y se elimina por vía renal. El clearance corporal total es  $5,04 \pm 2,5$  L/h, independiente de la dosis.

#### Linearidad/No-linearidad

La farmacocinética del ácido zoledrónico es independiente de la dosis. El aumento del tiempo de infusión de 5 a 15 min., provocó un descenso del 30% en la concentración de ácido zoledrónico hacia el final de la infusión, pero no tuvo efecto sobre el área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática en función del tiempo.

#### Poblaciones especiales

##### Falla hepática

No se encuentran disponibles datos farmacocinéticos en pacientes con falla hepática.

El ácido zoledrónico no inhibe las enzimas del citocromo P450 humanas *in vitro*, no muestra biotransformación y en estudios con animales, < 3 % de la dosis administrada se recuperó en heces, lo cual indica que la función hepática no desempeña una función importante en la farmacocinética del ácido zoledrónico.

##### Falla renal

El clearance renal del ácido zoledrónico tuvo correlación positiva significativa con la depuración (*clearance*) de creatinina, representando el clearance renal el  $75 \pm 33\%$  del clearance de creatinina con una media de  $84 \pm 29$  mL/min (rango de 22 a 143 mL/min) en los 64 pacientes con neoplasias estudiados. El análisis de la población mostró que para un paciente con depuración (*clearance*) de 20 mL/min (insuficiencia renal severa) ó 50 mL/min (insuficiencia renal moderada), el clearance esperado para el ácido zoledrónico sería de 37% ó 72% respectivamente de la de un paciente con un clearance de creatinina de 84 mL/min. Se dispone de limitada información farmacocinética en pacientes con deterioro de la función renal severa (clearance de creatinina <30 mL/min). El uso de Zometa® no está recomendado en pacientes con falla renal severa. (Ver "PRECAUCIONES" y "ADVERTENCIAS")

##### Efecto de la edad, género y raza

Los tres estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con cáncer con metástasis de huesos revelaron que el clearance total de ácido zoledrónico no es afectado por el género, la raza y la edad (rango entre 63 a 84 años de edad), y el peso corporal.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

##### Toxicidad aguda

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

##### Toxicidad crónica y subcrónica

El ácido zoledrónico fue bien tolerado cuando se administró por vía s.c. a ratas y por vía i.v. a perros en dosis de hasta 0,02 mg/Kg diarios durante 4 semanas. La administración de 0,001 mg/Kg/día por vía s.c. a ratas y 0,005 mg/Kg/día por vía i.v. a perros por hasta 52 semanas, también fue bien tolerada.

##### Toxicidad reproductiva

El ácido zoledrónico fue teratogénico en ratas en dosis s.c.  $\geq 0,2$  mg/Kg. No se observó teratogenicidad ni fetotoxicidad en los conejos, pero sí toxicidad materna.

##### Mutagenicidad y potencial carcinogénico

El ácido zoledrónico no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad realizados y los ensayos de carcinogénesis no evidenciaron potencial carcinogénico.

4858



### Tolerancia local

Los ensayos de tolerancia local en conejos indicaron que la administración i.v. era bien tolerada.

### POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Zometa® es una presentación lista para usar y no debe ser diluida o mezclada con otras soluciones para infusiones excepto para pacientes con falla renal. Debe ser administrada como una única línea de solución intravenosa en no menos de 15 minutos.

**Prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias que involucran al hueso.**

En adultos y pacientes de edad avanzada la dosis recomendada de ZOMETA® es una infusión de 4 mg cada 3 a 4 semanas.

A los pacientes también se les deberá administrar diariamente un suplemento de calcio vía oral de 500 mg y de 400 U.I. de vitamina D.

### Tratamiento de la hipercalcemia inducida por neoplasias (HIT)

En adultos y pacientes de edad avanzada la dosis de ZOMETA® recomendada es de una infusión única de 4 mg. Deben mantenerse bien hidratados los pacientes previo y posterior a la administración de ZOMETA®.

### Tratamiento de pacientes con insuficiencia renal

#### *Tratamiento de la hipercalcemia inducida por neoplasias (HIT)*

En pacientes adultos con hipercalcemia maligna (HCM) e insuficiencia renal grave, se considerará el tratamiento con ZOMETA® sólo después de sopesar los riesgos y beneficios del mismo.

Los ensayos clínicos excluyeron a los pacientes con valores de creatinina sérica  $>400 \mu\text{mol/L}$  o  $>4,5 \text{ mg/dL}$ . No es necesario ajustar la dosis en pacientes con HCM y valores de creatinina sérica  $<400 \mu\text{mol/L}$  o  $<4,5 \text{ mg/dL}$ .

