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

DISPOSICIÓN Nº 0045

BUENOS AIRES, 04 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016.905-10-1 del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la rectificación de la Disposición Nº 6097/10.

Que los errores detectados recaen en omisión autorización de proyecto de prospectos para la forma farmacéutica: polvo liofilizado correspondiente a la especialidad medicinal denominada ZOMETA / ÁCIDO ZOLEDRONICO autorizada bajo Certificado Nº 49.554.

Que lo solicitado tiene recepción legal en lo previsto por el artículo 101 del Decreto 1.759 (t.o. 1883/91), que autoriza a la Administración a rectificar, cuando sea necesario, los errores consignados en un acto emitido por la Administración Nacional.

Que a fojas 538 y 539 la Dirección de Evaluación de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

DISPOSICIÓN Nº 0045

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

Por ello;

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

ARTÍCULO 1º.- Rectifíquese el anexo de modificaciones de la disposición Nº 6097/10 según los datos que figuran en el Anexo de Modificaciònes de la presente Disposición.

ARTÍCULO 2º.- Regístrese, gírese a la Coordinación de Informática a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-016.905-10-1.

DISPOSICION Nº 0045

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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 0045....., a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal Nº 49.554 y de acuerdo a lo solicitado por NOVARTIS ARGENTINA S.A., la modificación de los datos identificatorios característicos, que figuran en la tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre Comercial/Genérico/s: ZOMETA / ÁCIDO ZOLEDRÓNICO. Otorgados mediante Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1633/01 y tramitado por expediente Nº 1-0047-0000-009449-00-1.

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Prospectos:	Prospectos de fojas 66 a 90, 91 a 115 y 116 a 140, corresponde desglosar de fojas 66 a 90.----------	Prospectos de fojas 66 a 90, 91 a 115, 116 a 140 (solución concentrada para infusión) y de fojas 380 a 452 (polvo liofilizado) corresponde desglosar de fojas 66 a

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

	----------	90 y de fojas 380 a 403.

El presente sólo tiene valor aprobatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de modificaciones a NOVARTIS ARGENTINA S.A., titular del Certificado de Autorización Nº 49.554, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de 04 ENE 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-016905-10-1.

DISPOSICIÓN Nº 0045

m.b.

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

ORIGINAL

0045

REGISTRO FOLIO 380 ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
Novartis

ZOMETA ®
ACIDO ZOLEDRONICO

Polvo liofilizado
Venta bajo receta

Industria Suiza

FORMULA

Cada frasco-ampolla contiene: concentrado de 4 mg/5 mL para solución de infusión
Ácido zoledrónico anhidro equivalente a 4,264 mg de ácido zoledrónico monohidratado 4 mg
Excipientes: manitol, citrato de sodio..... c.s.

Cada ampolla de diluyente contiene:
Agua para inyección 5 mL

ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES

- Tratamiento adyuvante en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama temprano (CMT) receptor hormonal positivo premenopáusica, en combinación con terapia hormonal.
- 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).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de Acción

Adyuvancia en cáncer de mama temprano:

Datos no clínicos indican que el ácido zoledrónico posee un efecto anticáncer no solo en el hueso sino también en sitios extra esqueléticos, sin el compromiso directo de la inhibición osteoclástica. Los datos disponibles indican que los efectos anticáncer del ácido zoledrónico se deben predominantemente a la inhibición de una enzima clave (farnesil pirofosfato sintetasa) en la señal mevalonato en una variedad de tipos celulares. Las acciones anticáncer pueden incluir la inducción de las células tumorales a la apoptosis, reducir la proliferación de células tumorales, efecto sinérgico con hormonoterapia o quimioterapia, reducir la adhesión la invasión y la migración celular tumoral, alterar la función macrofágica, inhibición de la angiogénesis y activación del sistema inmune a través de la proliferación de las células λd-T y la secreción de citoquinas. A través de estos mecanismos y la inhibición de la resorción ósea, el ácido zoledrónico altera el microclima del hueso y la médula ósea lo cual previene el crecimiento de micrometástasis y altera la sobrevida de dichas células tumorales en el hueso y tejidos blandos. Los datos clínicos de estudios translacionales indican que el ácido zoledrónico tiene como blanco y reduce el número de células tumorales diseminadas en la medula ósea de

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

REGISTRO FOLIO 38 ANMAT

pacientes con cáncer de mama. Además, otros estudios translacionales proveen evidencia de la inhibición de la angiogénesis y la activación inmune de las células λd-T.

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 inhibir la resorción osteoclástica en forma muy potente, 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.
- *In vitro:* Inhibición de la proliferación osteoblástica, actividad citostática directa y pro – apoptótica sobre las células neoplásicas, efecto citostático sinergístico con otros fármacos antineoplásicos, actividad antiadhesiva / anti-invasiva.

Resultados de ensayos clínicos en el tratamiento adyuvante de mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivos, en tratamiento combinado con hormonoterapia

La eficacia del agregado de ZOMETA® (ácido zoledrónico 4 mg I.V. cada 6 meses) al tratamiento adyuvante hormonal para la prevención de la recurrencia de enfermedad fue evaluado en un ensayo clínico multicéntrico, controlado, randomizado abierto de 1803 mujeres premenopáusicas con receptores hormonal positivo y cáncer de mama temprano. Las pacientes fueron randomizadas para recibir goserelin (3,6 mg s.c. cada 4 semanas) en combinación con tamoxifeno (20 mg/día, p.o.) o anastrazol (1 mg/día p.o.) con o sin el agregado de ZOMETA® 4 mg en infusión cada 6 meses por un período de 3 años o hasta la recurrencia de enfermedad.

