**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:** DI-2023-1187-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 10 de Febrero de 2023

**Referencia:** EX-2022-97728247-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-97728247-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZOMETA / ACIDO ZOLEDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION, ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg/5 ml (equivalente a 4,264 mg de Acido zoledrónico monohidratado), aprobado por Certificado N° 49.554.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada ZOMETA / ACIDO ZOLEDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION, ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg/5 ml (equivalente a 4,264 mg de Acido zoledrónico monohidratado), el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-03638047-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-03638329-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº49.554, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-97728247-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.02.10 17:26:55 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.10 17:27:02 -03:00

# ZOMETA®
# ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg/5 mL

Solución concentrada para infusión
Venta bajo receta — Industria Suiza / Austríaca

## FÓRMULA

Cada frasco-ampolla de 5 mL contiene:

Ácido zoledrónico anhidro (equivalente a 4,264 mg de ácido zoledrónico monohidratado).....4 mg
Excipientes: manitol 220, 00 mg; citrato de sodio 24,00 mg; agua para inyección c.s.p. 5 mL.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la resorción osteoclástica. Clasificación ATC: M05B A08.

## INDICACIONES

- 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].

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

### Mecanismo de Acción

*Hipercalcemia en neoplasias y metástasis óseas de tumores sólidos*

El ácido zoledrónico es una droga altamente potente pertenece a una clase de bifosfonatos 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 anti angiogénica y actividad analgésica.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- *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 anti adhesiva / anti-invasiva.

**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 ni en pacientes con deterioro de la función hepática.

*Distribución*

El ácido zoledrónico presenta baja afinidad por los componentes celulares de la sangre humana con una relación de concentración media de sangre a plasma de 0,59 en un rango de concentración de 30 ng/mL a 5000 ng/mL. La unión a proteína plasmática es baja, con la fracción no unida en un rango desde 60% a 2 ng/mL a 77% a 2000 ng/m 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 3 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 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±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.

*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



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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±33% del *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 50 mL/min (insuficiencia renal moderada), el *clearance* esperado para el ácido zoledrónico sería de 72% 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 3 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 68 a 84 años de edad), y el peso corporal.

**Estudios 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® 4 mg demostró tener una ventaja significativa frente al placebo en la proporción de pacientes que tuvieron al menos 1 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 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 |



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 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

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 2 meses, en la población de pacientes que tenían otras neoplasias sólidas que involucraban al hueso, cuya mediana de sobrevida fue de sólo 6 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® 4 mg 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® 4 mg 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 (+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 | 1,74 | 2,71 | 0,39 | 0,63 | 1,24 | 1,89 |



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| esquelética | | | | | | |
| 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 1 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 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
N Ap = 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.



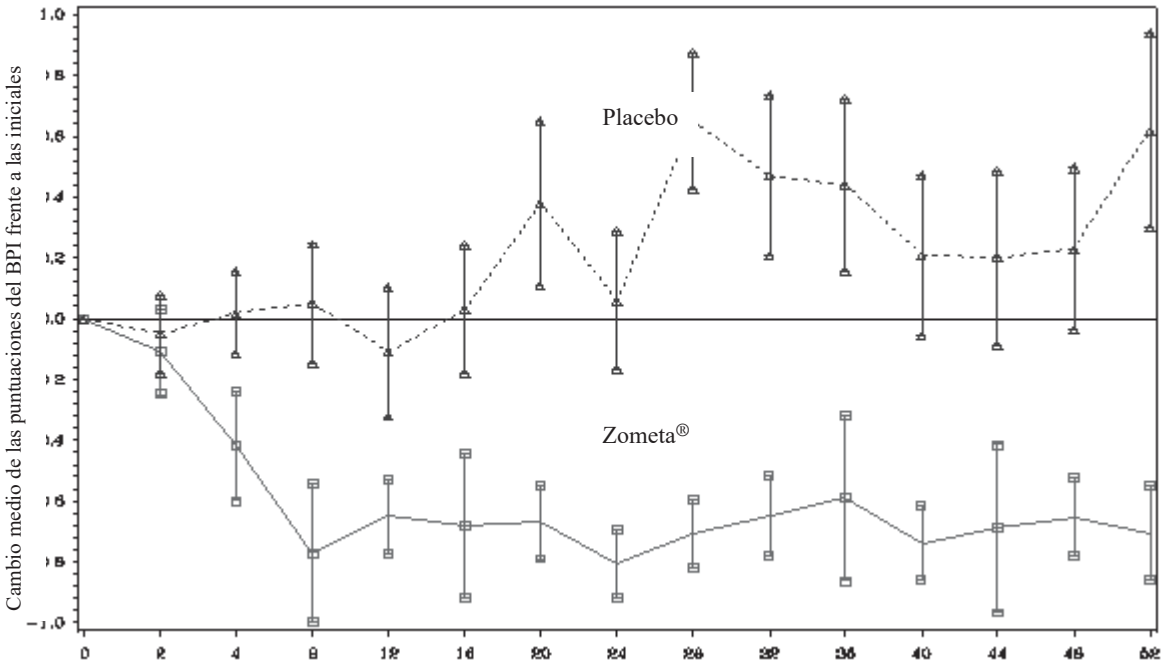
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 4 semanas durante 1 año.