### Todos los otros pacientes adultos

Cuando se instaura un tratamiento con ZOMETA® se deben determinar las concentraciones de creatinina sérica y el clearance de creatinina. El clearance de creatinina es calculado a partir de los niveles de creatinina sérica usando la fórmula de Cockcroft-Gault. Los pacientes con insuficiencia renal grave antes de iniciar la terapia, definida en esos pacientes como una depuración de creatinina inferior a  $30 \text{ mL/min}$ , no deberían recibir ZOMETA®. Los pacientes con creatinina sérica  $\geq 265 \mu\text{mol/L}$  o  $\geq 3,0 \text{ mg/dL}$  fueron excluidos de los estudios clínicos realizados con ZOMETA®.

Para todos los pacientes excepto pacientes con HCM e insuficiencia renal leve o moderada antes de iniciar la terapia, definida, en esas poblaciones, como una depuración de creatinina igual a  $30\text{-}60 \text{ mL/min.}$ , se recomiendan las siguientes dosis de ZOMETA® (ver "ADVERTENCIAS"):

Clearance inicial de creatinina (mL/min)	Dosis recomendada de ZOMETA®
>60	4,0 mg
50 - 60	3,5 mg*
40 - 49	3,3 mg*
30 - 39	3,0 mg*

\*Las dosis se han calculado presuponiendo un ABC teórico de  $0,66 \text{ (mg}\cdot\text{hr/l)}$  ( $\text{Clc}=75 \text{ mL/min}$ ). Cabe esperar que las dosis reducidas de los pacientes con insuficiencia renal logren el mismo ABC que el que se observa en los pacientes con depuración de creatinina de  $75 \text{ mL/min}$ .

MOA



785

Una vez iniciado el tratamiento, se debe medir la concentración de la creatinina sérica antes de administrar cada dosis de ZOMETA®, debiéndose suspender el tratamiento en caso de deterioro de la función renal. En los ensayos clínicos, el deterioro de la función renal se definió de la siguiente manera:

- En los pacientes con concentraciones de creatinina sérica normales al inicio (< 1,4 mg/dL), un aumento  $\geq 0,5$  mg/dL;
- En los pacientes con concentraciones de creatinina sérica anómalas al inicio (> 1,4 mg/dL), un aumento  $\geq 1,0$  mg/dL;

En los estudios clínicos, el tratamiento con ZOMETA® sólo fue reanudado cuando el nivel de creatinina volvió a estar dentro del 10% del valor basal. (Ver "ADVERTENCIAS"). La administración de ZOMETA® debe reanudarse a la misma dosis que se administraba antes de la interrupción del tratamiento.

### Modo de administración

Zometa® sólo debe ser administrado a los pacientes por un profesional de la salud experimentado en la administración de bifosfonatos intravenosos.

Zometa® no debe mezclarse con soluciones para infusión de calcio o cationes, como solución Lactato de Ringer, y debe ser administrado como una única solución intravenosa en una línea separada de todas los otros medicamentos en no menos de 15 minutos. [110]

Los pacientes deben mantenerse bien hidratados antes y después de la administración de Zometa®.

### Instrucciones para preparar dosis reducidas de ZOMETA®

En pacientes con insuficiencia renal ligera a moderada, la cual fue definida como CLcr 30 a 60 mL/min, la dosificación reducida de Zometa® es recomendada, excepto en pacientes con HCM.

Se ha de administrar la dosis como una infusión i.v. única durante al menos 15 min. Para preparar dosis reducidas de Zometa® 4mg/100 mL solución para infusión remover el volumen correspondiente de Zometa® solución indicado a continuación y reemplazar con un valor equivalente de solución estéril de de cloruro de sodio 0.9% p/v o solución de glucosa 5% p/v.

Creatinina basal Clearance (mL/min)	Remover la siguiente cantidad de solución de Zometa®	Reemplazar con el mismo volumen de solución estéril de cloruro de sodio 0.9% p/v o solución de glucosa 5% p/v (mL)	Dosis ajustada de Zometa® (mg/100 mL)
50-60	12.0	12.0	3.5
40-49	18.0	18.0	3.3
30-39	25.0	25.0	3.0

### CONTRAINDICACIONES

- Embarazo, y lactancia (Ver "Embarazo y lactancia"),
- Hipersensibilidad al ácido zoledrónico, a otros bifosfonatos o a cualquiera de los excipientes de la formulación de ZOMETA®.

... Argentina S.A.  
Farm. Eisa Orosa  
... Técnica - M.N. 15.576  
... de Asuntos Regulatorios  
Aprobada

1472



12858



## ADVERTENCIAS

### General

Previo a la administración de ZOMETA® deberá evaluarse el estado de hidratación de todos los pacientes incluyendo aquellos pacientes con deterioro de la función renal leve a moderado, para asegurar que los mismos estén adecuadamente hidratados.

Los parámetros metabólicos estándar relacionados con la hipercalcemia como por ejemplo los niveles en suero de calcio, fosfato y magnesio corregidos por albúmina así como también la creatinina sérica, deben ser cuidadosamente monitoreados después de iniciar la terapia con Zometa®.

Si se desarrollara hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia, puede ser necesario suplemento terapéutico de corta duración.