La sobrevida libre de enfermedad (SLE) fue el objetivo primario, definido como el tiempo desde la randomización a la primera aparición de recurrencia local, regional o a distancia, o un segundo carcinoma primario o la muerte debida a cualquier causa. Los tiempos especificados por el protocolo para los procedimientos de evaluación fueron los mismos para todos los grupos de tratamiento. Los eventos de SLE fueron confirmados por imágenes o histología.

Las características basales y demográficas estaban balanceadas entre los grupos de tratamiento en la población del análisis de intención de tratar (ITT), (Ver Tabla 1). Los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante fueron excluidos, pero aquellos con quimioterapia preoperatorio (neoadyuvancia) o radioterapia adyuvante fueron incluidos. Aproximadamente el 30% de los pacientes presentaron ganglios linfáticos positivos. Los pacientes fueron tratados por una mediana de tiempo de 36 meses.

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

Tabla 1 Características basales de la enfermedad y demográfica de la población ITT (pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano en tratamiento hormonal adyuvante)

FOLIO 382 ANMAT

	ZOMETA® (N=900) n (%)	Control (N=903) n (%)
Edad (mediana, años)	44,5	45,0
Grupo etario ≤40 > 40	 199 (22,1) 701 (77,9)	 213 (23,6) 689 (76,3)
Compromiso ganglionar Negativo Positivo Desconocido	 602 (66,9) 275 (30,6) 23 (2,6)	 609 (67,4) 275 (30,5) 19 (2,1)
Estadio tumoral según el T: categoría (pT) = T1 ≥ T2	 682 (75,8) 195 (21,7)	 693 (76,7) 191 (21,2)
Quimioterapia neoadyuvante previa	49 (5,4)	48 (5,3)

ZOMETA® 4 mg redujo significativamente el riesgo relativo de los eventos definidos en SLE en un 34% comparado con la adyuvancia con hormonoterapia sola, a una mediana de seguimiento de 53 meses. Los resultados del análisis primario de eficacia son provistos en la tabla 2. El análisis de Kaplan Meier para SLE de la población ITT se observa en la figura 1. El efecto de ZOMETA® en la SLE fue constantemente observado tanto en los pacientes tratados con anastrazol como en los pacientes tratados con tamoxifeno. A 5 años, el beneficio absoluto en la tasa de SLE por el análisis de Kaplan Meier fue estimado en un 3,8% para ZOMETA® comparado con el control en la población ITT. Los tipos y localizaciones anatómicas de los eventos que definen la SLE y las muertes están resumidas en la tabla 3.

Tabla 2: Resultados de eficacia para SLE (mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano en tratamiento adyuvante con hormonoterapia) Población ITT

			Modelo Cox [1]			
Todos los pacientes [5]		Número de eventos censurados en tiempo	Hazard ratio[2]	95% IC	Valor de p[3]	Log-rank test valor de p[4]
ZOMETA®	N= 900	65/835	0,66	(0,48; 0,90)	0,009	0,008
Control	N= 903	97/806				

[1] El modelo Cox es estratificado por la terapia hormonal e incluye terapia con acido zoledrónico [0: control vs 1: ácido zoledrónico]
[2] Hazard ratio de Zometa sobre control
[3] Basado en el test Wald del modelo Cox
[4] Valor de p- basado en la estratificación log rank test
[5] Todos los pacientes recibieron goserelin

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

REGISTRO FOLIO 383 ANMAT

Figura 1: SLE por grupo de tratamiento (Acido zoledrónico vs. Control) en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano en tratamiento adyuvante con hormonoterapia