Después de 1 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 1 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 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.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Para evaluar los efectos de Zometa® frente a pamidronato 90 mg, se combinaron en un análisis preplanificado los resultados de 2 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 4: 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 2 dosis de Zometa®.

En estudios clínicos realizados en pacientes con hipercalcemia asociada a neoplasias, el perfil de seguridad global en los 3 grupos tratados (ácido zoledrónico 4 y 8 mg y pamidronato 90 mg) fue similar en tipo y severidad.

**Datos preclínicos sobre seguridad**

*Estudios de toxicidad*

En estudios de administración parenteral en bolo 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 una vez cada 2 o 3 días por vía I.V. a perros por hasta 52 semanas, también fue bien tolerada.

El hallazgo más frecuente en estudios a dosis repetidas consistió en un incremento primario de la esponjosa en las metáfisis de los huesos largos en animales en crecimiento en casi todas las dosis, un hallazgo que reflejó la actividad farmacológica antiresortiva.

El hígado fue identificado como un órgano blanco mayor para toxicidad en estudios parenterales con ácido zoledrónico. En estudios de infusión intravenosa, la tolerablidad renal fue observada en ratas a las cuales se administró seis infusiones a dosis de hasta 0.6 mg/Kg en intervalos de 3 días, mientras que cinco infusiones de 0,25 mg/Kg fueron administrados en intervalos de 2 a 3 semanas fueron bien toleradas en perros.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

*Toxicidad reproductiva*
Para toxicidad reproductiva ver "Embarazo, lactancia y Mujeres y hombres en edad de procrear".

*Mutagenicidad*
El ácido zoledrónico no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad *"In vitro" e "In vivo"* realizados.

*Carcinogenicidad*
En estudios orales carcinogénicos en roedores, el ácido zoledrónico reveló que no tiene potencial carcinogénico.

## POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La solución concentrada de Zometa® 4 mg/5mL para perfusión 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.

### *Régimen de dosis*

**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 1 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)**

En adultos y pacientes de edad avanzada la dosis de Zometa® recomendada es de 1 infusión única de 4 mg. Deben mantenerse bien hidratados los pacientes previo y posterior a la administración de Zometa®.

### *Poblaciones especiales*

**Tratamiento de pacientes con 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.

- *Prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias avanzadas que involucran el hueso*

Cuando se instaura un tratamiento con Zometa® en pacientes con mieloma múltiple o lesiones óseas metastásicas de tumores sólidos, 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 Cockcraft-Gault. Los pacientes con insuficiencia renal grave antes de iniciar la terapia, definida en esos pacientes como una depuración de creatinina



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 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").

| *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 (mg•hr/l) ($Cl_{Cr}$=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

**Modo de administración**

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

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 intravenosa única a través de una línea separada de todos los demás fármacos en no menos de 15 minutos.

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

**Instrucciones para preparar dosis reducidas de Zometa®**

En pacientes con deficiencia renal leve a moderada, la cual se define como CLcr 30 a 60 mL/min, se recomienda reducir las dosis de Zometa®, excepto en pacientes con HCM (ver "POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Extraiga un volumen apropiado del concentrado líquido, por ejemplo:

| | |
|---|---|
| 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 presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La cantidad extraída de concentrado líquido 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 dilución de Zometa®, ver "Instrucciones de uso y manejo".