Los pacientes con hipercalcemia que no han recibido un tratamiento para la misma presentan generalmente un cierto grado de insuficiencia renal, por lo que debe considerarse una supervisión cuidadosa de la función renal.

Dado que ZOMETA® contiene el mismo principio activo que Aclasta® (ácido zoledrónico), los pacientes tratados con ZOMETA® no deben recibir Aclasta® en forma concomitante. Zometa® no debe ser administrado concomitantemente con otros bifosfonatos ya que los efectos combinados de estos agentes es desconocida.

Si bien no se observó con ZOMETA®, la administración de otros bifosfonatos, ha sido asociada con broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico.

### *Deterioro de la función hepática*

Debido a que los datos clínicos disponibles son limitados en pacientes con deterioro hepático severo, no se pueden dar recomendaciones específicas para este grupo de pacientes.

### *Deterioro de la función renal*

Los pacientes adultos con hipercalcemia inducida por neoplasias y evidencia de deterioro de la función renal, deberán ser evaluados apropiadamente, tomando en consideración si el potencial beneficio en la continuación del tratamiento con ZOMETA® supera los posibles riesgos.

La decisión de administrar el tratamiento a pacientes con metástasis óseas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto debe tomar en cuenta que el efecto terapéutico se manifiesta después de 2 a 3 meses.

Se han recibido informes de deterioro de la función renal con los bifosfonatos. Los factores que pueden promover el deterioro de la función renal son la deshidratación, la insuficiencia renal preexistente, la administración de varios ciclos de ZOMETA® o de otros bifosfonatos, el uso de medicamentos nefrotóxicos o un tiempo de infusión más corto que el recomendado. Si bien se reduce el riesgo administrando la dosis de 4 mg de ZOMETA® durante por lo menos 15 min., aún así puede deteriorarse la función renal.

Se han notificado casos de pacientes que presentaron un deterioro de la función renal, insuficiencia renal con requerimiento dialítico después de la dosis inicial o de una sola dosis de ZOMETA®.

Los aumentos de creatinina sérica ocurren también en algunos pacientes que reciben administración crónica de ZOMETA® a las dosis recomendadas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto, si bien con menor frecuencia.

Debe medirse los niveles de creatinina sérica previo a cada administración de ZOMETA®. En pacientes con deterioro renal leve a moderado al inicio de la terapia con ZOMETA®, se les recomienda niveles de dosis reducidos en todos los pacientes adultos excepto pacientes con HCM. Si se observan signos de deterioro de la función renal durante el tratamiento, la

NCA

4858



administración de ZOMETA® no deberá reanudarse hasta que las concentraciones de creatinina hayan regresado a 10% del valor inicial. (Ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION-MODO DE ADMINISTRACION")

El uso de Zometa® no es recomendado en pacientes con falla renal severa ya que hay datos de seguridad clínica y farmacocinéticos limitados en esta población, y hay un riesgo de deterioro de la función renal en pacientes tratados con bifosfonatos, incluyendo Zometa®.

En estudios clínicos pacientes con falla renal severa fueron definidos como aquellos con creatinina sérica basal  $\geq 400 \mu\text{mol/L}$  ó  $\geq 4,5 \text{ mg/dL}$  para pacientes con HIT y  $\geq 265 \mu\text{mol/L}$  ó  $\geq 3,0 \text{ mg/dL}$  para todos los pacientes respectivamente) En estudios farmacocinéticos, los pacientes con severa falla renal fueron definidos como aquellos con clearance de creatinina basal  $< 30 \text{ mL/min}$ .

La seguridad de Zometa® en pacientes pediátricos con falla renal no ha sido establecida.

## PRECAUCIONES

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

### Osteonecrosis de la mandíbula

Se ha observado osteonecrosis de la mandíbula (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer que recibían tratamiento farmacológico con regímenes que incluían bifosfonatos, incluyendo ZOMETA®. Muchos de estos pacientes recibían asimismo quimioterapia y corticosteroides. Muchos presentaban signos de infección local, por ejemplo, osteomielitis.

La experiencia adquirida tras la comercialización del fármaco y los datos existentes en la literatura médica indican que la frecuencia de la osteonecrosis mandibular puede aumentar en determinados tipos de tumores (cáncer de mama avanzado y mieloma múltiple) y en función del estado dental (extracciones, enfermedad periodontal o traumatismos locales, entre ellos los producidos por prótesis mal ajustadas).

Los pacientes deben mantener una buena higiene bucodental y ser sometidos a un examen odontológico, acompañado de las medidas odontológicas preventivas que correspondan, antes de ser tratados con bifosfonatos.

En la medida de lo posible, estos pacientes deben evitar los procedimientos dentales invasivos mientras reciben tratamiento. Si el paciente contrae una osteonecrosis de mandíbula en el curso del tratamiento con bifosfonatos, la cirugía dental puede agravar la situación. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en los pacientes que necesitan intervenciones dentales. El criterio clínico del médico terapeuta debe proporcionar orientación sobre el plan terapéutico de cada paciente, sobre la base de un balance individual de los beneficios y los riesgos.