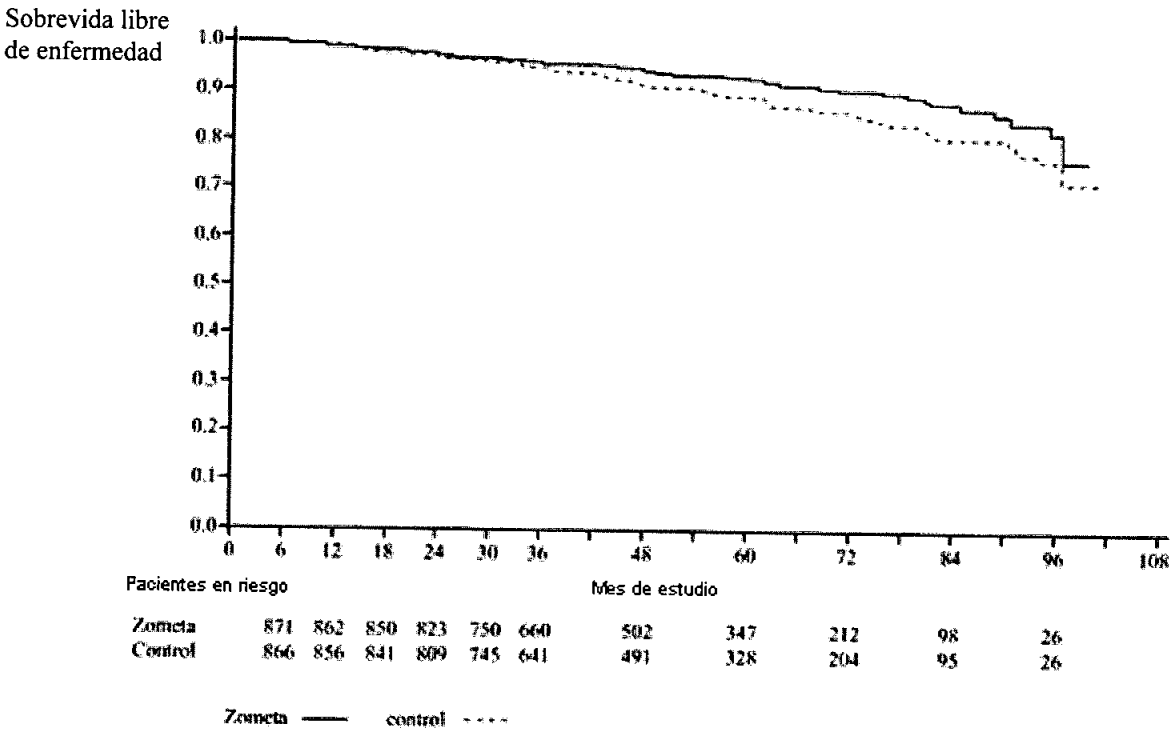


Tabla 3: Eventos SLE que la definen y muertes (mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano en tratamiento con hormonoterapia)

	ZOMETA® N=900 n (%)	Control* N=903 n (%)
Todos los eventos	65 (7,2%)	97 (10,7%)
Recurrencias Locoregionales	13 (1,4%)	26 (2,9%)
Recurrencias a distancia	38 (4,2%)	48 (5,3%)
Segundo Carcinoma primario	14 (1,6%)	22 (2,4%)
Muerte sin recurrencia o segundo carcinoma primario	0	1 (0,1%)
Total de muertes	21 (2,3%)	34 (3,8%)

*Pacientes control que recibieron tamoxifeno o anastrazol sin Zometa . Todas recibieron goserelin.

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

REGISTRO FOLIO 384 ANMAT

Los objetivos secundarios para este estudio incluyen Sobrevida Libre de Recurrencias (SLR) y Sobrevida Global (SG). Comparado ZOMETA® con el grupo control en la población ITM, hubo una mejoría estadísticamente significativa en la SLR (HR 0,66; 95% IC: 0,49; 0,91; log-rank p=0,01) y una tendencia numérica para una mejoría en SG (HR 0,65; 95% IC: 0,37; 1,12; log-rank p=0,11).
El ensayo también incluyó un subestudio óseo diseñado prospectivamente (n=415), con evaluación de los cambios de densidad ósea en la columna lumbar (DMO) comparando el basal y a los 12 meses como objetivo primario. La DMO en la columna lumbar (a 36 y 60 meses) y el trocánter en la cadera (a 12, 36 y 60 meses) también fueron evaluados en el subestudio. Todas las evaluaciones de la DMO fueron analizadas por una Absorciometría Dual con Rayos X (DEXA). El tratamiento con las drogas en estudio se realizó durante los primeros 36 meses.

En comparación con las medidas basales, hubo una diferencia estadísticamente significativa en la media del porcentaje de cambio en la DMO en la columna lumbar (L1-L4) en el grupo tratado con ZOMETA® comparado con el grupo control (1,2%, 0,7% 5,0%, vs -6,3%, -10,0%, -3,1% a los 12, 36 y 60 meses, respectivamente; p <0,001 utilizando una prueba t-test de 2 muestras en cada punto de tiempo). De manera similar, comparado con el basal hubo una diferencia estadísticamente significativa en la media del porcentaje de cambio en la DMO en el trocánter a favor del grupo tratado con ZOMETA® comparado con el control (1,0%, 1,4%, 3,1% vs -4,2%, -7,0%, -2,7% a los 12, 36 y 60 meses, respectivamente; p<0,001 utilizando el análisis de 2 muestras de t-test en cada punto de tiempo). El análisis de los resultados de la DMO fueron también consistentes con los otros tres estudios con terapia adyuvante con ZOMETA® en mujeres posmenopáusicas (n= total de pacientes: 2194) con cáncer de mama temprano.

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® 4 mg 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 patógenas. Los efectos del tratamiento fueron menos pronunciados en pacientes con lesiones blásticas. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 4.

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

REGISTRO FOLIO 385 ANMAT

Tabla 4: 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		0,020		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	–	NAp	NAp	NAp	NAp
	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
NAp = No aplicable

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 sobrevida 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® 4 mg 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 5.

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

REGISTRO FOLIO 386 ANMAT

Tabla 5: Resultados de eficacia (pacientes con neoplasias sólidas distintas a mama o próstata)

	Algún EER (+HIT)		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	-	NAp	NAp	NAp	NAp
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
NAp = 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® 4 mg tuvo una eficacia comparable con una infusión intravenosa de 90 mg de pamidronato en la prevención de eventos esqueléticos relacionados. Los análisis de eventos múltiples revelaron una reducción significativa del riesgo del 16% (p=0,030) en pacientes tratados con ZOMETA® 4 mg. En la tabla 6 se presentan los resultados de eficacia.