## CONTRAINDICACIONES

- Embarazo y lactancia (ver "Embarazo, lactancia y Mujeres y hombres en edad de procrear"),
- 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 pacientes con deterioro de la función renal leve a moderado, para asegurar que los mismos estén adecuadamente hidratados.

Los parámetros metabólicos estándar 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 son desconocidos.

La seguridad y eficacia de Zometa® en pacientes pediátricos no fue establecida.

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 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 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.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 con HCM. Si se 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 "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

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 ≥400 µmol/L o ≥4,5 mg/dL para pacientes con HIT y ≥265 µmol/L o ≥3,0 mg/dL para todos los otros pacientes, respectivamente. En estudios farmacocinéticos, los pacientes con severa falla renal fueron definidos como aquellos con *clearance* de creatinina basal <30 mL/min.

**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.

**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**

*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 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



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

*Osteonecrosis de otros sitios anatómicos*

Han sido reportados casos de osteonecrosis en otros sitios anatómicos incluyendo las caderas, el fémur y el canal auditivo externo, predominantemente en pacientes adultos con cáncer tratados con bifosfonatos incluyendo Zometa®.

**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 supracondílea. 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, 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.

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.

**Dolor osteomuscular**

En experiencias post-marketing, ocasionalmente se ha reportado la aparición de dolores óseos, musculares o articulares incapacitantes en pacientes tratados con bifosfonatos. 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 retratamiento con el mismo u otros bifosfonatos.

**Hipocalcemia**

Ha sido reportada hipocalcemia en pacientes tratados con Zometa®. Las arritmias cardíacas y los eventos adversos neurológicos (convulsiones, tetanias y entumecimiento) han sido reportados secundariamente a los casos de hipocalcemia severa. En algunas instancias, la hipocalcemia puede poner en riesgo la vida. Se debe tener precaución al administrar Zometa® con otros medicamentos que causan hipocalcemia, ya que puede tener efecto sinérgico resultando en un hipocalcemia severa (Ver "Interacciones"). El calcio sérico debe ser medido y la hipocalcemia debe ser corregida antes de iniciar la terapia con Zometa®. Los pacientes deben recibir suplementos adecuados con calcio y vitamina D.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**Interacciones**

*Interacciones anticipadas para ser consideradas*

Se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos como Zometa® con aminoglucósidos o calcitonina o diuréticos de asa, dado que estos 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.

*Interacciones observadas para ser consideradas*

También se recomienda cautela a la hora de administrar Zometa® con medicamentos antiangiógenos, pues se ha observado incremento de la incidencia de ONM en pacientes tratados simultáneamente con tales medicamentos.

*Ausencia de interacciones*

En ensayos clínicos, Zometa® ha sido administrado concomitantemente con agentes antineoplásicos, diuréticos (excepto para diuréticos de asa), antibióticos, y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente aparentes.
No se necesita ajuste de dosis para Zometa® al administrase concomitantemente con talidomida, excepto en pacientes con deterioro renal moderado en línea basal (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN"). La administración concomitante de talidomida (100 mg 1 vez al día) con Zometa® (4 mg administrado como una infusión de 15 minutos) no cambio significativamente la farmacocinética del ácido zoledrónico y el *clearance* de creatinina de los pacientes con mieloma múltiple.

**Embarazo, lactancia y Mujeres y hombres en edad de procrear**

*Embarazo*

*Resumen del riesgo*

Zometa® no debe utilizarse durante el embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES").

Puede haber riesgo de daño fetal (por ejemplo, esquelético y otras anomalías) si una mujer queda embarazada (ver "CONTRAINDICACIONES") mientras recibe tratamiento con bisfosfonatos [138]. No se ha establecido el impacto de las variables tales como el tiempo entre la interrupción del tratamiento con bisfosfonato y la concepción, el bisfosfonato usado particularmente, y la vía de administración de este riesgo. Los estudios en ratas han demostrado efectos toxicológicos reproductivos. El riesgo potencial en humanos es desconocido.

*Datos*

- *Datos en humanos*

No hay estudios adecuados y bien controlados de Zometa® en mujeres embarazadas.

- *Datos en animales*

Se realizaron estudios de teratogenicidad en dos especies; en ambos el ácido zoledrónico fue administrado por vía subcutánea. La teratogenicidad fue observada en ratas a dosis ≥0.2 mg/kg/día (2,4 veces la exposición humana prevista, basada en la comparación del ABC) y se manifestó como malformaciones externas, viscerales y esqueléticas. Se observó distocia a la dosis mínima testeada en ratas (0.01 mg/kg/día).