### Fracturas atípicas del fémur

Las fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisiales del fémur han sido informadas con terapias de bisfosfonatos, primariamente en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo para osteoporosis. Estas fracturas cortas y transversas pueden ocurrir en cualquier lugar del fémur desde abajo del trocánter menor hasta por encima de la región supracondilea. Estas fracturas ocurren después de traumas mínimos o sin traumas y algunos pacientes experimentan dolores de muslo e ingle, a menudo asociado con figuras de fracturas por stress, semanas a meses antes de presentar una fractura femoral completa. Las fracturas son comúnmente bilaterales; por ello el fémur contralateral debe ser examinado en pacientes tratados con Zometa®, los cuales han tenido una fractura femoral de eje. La curación pobre de estas fracturas también ha sido informada. La discontinuación de la terapia con Zometa® en pacientes que se sospecha que tienen fracturas de fémur atípicas debe considerarse dependiendo de la evaluación del paciente,

MSA

basado en la relación de riesgo/beneficio individual. Informes de fractura femoral atípica han sido recibidos en pacientes tratados con Zometa®; sin embargo la causalidad de la terapia de Zometa® no ha sido establecida.[131]

Durante el tratamiento con Zometa® los pacientes deben ser aconsejados acerca del informe de cualquier dolor de muslo, cadera o ingle y cualquier paciente que presenta esos síntomas debe ser evaluado para una fractura de fémur incompleta. [131]

### Dolor osteomuscular

En experiencias post-marketing, ocasionalmente se ha reportado la aparición de dolores óseos, musculares o articulares incapacitantes en pacientes tratados con bifosfonatos, incluyendo Zometa®. Estos reportes han sido sin embargo infrecuentes. El tiempo a la aparición de este efecto adverso puede variar entre 1 día a varios meses luego de haber comenzado el tratamiento. La mayoría de los pacientes experimentan una mejoría de los síntomas luego de la suspensión del tratamiento. Una minoría de estos pacientes experimenta la reaparición de estos efectos adversos ante el re-tratamiento con el mismo u otros bifosfonatos.

### Embarazo y lactancia

#### Embarazo

En estudios de reproducción en animales el ácido zoledrónico se administró por vía s.c.a ratas y conejos. Se observó que era teratogénico en dosis  $\geq 0,2$  mg/Kg de peso corporal en ratas. En conejos, no se observó teratogenicidad ni fetotoxicidad, aunque sí toxicidad materna. No debe usarse ZOMETA® durante el embarazo. (Ver "CONTRAINDICACIONES").

#### Lactancia

No es conocido si el ácido zoledrónico es excretado hacia la leche materna. ZOMETA® no debe ser utilizado en mujeres que están amamantando.

### Interacciones

#### Interacciones anticipadas para ser consideradas

Se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos como ZOMETA® con aminoglucósidos y diuréticos de asa, dado que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante períodos más largos de los requeridos. Se recomienda precaución al utilizar ZOMETA® con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos. También debe prestarse atención a la posibilidad de que se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento.

#### Ausencia de interacciones

En ensayos clínicos, Zometa® ha sido administrado concomitantemente con agentes antineoplásicos, diuréticos, antibióticos, y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente aparentes.

No se necesita ajuste de dosis para Zometa® al administrarse concomitantemente con talidomida, excepto en pacientes con deterioro renal moderado en línea basal. (Ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION-MODO DE ADMINISTRACION"). La administración concomitante de talidomida (100 mg una vez al día) con Zometa® (4 mg administrado como una infusión de 15 minutos) no cambió significativamente la farmacocinética del ácido zoledrónico y el clearance de creatinina de los pacientes con mieloma múltiple.

### REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de las reacciones adversas para ZOMETA® 4 mg están basadas principalmente en la recolección de datos de tratamiento crónico.

MGA

7/8/5/8



Las reacciones adversas a ZOMETA® son en general leves y transitorias y similares a reportadas con otros bifosfonatos y puede esperarse que se produzcan en aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con ZOMETA®. La administración i.v. se ha asociado más comúnmente con un síndrome similar a la gripe, incluyendo dolor óseo, fiebre, fatiga y escalofríos. Casos de artralgia y mialgia fueron reportados con frecuencia. Muy frecuentemente, la reducción de la excreción renal de calcio se acompaña de un descenso de las concentraciones séricas de fosfato, el cual es asintomático y no requiere tratamiento. Frecuentemente, el calcio sérico puede descender hasta concentraciones de hipocalcemia que son asintomáticas.

Se han descripto frecuentemente reacciones gastrointestinales, como náuseas y vómitos después de la infusión i.v. de ZOMETA®. Infrecuentemente, también se han observado reacciones locales en el sitio de infusión, como enrojecimiento o tumefacción y/o dolor.

Se ha descripto frecuentemente anorexia en los pacientes tratados con ZOMETA® 4 mg. Infrecuentemente se han observado casos de erupción o prurito.