Tabla 6: Resultados de eficacia (pacientes con neoplasia de mama o mieloma múltiple)

	Algún EER (+HIT)		Fracturas*		Radioterapia ósea	
N	Zometa® 4mg 561	Pam 90mg 555	Zometa® 4mg 561	Pam 90mg 555	Zometa® 4mg 561	Pam 90mg 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	-	NAp	NAp	NAp	NAp

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

REGISTRO FOLIO 386 ANMAT

Valor p	0.030	NAp	NAp

* 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 en pacientes con metástasis óseas o lesiones osteolíticas, el perfil de seguridad general fue similar entre todos los grupos de tratamiento (4 mg de ácido zoledrónico, 90 mg de pamidronato y placebo) en cuanto a tipo e intensidad 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 (ERE), que se calculó como el número total de ERE (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 ERE fue de 0,61, lo que indica que el tratamiento con ZOMETA® redujo un 39 % la frecuencia de ERE frente al placebo (p=0,027). La proporción de pacientes que presentaron por lo menos un ERE (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 ERE 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).

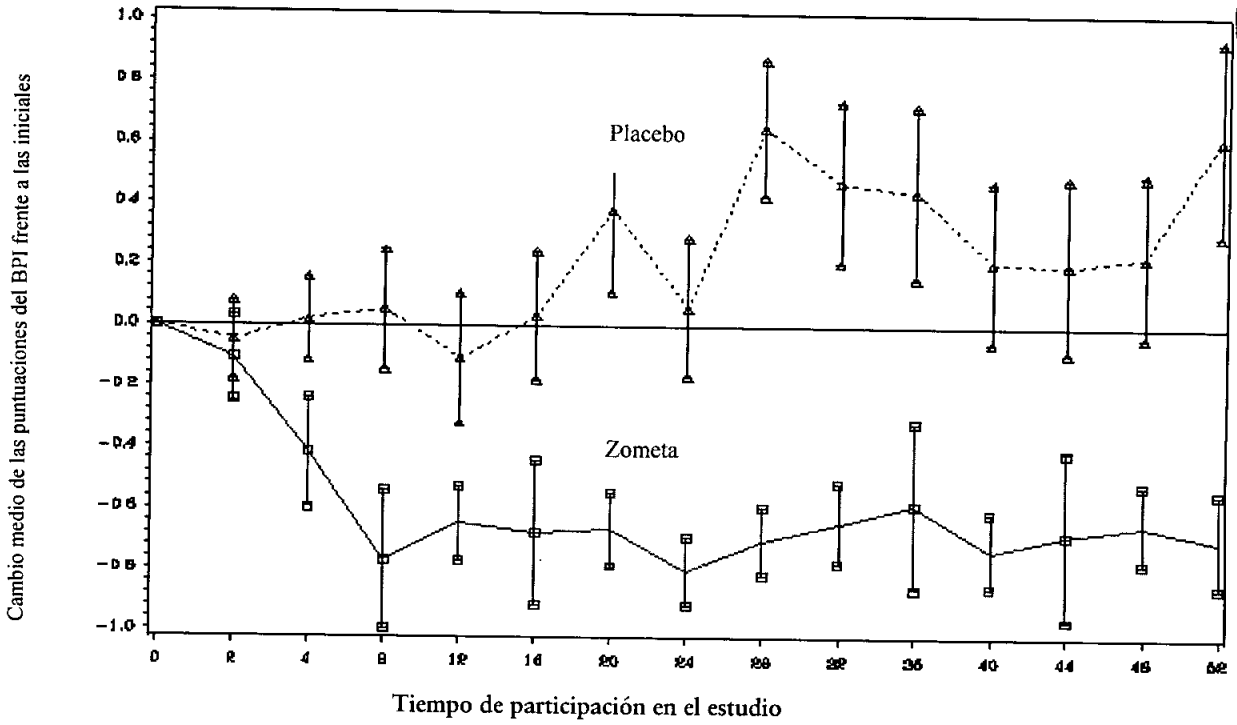
En el grupo tratado con ZOMETA® disminuyeron las puntuaciones medidas con el Inventario Abreviado del Dolor (IAD) a partir de las 4 semanas y en cada intervalo analítico posterior del estudio, mientras que en el grupo del placebo no se modificaron o aumentaron con respecto a las puntuaciones iniciales (Figura 2). 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 2:

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.

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

REGISTRO FOLIO 387 ANMAT



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 pivotales 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:

Tabla 7: Proporción de individuos con respuesta completa por día en estudios combinados de 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 ≥ 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 90 mg. 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.

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

REGISTRO FOLIO 388 DNMAT

Farmacocinética

Las infusiones únicas y múltiples durante 5 y 15 minutos 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, observándose que son independientes de la dosis.

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.

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 hs, seguida por una fase de eliminación prolongada con una vida media $t_{1/2\gamma}$ 146 hs de eliminación terminal. No se observó acumulación del fármaco en plasma después de la administración de dosis múltiples cada 28 días. El ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Durante las primeras 24 hs, el 39±16% de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que el resto se une principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente volviendo a la circulación sistémica y se elimina por vía renal. La depuración (*clearance*) corporal total es 5,04 ± 2,5 L/h, independiente de la dosis y no se ve afectada por el sexo, edad, raza ni peso corporal. 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.

No se dispone de datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia ni en pacientes con deterioro de la función 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.