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No se observaron efectos teratogénicos o embrio/fetales en conejos, pero la toxicidad maternal fue marcada a 0,1 mg/Kg/día. Los efectos adversos maternales fueron asociados con y pueden ser causados por, hipocalcemia inducida por el medicamento.

***Lactancia***

*Resumen del riesgo*

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

***Mujeres y hombres en edad de procrear***

Las mujeres en edad de procrear deben ser informadas acerca del posible riesgo para el feto y se debe aconsejar que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Zometa®.

*Esterilidad*

La fertilidad se redujo en las ratas tratadas por vía subcutánea con 0,01 mg/kg/día de ácido zoledrónico. No hay datos disponibles en humanos.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen del perfil toxicológico**

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Zometa® en las indicaciones aprobadas son: reacciones anafilácticas, acontecimientos adversos oculares, osteonecrosis de la mandíbula, fracturas femorales atípicas, fibrilación auricular, disfunción renal, reacciones de fase aguda e hipocalcemia. La frecuencia de las reacciones adversas se indica en la Tabla 5 o en reacciones adversas "Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados con frecuencia desconocida".

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 tratados con Zometa®.

En los 3 días siguientes a la administración de Zometa® se ha registrado con frecuencia una reacción de fase aguda, con síntomas como pirexia, fatiga, dolor óseo, escalofríos y seudogripales y artritis con subsecuente inflamación de las articulaciones; estos síntomas suelen resolverse en unos días. 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®. Poco frecuentemente, 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.

Poco frecuentemente se han observado casos de erupción o prurito.

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



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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, la 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 para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III) *muy frecuente* (≥1/10), *frecuente* (≥1/100, <1/10), *poco frecuente* (≥1/1000, <1/100), *rara* (≥1/10000, <1/1000), *muy rara* (<1/10000).

**Tabla 5**

| | |
|---|---|
| **Alteraciones hemáticas y del sistema linfático** | |
| *Frecuentes:* | Anemia. |
| *Poco frecuentes:* | Trombocitopenia, leucopenia. |
| *Raras*: | Pancitopenia. |
| **Alteraciones del sistema inmunológico** | |
| *Poco frecuentes*: | Reacción de hipersensibilidad. |
| *Raras:* | Angioedema. |
| **Alteraciones del sistema nervioso** | |
| *Frecuentes*: | Cefaleas, parestesia. |
| *Poco frecuentes*: | Mareos, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblor. |
| *Raras*: | Convulsiones, hipostesia, tetania (secundaria a hipocalcemia). |
| **Alteraciones psiquiátricas** | |
| *Frecuentes*: | Desórdenes del sueño. |
| *Poco frecuentes*: | Ansiedad. |
| *Raras*: | Confusión. |
| **Alteraciones oculares** | |
| *Frecuentes:* | Conjuntivitis. |
| *Poco frecuentes*: | Visión borrosa. |
| *Raras:* | Uveítis. |
| **Alteraciones gastrointestinales** | |
| *Frecuentes*: | Náuseas, vómitos, disminución del apetito, constipación. |
| *Poco frecuentes:* | Diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, sequedad de boca. |
| **Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino** | |
| *Poco frecuentes:* | Disnea, tos. |
| *Raras:* | Enfermedad pulmonar intersticial. |
| **Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo** | |
| *Frecuentes:* | Hiperhidrosis. |
| *Poco frecuentes:* | Prurito, exantema (incluye eritomatoso y macular). |
| **Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo** | |



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

| | |
|---|---|
| *Frecuentes:* | Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado, rigidez articular. |
| *Poco frecuentes:* | Osteonecrosis de la mandíbula, Calambres musculares. |
| **Alteraciones cardíacas** | |
| *Raras:* | Bradicardia, arritmia cardíaca (secundaria a hipocalcemia). |
| **Alteraciones vasculares** | |
| *Frecuentes*: | Hipertensión. |
| *Poco frecuente:* | Hipotensión. |
| **Alteraciones renales y urinarias** | |
| *Frecuentes:* | Insuficiencia renal. |
| *Poco frecuentes:* | Falla renal aguda, hematuria, proteinuria. |
| *Rara:* | Síndrome de Fanconi adquirido. |
| **Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración** | |
| *Frecuentes:* | Reacción de fase aguda, 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. |
| *Rara*: | artritis e inflamación de las articulaciones con un síntoma de reacción de fase aguda |
| **Investigaciones** | |
| *Muy frecuentes:* | Hipofosfatemia. |
| *Frecuentes*: | Aumento de creatinina y urea séricas, hipocalcemia. |
| *Poco frecuentes:* | Hipomagnesemia, hipopotasemia. |
| *Raras:* | Hiperpotasemia, hipernatremia. |

**Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados**

Tras la autorización del uso de Zometa® se han reportado las reacciones adversas mediante reportes espontáneos y casos de literatura que se mencionan a continuación. Como esas reacciones fueron notificadas voluntariamente desde una población de tamaño indeterminado y están sujetas a factores de confusión, no es posible calcular de forma fiable su frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación del sistema de órganos en MedDRA. Dentro de cada clase de sistema de órganos, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

*Tabla 6: Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados (Frecuencia desconocida)*

| |
|---|
| **Trastornos del sistema inmunitario** |
| Reacción o choque anafiláctico. |
| **Trastornos del sistema nervioso:** |
| Somnolencia. |
| **Trastornos oculares** |
| Episcleritis, escleritis e inflamación orbital. |



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

| **Trastornos cardíacos:** |
|---|
| Fibrilación auricular. |
| **Trastornos vasculares:** |
| Hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio, principalmente en pacientes con factores de riesgo subyacentes. |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:** |
| Broncoespasmo |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** |
| Urticaria |
| **Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo:** |
| Dolor óseo, articular o muscular intenso y ocasionalmente incapacitante, fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de la clase de los bisfosfonatos, como Zometa®). |

**Descripción de reacciones adversas específicas**

*Disfunción renal*

Zometa® se ha asociado a notificaciones de disfunción renal. En un análisis conjunto de los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos que se realizaron para el registro de Zometa® como tratamiento preventivo de las complicaciones óseas en pacientes aquejados de neoplasias malignas que afectan al hueso, la frecuencia de acontecimientos de disfunción renal bajo sospecha de guardar relación con Zometa® (es decir, de reacciones adversas) fue la siguiente: mieloma múltiple (3,2%), cáncer de próstata (3,1%), cáncer de mama (4,3%), tumores del pulmón y otros tumores sólidos (3,2%). Los factores que pueden acrecentar el deterioro de la función renal son la deshidratación, la disfunción renal preexistente, los ciclos múltiples de Zometa® u otros bisfosfonatos, así como el consumo de medicamentos nefrotóxicos o la administración de infusiones más rápido de lo que actualmente se recomienda. Se han descrito casos de deterioro de la función renal y de progresión hacia la insuficiencia renal y la diálisis tras la administración de la dosis inicial o de una sola dosis de Zometa® (ver "PRECAUCIONES" y "ADVERTENCIAS").

*Osteonecrosis*

Casos de osteonecrosis (primariamente de las mandíbulas, pero también en otros sitios anatómicos incluyendo la cadera, el fémur y el canal auditivo externo) han sido reportados predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos, incluyendo Zometa®. Muchos pacientes con osteonecrosis mandibular 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, drogas anti-angiogénicos, radioterapia o corticoesteroides) y condiciones co-mórbidas (p. ej., anemia, coagulopatías, infección, enfermedad oral preexistente). 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.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

*Reacción de fase aguda*

Esta reacción adversa comprende una constelación de síntomas, como fiebre (pirexia), cansancio, dolor óseo, escalofríos y manifestaciones parecidas a las de la gripe y artritis con subsecuente inflamación de las articulaciones. Sobreviene en los 3 días siguientes a la infusión de Zometa® y también se describe como síntomas "seudogripales" o "posteriores a la administración"; estos síntomas suelen resolverse en unos pocos días.

"Información para profesionales médicos

El producto Zometa® cuenta con Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis."

## SOBREDOSIFICACIÓN

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/5 mL solución concentrada para infusión, es sólo para uso I.V.. Previo a la administración, los 5,0 mL de solución concentrada de un frasco-ampolla deben ser diluidos con 100 mL de una infusión libre de 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.