Al igual que con otros bifosfonatos, se han descripto frecuentemente casos de conjuntivitis.

Se informaron algunos casos de alteración de la función renal (2,3%) en la población con metástasis ósea, sin embargo, otros factores de riesgo también pueden haber contribuido en esta población de pacientes con enfermedad avanzada.

Basado en el análisis conjunto de los estudios controlados con placebo, se ha informado frecuentemente anemia severa (Hb <8,0g/ dL) en pacientes que recibían 4 mg de ZOMETA®.

Se presentan a continuación las reacciones adversas del fármaco recopiladas de ensayos clínicos con tratamiento con ácido zoledrónico.

Las reacciones adversas (Tabla 5) están ordenadas de acuerdo a la clasificación del sistema de órganos en MedDRA. Dentro de cada sistema de órganos, las reacciones adversas se encuentran clasificadas según a su frecuencia, las más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan de acuerdo a gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente utilizando la siguiente convención (CIOMS III) es provista para cada reacción adversa: *muy frecuente* ( $\geq 1/10$ ), *frecuente* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *poco frecuentes* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), *rara* ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), *muy rara* ( $< 1/10000$ ), se incluyen casos aislados.

Tabla 5

**Alteraciones hemáticas y del sistema linfático**

Frecuente: Anemia

Poco frecuentes: Trombocitopenia, leucopenia

Raras: Pancitopenia

**Alteraciones del sistema inmunológico**

Poco frecuente: Reacción de hipersensibilidad

Rara: Angioedema

**Alteraciones del sistema nervioso**

Frecuentes: Cefaleas, parestesia

Poco frecuentes: Mareos, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblor

**Alteraciones psiquiátricas**

Frecuente: Desórdenes del sueño

Poco frecuente: Ansiedad

Rara: Confusión

Argentin S.A.  
Elsa Orosa  
Técnica - M.N. 15.575  
Asesoría Regulatoria

14/11

**Alteraciones oculares***Frecuente:* Conjuntivitis*Poco frecuente:* Visión borrosa**Alteraciones gastrointestinales***Frecuentes:* Náuseas, vómitos, anorexia, constipación*Poco frecuentes:* Diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, sequedad de boca**Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino***Poco frecuentes:* Disnea, tos**Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo***Frecuente:* Hiperhidrosis*Poco frecuentes:* Prurito, exantema (incluye eritomatoso y macular).**Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo***Frecuentes:* Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado, rigidez articular*Poco frecuentes:* Calambres musculares**Alteraciones cardíacas***Rara:* Bradicardia**Alteraciones vasculares***Frecuente:* Hipertensión*Poco frecuente:* Hipotensión**Alteraciones renales y urinarias***Frecuente:* Insuficiencia renal*Poco frecuentes:* Falla renal aguda, hematuria, proteinuria**Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración***Frecuentes:* Pirexia, síndrome similar a la gripe (incluye: fatiga, escalofríos, malestar y ruborización), edema periférico, astenia*Poco frecuentes:* Reacciones en el sitio de administración (incluye dolor, irritación, tumefacción, induración, enrojecimiento), dolor torácico, aumento de peso**Investigaciones***Muy frecuente:* Hipofosfatemia*Frecuentes:* Aumento de creatinina y urea séricas, hipocalcemia*Poco frecuentes:* Hipomagnesemia, hipopotasemia*Raras:* Hiperpotasemia, hipernatremia**Fibrilación Arterial**

En un ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego de 3 años de duración en el que se comparó la eficacia y la seguridad del ácido zoledrónico (5 mg una vez al año) con el placebo en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, la incidencia global de fibrilación auricular fue del 2,5% con 5 mg de ácido zoledrónico (96 casos entre 3862 pacientes) y del 1,9% (75 casos entre 3852 pacientes) con el placebo. La tasa de acontecimientos adversos graves de fibrilación auricular fue del 1,3% (51 casos entre 3862 pacientes) con 5 mg de ácido zoledrónico y del 0,6% (22 casos entre 3852 pacientes) con el placebo. Esta diferencia no se ha observado en otros estudios sobre el ácido zoledrónico, incluidos aquellos en los que se utilizó ZOMETA® (ácido zoledrónico) a dosis de 4 mg cada 3 o 4 semanas en pacientes oncológicos. No hay explicación



para este aumento de la incidencia de fibrilación auricular observado únicamente mencionado ensayo clínico.

#### Experiencias Post-marketing:

Tras la autorización del uso de ZOMETA® se han notificado las reacciones adversas que se mencionan a continuación. Como esas notificaciones proceden de una población de tamaño indeterminado y están sujetas a factores de confusión, no es posible calcular de forma fiable su frecuencia ni establecer una relación de causalidad (por lo cual es categorizado como desconocida) con la exposición al fármaco.