La depuración (*clearance)* renal del ácido zoledrónico tuvo correlación positiva significativa con la depuración (*clearance)* de creatinina, representando la depuración (*clearance)* renal el 75±33% de la depuración (*clearance)* de creatinina con una media de 84±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 (*clearance*) esperado para el ácido zoledrónico sería de 37% ó 72% respectivamente de la de un paciente con una depuración (*clearance*) de creatinina de 84 mL/min.. Se dispone de limitada información farmacocinética en pacientes con deterioro de la función renal severa [depuración (*clearance*) de creatinina <30 mL/min.].

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.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

La dosis única i.v. 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.

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

REGISTRO FOLIO 389 ANMAT

Toxicidad reproductiva

El ácido zoledrónico fue teratogénico en ratas en dosis s.c. ≥ 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.

Tolerancia local

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

POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

ZOMETA® en polvo debe ser reconstituido en un vial utilizando 5 mL de agua para inyección de la ampolla provista. La solución reconstituida debe ser diluida nuevamente en 100 mL de cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% antes de la infusión (ver "INSTRUCCIONES PARA EL PROFESIONAL SANITARIO"). La solución final de ZOMETA® debe ser administrada por vía intravenosa en un tiempo no menor a 15 min..

ZOMETA® no debe mezclarse con soluciones para infusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, tales como el lactato de Ringer, y debe administrarse en solución i.v. única a través de una línea separada de todos los demás fármacos

Tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo premenopáusica , en combinación con hormonoterapia .

La dosis recomendada de ZOMETA® es una infusión de 4 mg cada 6 meses.

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.

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

Adultos y personas de edad avanzada

La dosis recomendada de ZOMETA® es una infusión de 4 mg cada 3 ó 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)

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®.

Insuficiencia renal

Tratamiento de la hipercalcemia inducida por neoplasias (HIT)

En pacientes 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 µmol/L o >4,5 mg/dL. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con HCM y valores de creatinina sérica <400 µmol/L o <4,5 mg/dL (ver "ADVERTENCIAS").

Prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias avanzadas que involucran el hueso. Tratamiento adyuvante en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano con receptor hormonal positivo en combinación con terapia hormonal

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

REGISTRO FOLIO 370 A.N.M.A.T.

Cuando se instaura un tratamiento con ZOMETA® en pacientes con mieloma múltiple o lesiones óseas metastásicas de tumores sólidos y en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano en tratamiento con hormonoterapia, se deben determinar las concentraciones de creatinina sérica y la depuración (*clearance*) de creatinina (DC). El clearance de creatinina es calculado a partir de los niveles de creatinina sérica usando la fórmula de Cockcraft-Gault. Los pacientes con insuficiencia renal grave antes de iniciar la terapia, definida, en esos pacientes, como una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min, no deberían recibir ZOMETA®. Los pacientes con creatinina sérica ≥265 µmol/L o ≥3,0 mg/dL fueron excluidos de los estudios clínicos realizados con ZOMETA®.

Para los pacientes con metástasis óseas y en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano en tratamiento con terapia hormonal con insuficiencia renal leve o moderada antes de iniciar la terapia, definida, en esas poblaciones, como una depuración de creatinina igual a 30-60 mL/min., se recomiendan las siguientes dosis de ZOMETA® (ver "ADVERTENCIAS").

Depuración 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 (mg•hr/L) (DC=75 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 mL/min.

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 ≥0,5 mg/dL;
- En los pacientes con concentraciones de creatinina sérica anómalas al inicio (>1,4 mg/dL), un aumento ≥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:

Instrucciones para preparar dosis reducidas de ZOMETA®

Extraiga un volumen apropiado de solución reconstituída necesario (4 mg/5 mL) como se indica a continuación:

4,4 mL	para la dosis de 3,5 mg
4,1 mL	para la dosis de 3,3 mg
3,8 mL	para la dosis de 3,0 mg

El volumen extraído de solución reconstituida debe diluirse en 100 mL de una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 % p/v o de una solución estéril de glucosa al 5 % p/v. Se ha de administrar la dosis como una infusión i.v. única durante al menos 15 min.

Para información sobre la reconstitución y dilución de ZOMETA®, véanse las "Instrucciones de uso y manejo".

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

REGISTRO FOLIO 392 ANMAT

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®.

ADVERTENCIAS

General

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

Los parámetros metabólicos habituales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio, así como la creatinina sérica, deben ser cuidadosamente monitoreados después de iniciar el tratamiento 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.

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 con hipercalcemia inducida por neoplasias con 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 bisfosfonatos. 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 bisfosfonatos, 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 la 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 pacientes adultos con metástasis óseas y en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano en tratamiento con terapia hormonal. Si se

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

0046

REGISTRO FOLIO 393 ANMAT

observan signos de deterioro de la función renal durante el tratamiento, la administración de ZOMETA® no deberá reanudarse hasta que las concentraciones de creatinina hayan regresado a ±10% del valor inicial. (Ver "POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACION").

En vista del potencial impacto de los bifosfonatos, incluido ZOMETA® en la función renal, la falta de datos de seguridad clínica extensos en pacientes con falla renal severa (en estudios clínicos definidos por creatinina sérica ≥400 µmol/L ó ≥4,5 mg/dL para pacientes con HIT y ≥265 µmol/L ó ≥3,0 mg/dL para pacientes con neoplasia y metástasis óseas y mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano en tratamiento con hormonoterapia, respectivamente) al inicio del tratamiento y sólo información farmacocinética limitada en pacientes con severa falla renal al inicio del tratamiento (depuración (*clearance*) de creatinina <30 mL/min), el uso de ZOMETA® no está recomendado en pacientes con falla renal severa.