Después de la dilución aséptica, es preferible utilizar el producto diluido de inmediato, la solución reconstituida debe ser almacenada de 2° a 8°C. La duración y las condiciones de almacenamiento antes del uso se encuentran bajo responsabilidad del profesional de la salud. El tiempo total entre dilución, conservación en heladera de 2° a 8°C y el final de la administración no debe exceder las 24 horas.

Cualquier solución no utilizada debe ser desechada. Sólo soluciones claras libres de partículas y descoloración deben ser utilizadas.

## PRESENTACIONES

Envase que contiene 1 frasco-ampolla con 5 mL de solución concentrada de 4 mg de ácido zoledrónico anhidro.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La solución concentrada de Zometa® diluida en 100 mL de solución fisiológica salina o solución de glucosa al 5% p/v es estable por 24 horas en heladera a temperaturas entre 2 y 8°C.

Después de la 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 previas 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 concentrada de Zometa® debe diluirse con una solución de cloruro sódico al 0,9% p/v o de glucosa al 5% p/v.

El concentrado de 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 intravenosa única a través de una línea separada de todos los demás fármacos.

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

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

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

o

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

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

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

CDS: 27 Jun 2022

Tracking number: N/A



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**
**Anexo**

**Número:** IF-2023-03638047-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 10 de Enero de 2023

**Referencia:** EX-2022-97728247- NOVARTIS - Prospectos - Certificado N49.554

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.10 12:55:44 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.10 12:55:45 -03:00

# ZOMETA®
# ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg/5 mL

Solución concentrada para infusión
Venta bajo receta — Industria Suiza / Austríaca

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 esté reportado en el prospecto, por favor comuníqueselo a su médico

## FÓRMULA

Cada frasco-ampolla de 5 mL contiene:
Ácido zoledrónico anhidro (equivalente a 4,264 mg de ácido zoledrónico monohidratado)…….. 4 mg
Excipientes: manitol 220, 00 mg; citrato de sodio 24,00 mg; agua para inyección c.s.p. 5 mL.

**En este prospecto**


- ✓ ¿Qué es Zometa® y para qué se utiliza?
- ✓ Antes de que le sea administrado Zometa®
- ✓ Forma de utilizar Zometa®
- ✓ Posibles efectos adversos
- ✓ ¿Cómo conservar Zometa®?
- ✓ Incompatibilidades
- ✓ Presentación


## ✓ ¿Qué es Zometa® y para qué se utiliza?

*¿Qué es Zometa®?*

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

Zometa® se presenta como un líquido concentrado en un frasco-ampolla, que previo a su uso es diluido.
Zometa® se administra como infusión en vena después de su adecuada preparación.

*¿Para qué se utiliza Zometa®?*

- para 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.


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

• 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.

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.
- **Si está** embarazada.
- **Si está** amamantando.

Si algo de todo esto le aplica a Usted, no utilice Zometa® e informe a su médico. 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 tiene asma o es sensible al ácido acetilsalicílico.
- Si padece o ha padecido dolor, hinchazón o entumecimiento de la mandíbula, "mandíbula muy pesada", se le ha aflojado un diente o cualquier otro síntoma oral.
- **Si Usted está bajo** un tratamiento odontológico o va a ser sometido a una cirugía dental, informe a su dentista que está recibiendo Zometa®.
- Si ha padecido o padece rigidez o dolor articular y dificultad de movimiento (especialmente de la cadera o los muslos) o dolor alrededor del conducto auditivo externo, consulte con su médico, ya que pueden ser síntomas de un trastorno óseo denominado osteonecrosis (daño del tejido óseo debido a la falta de irrigación sanguínea del hueso).

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, su cuidado rutinario y de los controles dentales regulares. Informe inmediatamente cualquier síntoma oral, como aflojamiento de un diente, dolor, hinchazón, no cicatrización de aftas o secreción, durante el tratamiento con Zometa®.

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.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

Los niveles reducidos de calcio en sangre (hipocalcemia), que a veces producen calambres musculares, piel seca y sensación de calor, han sido reportados en pacientes tratados con Zometa®. Han sido reportados ritmo cardíaco irregular (arritmia cardíaca), convulsiones, espasmos y crispaciones (tetania) como secundarios a hipocalcemia severa. En algunos casos la hipocalcemia puede poner en riesgo la vida. Si Usted tiene hipocalcemia preexistente, debe ser corregida antes de iniciar la primera dosis de Zometa®. Se le administrarán suplementos de calcio y vitamina D.