Casos de osteonecrosis (primariamente de las mandíbulas) han sido reportados predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos, incluyendo ZOMETA®. Muchos tenían signos de infecciones locales incluyendo osteomielitis y la mayoría de los reportes estaban referidos a pacientes con cáncer luego de extracciones dentarias u otras cirugías odontológicas. La osteonecrosis mandibular tiene múltiples factores de riesgo bien documentados, incluyendo el diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes, (p.ej., quimioterapia, radioterapia o corticoesteroides) y condiciones co-mórbidas (p.ej., anemia, coagulopatías, infección, enfermedad oral pre-existente). A pesar de que una relación de causalidad no ha sido determinada, sería prudente evitar cirugías odontológicas debido a que la recuperación puede ser prolongada (ver "PRECAUCIONES"). Los datos indican una mayor frecuencia de informes de ONM según el tipo de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple)

En muy raros casos se han observado también episodios de hipotensión que produjeron síncope o colapso circulatorio, primariamente en pacientes con factores de riesgo subyacentes, fibrilación auricular, somnolencia, broncoconstricción, reacciones/choques anafilácticos, urticaria, uveítis, episcleritis, escleritis, inflamación orbitaria, fracturas del fémur subtrocanterica y diafisial atípicas (reacción adversa de bisfosfonatos, incluyendo Zometa®).

#### SOBREDOSIFICACION

La experiencia clínica acerca de la sobredosificación aguda con ZOMETA® es limitada. Los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser observados cuidadosamente debido a que se han observado deterioro renal (incluyendo falla renal) y anomalías en los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). En caso de hipocalcemia clínicamente significativa, ésta se puede revertir con una infusión de gluconato de calcio según lo indicado clínicamente.

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

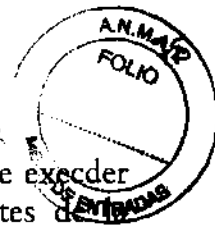
*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247*

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

#### Instrucciones de uso y manejo

ZOMETA® 4 mg/100 mL solución concentrada para infusión, es sólo para uso i.v..

La solución 4 mg/100 mL es una presentación lista para usar la cual no debe ser diluida o mezclada con otras soluciones para infusión excepto para los pacientes con falla renal. Para dosis reducidas de esta presentación en pacientes con falla renal leve a moderada ver "Posología/ dosificación - Modo de administración." Después de la dilución aséptica es preferible usar el producto diluido inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la solución diluida debe ser almacenada de 2 a 8°C. La duración y condiciones de almacenamiento antes de su uso están bajo responsabilidad del profesional de la salud. El tiempo total entre la dilución,



7858

almacenamiento en la heladera entre 2 y 8 °C y el final de la administración no debe exceder las 24 horas. Si se refrigera la solución debe llegar a temperatura ambiente antes de la administración.

Cualquier solución no utilizada debe ser descartada. Sólo debe utilizarse soluciones libres de partículas y descoloración.

### INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar ZOMETA®.

- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si presenta algún evento adverso que se torne serio o si presenta algún evento adverso que no este reportado en el prospecto, por favor comuníquese a su médico.

### QUE ES ZOMETA® Y PARA QUE SE UTILIZA

#### QUE ES ZOMETA®

El principio activo de ZOMETA® es el ácido zoledrónico que pertenece al grupo de medicamentos llamado bifosfonatos.

ZOMETA® se presenta como una solución para infusión lista para usar.

ZOMETA® se administra como infusión en vena.-

#### PARA QUE SE UTILIZA ZOMETA®

- Para prevenir complicaciones de hueso, por ejemplo fracturas, en pacientes adultos con metástasis óseas (diseminación del cáncer original al hueso) y para disminuir la cantidad de calcio en la sangre en pacientes con hipercalcemia inducida por neoplasias.
- Para prevenir eventos esqueléticos relacionados en pacientes adultos con cáncer avanzado que involucran al hueso.

#### Cómo actúa ZOMETA®

El ácido zoledrónico se une a los huesos y reduce la velocidad de la re-estructuración ósea. Se utiliza para reducir la cantidad de calcio en sangre en los casos en que es demasiado alto, debido a la presencia de cáncer. Los tumores pueden acelerar la remodelación ósea de manera que la liberación de calcio desde el hueso está aumentada. Esta condición es conocida como hipercalcemia inducida por tumores malignos.

Pregunte a su médico si tiene alguna duda sobre este medicamento y por qué le ha sido recetado.

#### ANTES DE QUE LE SEA ADMINISTRADO ZOMETA®

Siga todas las instrucciones de su médico cuidadosamente, las mismas pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

No se le debe administrar ZOMETA®:

- Si es alérgico (hipersensible) al ácido zoledrónico, a otro bifosfonato (grupo de sustancias a las que pertenece ZOMETA®), o a cualquiera de los demás componentes de ZOMETA® listados en este prospecto.

M.53

7 8 5



- Si está embarazada.
- Si está amamantando.

Pregunte a su médico si tiene alguna otra duda.