PRECAUCIONES

Dado que sólo se dispone de datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave, no pueden darse recomendaciones específicas para esta población de pacientes.

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

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de ZOMETA® en pacientes pediátricos.

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 bisfosfonatos, 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 con cáncer 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 bisfosfonatos, la cirugía dental puede agravar la situación. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos 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.

Dolor osteomuscular

En experiencias post-marketing, ocasionalmente se ha reportado la aparición de dolores óseos, musculares o articulares incapacitantes en pacientes tratados con bifosfonatos. Estos reportes han sido sin embargo infrecuentes. Esta categoría de drogas incluye al zoledronato. 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.

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

REGISTRO FOLIO 394 ANMAT

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 ≥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.

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

En ensayos clínicos, ZOMETA® ha sido administrado concomitantemente con agentes antineoplásicos, diuréticos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes. El ácido zoledrónico no se une en forma apreciable a las proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas del citocromo P450 humano *in vitro* (Ver "Farmacocinética), aunque no se han realizado estudios específicos de interacción clínica. Se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos como ZOMETA® con aminoglucósidos, 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.

En pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de deterioro de la función renal puede estar incrementado cuando se utilizan bifosfonatos intravenosos como ZOMETA® combinados con talidomida.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos del medicamento sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

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

Las reacciones adversas a ZOMETA® son en general leves y transitorias y similares a las reportadas con otros bifosfonatos y puede esperarse que se produzcan en aproximadamente un tercio de los pacientes con ZOMETA® o con pamidronato (90 mg). 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. En mujeres pre y posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, en tratamiento adyuvante con hormonoterapia, el efecto aditivo del tratamiento concomitante puede acarrear una mayor frecuencia de dolor musculoesquelético.

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 cutánea o prurito.

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

REGISTRO FOLIO 395 A.N.M.A.T.

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. En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano, se observo un 1,1% de pacientes con deterioro de la función renal (Ver "POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION") en el grupo de ZOMETA® vs 0,8% en los pacientes que correspondían al grupo control (sin ZOMETA®). En mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano se reporto un 2,4% de pacientes con deterioro de la función renal en el grupo con ZOMETA® vs 2,0% en el grupo control (sin ZOMETA®). 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 están ordenadas de acuerdo a su frecuencia, las más frecuentes en primer lugar, de acuerdo a la siguiente estratificación: muy frecuente (≥1/10), *frecuentes* (≥1/100, <1/10), *Poco frecuentes* (≥1/1000, <1/100), *raras* (≥1/10000, <1/1000), *muy raras* (<1/10000), se incluyen casos aislados.

Tabla 8

Alteraciones hemáticas y del sistema linfático

Frecuente: Anemia

Poco frecuente: Trombocitopenia, leucopenia

Rara: Pancitopenia

Alteraciones del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, parestesia

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

Alteraciones psiquiátricas

Frecuente: Desórdenes del sueño

Poco frecuentes: Ansiedad

Rara: Confusión

Alteraciones oculares

Frecuente: Conjuntivitis

Poco frecuentes: Visión borrosa

Muy rara: uveítis, epiescleritis

Alteraciones gastrointestinales

Frecuente: 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

Frecuente: Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado, rigidez articular

Poco frecuentes: Calambres musculares

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

REGISTRO FOLIO 396 ANMAT

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 del sistema inmunológico

Poco frecuente: Reacción de hipersensibilidad

Rara: Edema angioneurótico

Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuentes: Pirexia, enfermedad similar a la gripe (incluye: fatiga, escalofríos, malestar y enrojecimiento), edema periférico, astenia

Poco frecuentes: Reacciones en el sitio de administración (incluye dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso

Alteraciones de los parámetros de laboratorio

Muy frecuente: Hipofosfatemia

Frecuente: Aumento de creatinina y urea séricas, hipocalcemia

Ocasional: Hipomagnesemia, hipopotasemia

Rara: Hiperpotasemia, hipernatremia

* Puede observarse una frecuencia mayor en mujeres pre y posmenopáusica con cáncer de mama temprano en tratamiento hormonal concomitante.

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

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 en el mencionado ensayo clínico

Tratamiento adyuvante en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo en combinación con terapia hormonal

El perfil de seguridad de ZOMETA® fue estudiado en un ensayo clínico no controlado activamente, y en tres ensayos clínicos controlados que incluían 1954 mujeres pre y posmenopáusicas, respectivamente, tratadas con ZOMETA® 4 mg durante todo el curso del estudio, en un tiempo de infusión no menor de 15 min. cada 6 meses. La mediana de duración de la exposición para el análisis de seguridad de ZOMETA® 4 mg fue de 36 meses en mujeres premenopáusicas y 42 meses en mujeres posmenopáusicas (extraídos de tres estudios). Las mujeres premenopáusicas también recibían goserelin (3,6 mg s.c.) cada 28 días en combinación con tamoxifeno (20 mg / día p.o) o anastrazol (1 mg/día p.o) mientras que las mujeres posmenopáusicas recibían letrozol (2,5 mg/día p.o) (Ver "Mecanismo de acción").