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, comuníqueselo al médico antes de recibir 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), calcitonina ( un tipo de medicamento utilizado para tratar la osteoporosis postmenopáusica y la hipocalcemia), diuréticos de asa (tipo de medicamento para tratar la presión sanguínea elevada o edema), u otros medicamentos que disminuyen el calcio, 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.

*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. No debe amamantar durante el tratamiento con Zometa®.

- ✓ **Forma de utilizar Zometa®**

Siga cuidadosamente todas las instrucciones dadas por su médico, enfermera o farmacéutico.

*Qué 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.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

*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 ó 4 semanas.

Si está siendo tratado por hipercalcemia inducida por neoplasias, sólo se le administrará 1 infusión endovenosa de Zometa®.

Su médico decidirá con qué frecuencia debe recibir las infusiones.

*Si se administra 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.

***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***

**Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, algunos efectos adversos podría 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, comuníqueselo a su médico, enfermera o farmacéutico.**

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.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- 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.
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis).

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

- Dolor de boca, de los dientes o de la mandíbula, aftas bucales, aftas que no cicatrizan, secreción, hinchazón, boca seca,, 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.
- Sentido del gusto alterado.
- Temblores.
- Ansiedad.
- Visión borrosa.
- Dolor abdominal.
- Malestar estomacal después de las comidas.
- Aumento de peso.

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.
- Síntomas seudogripales incluyendo artritis e hinchazón de las articulaciones.
- Enfermedad pulmonar.
- Ojos doloridos rojos/hinchados (uveítis).
- Un trastorno del funcionamiento de los riñones, llamado síndrome de Fanconi



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

- Desmayo debido a baja presión sanguínea.
- Dolor óseo, articular y muscular intenso, ocasionalmente incapacitante.
- Somnolencia.
- Ritmo cardíaco irregular (arritmia cardíaca).
- Convulsiones. Informe a su médico inmediatamente si experimenta estos síntomas.
- Entumecimiento (hipoestesia).
- Espasmo y temblores (tetania). Informe a su médico inmediatamente si experimenta estos síntomas.
- Reacción alérgica severa.
- 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 descripto 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.

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

✓ **Instrucciones para el profesional sanitario**

*¿Cómo preparar y administrar Zometa®?*

- Para preparar una solución para infusión que contenga 4 mg de Zometa®, diluir el concentrado Zometa® (5,0 mL) con 100 mL de una solución para infusión sin calcio ni cualquier otro catión divalente. Si se necesita una dosis menor de Zometa®, extraer primero el volumen correcto (ver 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 el concentrado Zometa® con soluciones que contengan calcio o cualquier otro catión divalente (por ejemplo, con la solución de Ringer lactato).**

*Instrucciones para la preparación de dosis reducidas de Zometa®*

Extraer el volumen de concentrado líquido necesario, 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 |

- Una vez preparada, 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 2-8ºC. Antes de administrarlo, esperar que la solución refrigerada regrese a temperatura ambiente.

- El tiempo total entre la dilución, la conservación en refrigeración y el final de la administración no debe sobrepasar 24 horas.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- La solución que contiene Zometa® debe administrarse en forma de una infusión I.V. 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 I.V., Zometa® no debe mezclarse con otros medicamentos / sustancias, y siempre debe administrarse por una línea de infusión separada.

✓ **¿Cómo conservar Zometa®?**

Conservar a menos de 30°C

La solución concentrada de Zometa® diluida en 100 mL de solución fisiológica salina o solución de glucosa al 5% p/v es estable por 24 horas en heladera a temperaturas entre 2 y 8°C.

Después de la 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 previas 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 concentrada de Zometa® debe diluirse con una solución de cloruro sódico al 0,9% p/v o de glucosa al 5% p/v.

El concentrado de 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 intravenosa única a través de una línea separada de todos los demás fármacos.

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

✓ **Presentación**

Envase que contiene 1 frasco-ampolla con 5 mL de solución concentrada de 4 mg de ácido zoledrónico anhidro.

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

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

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

o



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

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

BPL: 27 Jun 2022

Tracking number: N/A



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**
**Anexo**

**Número:** IF-2023-03638329-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 10 de Enero de 2023

**Referencia:** EX-2022-97728247- NOVARTIS - inf pacientes - Certificado N49.554

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.10 12:56:08 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.10 12:56:09 -03:00