**Tenga especial cuidado con ZOMETA®**

- Si tiene o ha tenido un problema de riñón.
- Si tiene asma o es sensible al ácido acetilsalicílico.
- Si padece o ha padecido dolor, hinchazón o entumecimiento de la mandíbula, "mandíbula muy pesada" o se le ha aflojado un diente
- Si Usted está bajo un tratamiento odontológico o va a ser sometido a una cirugía dental, informe a su dentista que está recibiendo ZOMETA®.

Se aconseja que se haga un examen dental antes del tratamiento con ZOMETA® y deberá evitar procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento. Usted deberá estar informado de la importancia de una buena higiene dental y su cuidado rutinario.

Su médico comprobará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares. Su médico podrá solicitar la realización de análisis de sangre, previo a su tratamiento con ZOMETA®.

Asegure una ingesta suficiente de líquidos previa a las infusiones, de acuerdo a lo indicado por su médico que ayudarán a prevenir una deshidratación.

Si Usted está siendo tratado con Aclasta®, un medicamento que contiene el mismo principio activo que ZOMETA® o con cualquier otro bifosfonato (misma clase de droga), usted no debe ser tratado con ZOMETA® concomitantemente.

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, comuníquese al médico antes de recibir ZOMETA®.

**Personas de edad avanzada (de 65 años o mayores)**

ZOMETA® puede ser administrado a personas de edad avanzada. No existen evidencias que sugieran que son necesarias precauciones adicionales.

**Niños y adolescentes**

No se ha estudiado el uso de ZOMETA® en niños en caso de hipercalcemia maligna relacionada al cáncer ni para eventos esqueléticos relacionados tumores avanzados que involucran el hueso y por lo tanto, no está recomendado

**Embarazo y Lactancia**

Informe a su médico si está o piensa que puede estar embarazada. Su médico le explicará los posibles riesgos y beneficios de la administración de este medicamento durante el embarazo.

Consulte a su médico si está amamantando. No se sabe si el ácido zoledrónico, principio activo de ZOMETA®, pasa a la leche. No debe amamantar durante el tratamiento con ZOMETA®.

**Administración de otros medicamentos con Zometa®**

Informe a su médico, enfermera o farmacéutico acerca de los medicamentos que está tomando o ha tomado recientemente, incluyendo los medicamentos comprados sin receta.

Es especialmente importante para su médico saber si también está tomando aminoglucósidos (un tipo de medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones graves) diuréticos de asa (tipo de medicamento para tratar la presión sanguínea elevada o edema), dado que la combinación de éstos con bifosfonatos puede disminuir acentuadamente la concentración de calcio en la sangre. Comente con su médico si usted está tomando talidomida u otros medicamentos conocidos como perjudiciales para sus riñones.

MA

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Inst. de Asuntos Regulatorios  
Aprobada



## COMO SE UTILIZA ZOMETA®

Zometa sólo debe ser administrado por un profesional de la salud entrenado en la administración de bifosfonatos intravenosos, es decir en la vena. Siga cuidadosamente todas las instrucciones dadas por su médico, enfermera o farmacéutico.

### Que cantidad se administra

La dosis usual administrada es de 4 mg. Si tiene problemas renales, su médico podría darle una dosis menor en función de la gravedad de su afección renal.

### Cómo se administra ZOMETA®

ZOMETA® se administra como una infusión de no menos de 15 min., en vena y deberá ser administrado como una solución i.v. única, en una línea separada de otros medicamentos y/o sustancias.

Además, los pacientes sin hipercalcemia recibirán diariamente dosis orales suplementarias de calcio y vitamina D.

### Durante cuánto tiempo se administra ZOMETA®

Si está siendo tratado para prevenir eventos esqueléticos relacionados se le administrará ZOMETA® por infusión endovenosa cada 3 o 4 semanas.

Su médico decidirá con qué frecuencia debe recibir las infusiones.

Si está siendo tratado por hipercalcemia inducida por neoplasias, sólo se le administrará una infusión endovenosa de ZOMETA®.

### Si se le administrará más ZOMETA® del que debe

Quizás se manifiesten anormalidades en los electrolitos séricos y cambios en la función renal, incluyendo severo deterioro renal. Si usted ha recibido dosis mayores a las recomendadas, deberá ser monitoreado cuidadosamente por su médico. Podría ser necesaria la administración de un suplemento de calcio por infusión.

## POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, algunos efectos adversos pueden ocurrir al ser tratado con Zometa®. Los más comunes son generalmente leves y probablemente desaparecerán después de un corto intervalo de tiempo. Se han reportado los siguientes efectos adversos:

Si presenta algún evento adverso que se torne serio, comuníquese a su médico, enfermera o farmacéutico.

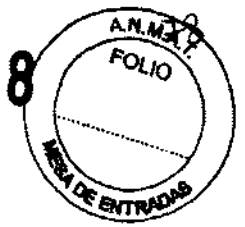
### En adultos con cáncer avanzado involucrando el hueso

#### *Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)*

- Nivel bajo de fosfato en sangre

#### *Frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 pacientes)*

- Hormigueos y adormecimiento de manos o pies (parestesia)
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Retención de líquido en manos, tobillos o pies (edema periférico)
- Trastornos del sueño
- Cefaleas y un síndrome similar a la gripe que se caracteriza por fiebre, fatiga, somnolencia, escalofríos y dolor de huesos, articulaciones y/o muscular
- Reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, constipación, así como pérdida del apetito.