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

0045 REGISTRO FOLIO 317 ANMAT

El tipo de reacciones adversas observado en esta población generalmente son similares a las previamente observadas en pacientes con cáncer avanzado con afección ósea, incluidas en la tabla 8. La frecuencia de reacciones adversas en la terapia concomitante puede verse sesgada por el efecto aditivo de las diferentes drogas.

La osteonecrosis mandibular, como un evento adverso de la terapia con ZOMETA® fue observada en 3 ensayos conducidos en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, con una incidencia global de 0,5%. La relación causal de estos eventos adversos con ZOMETA® no fue establecida.

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 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 sección de precauciones). Los datos indican una mayor frecuencia de informes de ONM según el tipo de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple).

En casos muy raros, se han observado episodios de hipotensión que produjeron síncopes o colapso circulatorio, primariamente en pacientes con factores de riesgo subyacentes, fibrilación auricular, somnolencia, broncoconstricción reacciones/choques anafilácticos , urticaria , escleritis e inflamación orbitaria .

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

El polvo de ZOMETA® (4 mg) para solución para infusión, es sólo para uso intravenoso.

El polvo primero debe reconstituirse en el vial con 5 mL de agua para preparaciones inyectables que viene en la ampolla suministrada. El polvo debe disolverse perfectamente antes de extraer la solución. Luego, la cantidad de solución reconstituida necesaria debe diluirse con 100 mL de

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

REGISTRO FOLIO 398 ANMAT

solución para infusión sin calcio (solución de cloruro de sodio al 0,9 % p/v o solución de glucosa al 5% P/V).

En caso de haber estado refrigerada la solución, deberá permitirse que la misma alcance temperatura ambiente previo a la administración.

INSTRUCCIONES PARA EL PROFESIONAL SANITARIO

Cómo preparar y administrar ZOMETA®

- Para preparar una solución para infusión que contenga 4 mg de ZOMETA®, añadir en condiciones asépticas, al vial que contiene el polvo ZOMETA®, 5 mL de agua para preparaciones inyectables tomados de la ampolla suministrada en el envase. Agitar el vial suavemente para disolver el polvo.
- Diluir la solución reconstituida ZOMETA® (5 mL) con 100 mL de una solución para infusión sin calcio. Si se necesita una dosis menor de ZOMETA®, extraer primero el volumen de solución reconstituida correcto (4 mg/5 mL) según indica el siguiente cuadro y luego diluirlo con 100 mL de solución para infusión. Para evitar posibles incompatibilidades, la solución para infusión utilizada para la dilución debe ser de cloruro de sodio al 0,9% p/v o de glucosa al 5% p/v.

  No mezclar la solución reconstituida ZOMETA® con soluciones que contengan calcio u otros cationes divalentes (por ejemplo con solución de Ringer lactato).

Instrucciones para la preparación de dosis reducidas de ZOMETA®

Extraer el volumen necesario de solución reconstituida (4 mg/5 mL), como se indica a continuación:

4,4 mL	para una dosis de 3,5 mg
4,1 mL	para una dosis de 3,3 mg
3,8 mL	para una dosis de 3,0 mg

- Es preferible usar inmediatamente la solución para infusión ZOMETA®. De lo contrario, su conservación antes de su uso quedará bajo la responsabilidad del profesional sanitario. El producto debe conservarse en refrigeración a 2-8°C. Antes de administrarlo, esperar a que la solución refrigerada regrese a temperatura ambiente.
- El tiempo total entre la reconstitución, la dilución, la conservación en refrigeración y el final de la administración no debe sobrepasar 24 horas.
- La solución que contiene ZOMETA® debe administrarse en forma de una infusión intravenosa única durante por lo menos 15 min. Debe comprobarse la correcta hidratación del paciente antes y después de la administración de ZOMETA®.
- Los estudios con frascos de vidrio y distintos tipos de bolsas y líneas de infusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno (llenadas previamente con solución de cloruro de sodio al 0,9% P/V o solución de glucosa al 5% P/V), no indicaron incompatibilidades con ZOMETA®.
- Como no existen datos sobre la compatibilidad de ZOMETA® con otras sustancias administradas por vía intravenosa, ZOMETA® no debe mezclarse con otros medicamentos / sustancias, y siempre debe administrarse por una línea de infusión separada.

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

REGISTRO FOLIO 399 ANMAT

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 comuníqueselo a su médico.

ZOMETA® 4 mg polvo para solución para infusión.

El principio activo de ZOMETA® es ácido zoledrónico. Se suministra como polvo en un frasco-ampolla. Un frasco-ampolla contiene 4 mg de ácido zoledrónico.

Los demás componentes son: manitol, citrato de sodio.

También se proporciona en el envase una ampolla que contiene 5 mL de agua para inyección , que se utiliza para disolver el polvo antes de la infusión .

QUE ES ZOMETA® Y PARA QUE SE UTILIZA

QUE ES ZOMETA

ZOMETA® se presenta como polvo en un frasco-ampolla junto con una ampolla de agua en la que se disuelve el polvo.

ZOMETA® se administra como infusión en vena después de su adecuada preparación.

Se utiliza ácido zoledrónico es un compuesto nuevo y muy potente perteneciente a un grupo de sustancias llamadas bifosfonatos.

PARA QUE SE UTILIZA ZOMETA®

- Para el tratamiento en muejres premenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivo (de estrógeno y/o progesterona), en combinación con terapia hormonal.
- Tratar las metástasis óseas (diseminación de la neoplasia) y para disminuir la cantidad de calcio en la sangre en pacientes con hipercalcemia inducida por neoplasias.
- Para prevenir eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias avanzadas que involucran al hueso.

Cómo actúa ZOMETA®

El ácido zoledrónico se une a los huesos y reduce la velocidad de la remodelación ósea. Se utiliza para reducir la cantidad de calcio en sangre en los casos en que es demasiado alto, debido a la presencia de una neoplasia. Las neoplasias 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 neoplasias.

En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano, el ácido zoledrónico ejerce un efecto anticáncer además de la terapia hormonal.

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

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

REGISTRO FOLIO 400 ANMAT

No se le debe administrar ZOMETA®:

- Si usted 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®
- Si está embarazada
- Si está amamantando.

Pregunte a su médico si tiene alguna otra duda.

Tenga especial cuidado con ZOMETA®

- Si tiene un problema de hígado
- Si tiene o ha tenido un problema de riñón
- Si tiene o ha tenido un problema de corazón
- 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® Usted no debe ser tratado con ZOMETA® concomitantemente.

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, dígaselo 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 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. ZOMETA® no debe ser utilizado por mujeres en periodo de lactancia.

Conducción de vehículos y uso de maquinas
No se han estudiado los efectos de ZOMETA® en la conducción de vehículos, utilización de máquinas y en la realización de otras actividades que requieran toda su atención.

Uso de otros medicamentos
Informe a su médico de los medicamentos que está tomando o ha tomado recientemente, incluyendo los que no fueron prescriptos por un médico. Es particularmente importante que su médico sepa si también está tomando aminoglucósidos (un tipo de medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones graves), dado que la combinación de éstos con bifosfonatos puede disminuir acentuadamente la concentración de calcio en la sangre. Comente con su médico si

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

REGISTRO FOLIO 401 ANMAT

usted está tomando talidomida u otros medicamentos conocidos como perjudiciales para sus riñones.

CÓMO SE UTILIZA ZOMETA®

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.

Cuándo se administra ZOMETA®
Su médico determinará cuándo se le administrará ZOMETA®.

Durante cuánto tiempo se administra ZOMETA®

Si usted es una mujer premenopáusica que está siendo tratada para el cáncer de mama temprano, en combinación con terapia hormonal, recibirá una infusión de ZOMETA® cada 6 meses.
Si está siendo tratado para prevenir eventos esqueléticos relacionados se le administrará ZOMETA® por infusión endovenosa cada 3 o 4 semanas. Su médico decidirá cuántas infusiones endovenosas necesita y con qué frecuencia debe recibirlas.
Si está siendo tratado por hipercalcemia inducida por neoplasias, sólo se le administrará una infusión endovenosa de ZOMETA®.

Si tomara 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, ZOMETA® puede tener efectos adversos. 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, comuníqueselo a su médico, enfermera o farmacéutico.

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

- Nivel bajo de fosfato en sangre

Comunes (afectan a menos de 1 de cada 10 pacientes)

- Hormigueos y adormecimiento de manos o pies (parestesia)
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Hinchazón de 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

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

REGISTRO FOLIO 402 ANMAT

- 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 (si usted es una mujer premenopáusica tratada para el cáncer de mama temprano, en combinación con terapia hormonal, quizás pueda tener estos efectos adversos más frecuentemente)
- 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

Raras (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 cardiaca
- 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

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

REGISTRO FOLIO 403

- Erupción cutánea con picazón

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 el ácido zoledrónico para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Actualmente se desconoce si el ácido zoledrónico causa este ritmo cardiaco irregular, pero deberá informarle a su médico si presentara dicho síntoma luego de haber recibido ácido zoledrónico.

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

PRESENTACION

Envases que contienen 1, 4 ó 10 frascos-ampolla de polvo liofilizado con 4 mg de ácido zoledrónico anhidro cada uno, con 1, 4 ó 10 ampollas de diluyente.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

La solución reconstituída de ZOMETA® mantiene su estabilidad química y física durante 24 horas a temperatura ambiente.

Después de la reconstitución y dilución en condiciones asépticas, se aconseja utilizar de inmediato el producto. En caso de no utilizarlo de inmediato, la duración y las condiciones de conservación previa a su uso, será responsabilidad del profesional. El tiempo total transcurrido entre la dilución, el almacenamiento en heladera entre 2° y 8°C y el final de la administración, no deberá exceder las 24 horas.

Incompatibilidades

Los estudios realizados con frascos de vidrio y con diferentes tipos de bolsas para infusión y guías de infusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno (prellenadas con solución de cloruro sódico al 0,9% P/V o de glucosa al 5% P/V) no revelaron incompatibilidad con ZOMETA®.

Para evitar incompatibilidades potenciales, la solución reconstituida de ZOMETA® debe diluirse con una solución de cloruro sódico al 0,9% P/V o de glucosa al 5% P/V.

La solución reconstituida de ZOMETA® no debe mezclarse con soluciones que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de lactato sódico compuesta (de Ringer), y debe administrarse en una solución intravenosa única en una guía aparte de los otros fármacos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

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

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

Ultima revisión: CDS: 25/11/2009

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