- Número de glóbulos rojos disminuido (anemia)
- Bajo nivel de calcio en sangre
- Dolor óseo, articular y/o muscular generalizado.
- Rigidez en las articulaciones
- Análisis de sangre que indican cambios en la función renal (niveles aumentados de creatinina)
- Al igual que con otros bifosfonatos (grupo de sustancias a las que pertenece ZOMETA®) se han descripto casos de conjuntivitis

**Poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes)**

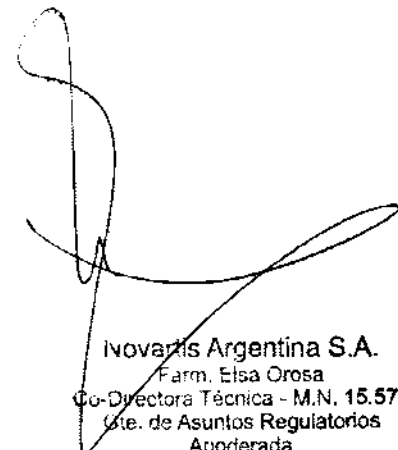
- Dolor de boca, los dientes o la mandíbula, hinchazón o úlceras bucales, entumecimiento de la mandíbula ("mandíbula pesada") o aflojamiento de un diente. Estos pueden ser signos de daño en los huesos de la mandíbula (osteonecrosis). **Informe inmediatamente a su oncólogo y a su dentista si presenta estos síntomas**
- Cambios en la función renal, incluyendo falla renal severa. Estos cambios también suelen ocurrir con otras sustancias de este grupo. Además se han informado algunos casos de enfermedad renal.
- Reacciones de hipersensibilidad
- Disminución de la presión arterial.
- Dolor torácico.
- Reacciones en la piel (enrojecimiento o tumefacción) en el lugar de la infusión, erupción, prurito
- Sensación de falta de aire
- Mareos
- Diarrea
- Disminución del recuento de los glóbulos blancos de la sangre y de las plaquetas
- Bajos niveles de magnesio y potasio en sangre. Su médico se lo controlará y tomará las medidas necesarias

**Raros (afectan a menos de 1 de cada 1000 pacientes)**

- Hinchazón de cara y garganta principalmente
- Niveles altos de potasio y sodio en sangre
- Disminución de la frecuencia cardíaca
- Confusión

**Casos muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10000 pacientes)**

- Desmayos debido a baja presión sanguínea
- Dolor óseo, articular y muscular intenso, ocasionalmente incapacitante
- Somnolencia
- Ritmo cardíaco irregular
- Dificultades de respiración con sibilancias o tos
- Ojo rojo doloroso y/o inflamado
- Reacción alérgica severa
- Erupción cutánea con picazón



Inovartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

4858



Otros bifosfonatos pueden causar dificultades de respiración en pacientes con asma que son alérgicos a la aspirina. Sin embargo, no se han descrito tales casos con ZOMETA®.

Se ha observado además, ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular) en pacientes que recibían ácido zoledrónico para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Actualmente se desconoce si el ácido zoledrónico causa este ritmo cardíaco irregular, pero deberá informarle a su médico si presentara dicho síntoma luego de haber recibido ácido zoledrónico.

Pueden ocurrir fracturas inusuales del hueso de la cadera particularmente en pacientes en tratamiento prolongado para osteoporosis. Contacte a su médico si usted experimenta dolor, debilidad o disconfort en su muslo, cadera o ingle ya que esto puede ser un signo de una posible fractura del hueso del muslo

Informe a su médico o enfermera tan pronto como le sea posible de otros efectos adversos no mencionados en este prospecto.

## PRESENTACIONES

Envase conteniendo 1 vial o multienvase conteniendo 4 o 5 envases cada uno conteniendo un frasco

## CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

ZOMETA® no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

El producto cerrado no requiere precauciones de almacenamiento especiales.

Después de la dilución aséptica es preferible usar el producto diluido inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la solución diluida debe ser almacenada de 2 a 8°C. La duración y condiciones de almacenamiento antes de su uso están bajo responsabilidad del profesional de la salud. El tiempo total entre la dilución, almacenamiento en la heladera entre 2 y 8 °C y el final de la administración no debe exceder las 24 horas.

### Incompatibilidades

ZOMETA® "listo para usar" solución para infusión no debe mezclarse o entrar en contacto con otras soluciones para infusión conteniendo calcio u otros cationes divalentes, como la solución lactato de Ringer y debe ser administrado como una solución intravenosa única en una línea separada de otros medicamentos.

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado Nro. 49.554

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, Stein, CH 4332 Suiza.

### NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires - Argentina

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

CDS 16/06/2011

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Eisa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Cto. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada