



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 2349

BUENOS AIRES, 12 MAY 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000602-08-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ZOMETA / ACIDO ZOLEDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 4mg/5ml -- POLVO LIOFILIZADO 4mg/5ml, aprobada por Certificado N° 49.554.

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

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

Que a fojas 744 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

192 H



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

2349

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:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZOMETA / ACIDO ZOLEDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 4mg/5ml – POLVO LIOFILIZADO 4mg/5ml, aprobada por Certificado N° 49.554 y Disposición N° 1633/01, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 448 a 466, 467 a 485 y 486 a 985, para la Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 4mg/5ml y de fojas 505 a 524, 525 a 544 y 545 a 564, para la Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO 4mg/5ml.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1633/01 los prospectos autorizados por las fojas 448 a 466 y de fojas 505 a 524, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 2349

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

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, 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 N° 1-0047-0000-000602-08-4

DISPOSICION N°

js

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....349 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.554 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ZOMETA / ACIDO ZOLEDRONICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 4mg/5ml - POLVO LIOFILIZADO 4mg/5ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1633/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009449-00-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 3760/06-	Prospectos de fs. 448 a 466, 467 a 485 y 486 a 985, para la Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 4mg/5ml y de fojas 505 a 524, 525 a 544 y 545 a 564, para la Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO 4mg/5ml, corresponde desglosar de fs. 448 a 466 y fojas 505 a 524.-



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma

NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.554 en la Ciudad

de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... de 2010
12 MAY 2010

Expediente N° 1-0047-0000-000602-08-4

DISPOSICIÓN N°

js

2349

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

ZOMETA®

ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg / 5 mL

Solución concentrada para infusión

Venta bajo receta

Industria Suiza

FORMULA

Cada frasco-ampolla de 5 mL contiene:

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

Excipientes: manitol, citrato de sodio, agua para inyección C. S.

ACCION TERAPEUTICA

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

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).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

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.

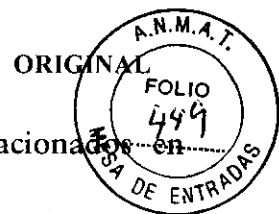
Además de inhibir la resorción osteoclástica en forma muy potente, el ácido zoledrónico también posee varias propiedades antineoplásicas que podrían contribuir a su eficacia global en el tratamiento de las metástasis óseas. En ensayos preclínicos se han demostrado las siguientes propiedades:

- *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 sinérgico con otros fármacos antineoplásicos, actividad antiadhesiva / anti-invasiva.

- 1 -

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Oruse
Co-Directora Técnica - M.N. 11.577
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

2340



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

ZOMETA® fue comparado en un estudio clínico con placebo en la prevención de eventos esqueléticos relacionados (EERs) en pacientes con neoplasia de próstata, 214 hombres recibieron 4 mg de ZOMETA® y 208 recibieron placebo. Después de los 15 meses iniciales de tratamiento, 186 pacientes continuaron por un adicional de 9 meses, siendo la duración total del tratamiento doble ciego de 24 meses. ZOMETA® 4mg demostró tener una ventaja significativa frente al placebo en la proporción de pacientes que tuvieron al menos un EER (38% para ZOMETA® 4 mg frente al 49% para placebo, $p = 0.028$) retrasando la mediana de tiempo hasta el primer EER (448 días para ZOMETA® 4mg vs. 321 días para el placebo, $p=0,009$) y redujo la incidencia anual de evento por paciente-tasa de morbilidad esquelética (0,77 para ZOMETA® 4mg vs 1,47 para placebo, $p=0,005$). El análisis de evento múltiple mostró una reducción del riesgo del 36% en desarrollar eventos esqueléticos relacionados en el grupo ZOMETA® comparado con placebo ($p=0,002$). El dolor fue medido basal y periódicamente a lo largo del estudio. Los pacientes que recibieron ZOMETA® presentaron menor incremento del dolor que aquéllos que estaban recibiendo placebo y las diferencias alcanzaron significancia a los meses 3, 9, 21 y 24. Menos pacientes con ZOMETA® padecieron fracturas patógenas. Los efectos del tratamiento fueron menos pronunciadas en pacientes con lesiones blásticas. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1.

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

	Algún EER (+HIT)		Fracturas*		Radioterapia ósea	
	Zometa® 4 mg	Placebo	Zometa® 4 mg	Placebo	Zometa® 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporción de pacientes con EERs (%)	38	49	17	25	26	33
Valor p	0. 028		0. 052		0. 119	
Mediana de tiempo hasta el EER (días)	488	321	NA	NA	NA	640
Valor p	0. 009		0. 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	-	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 dos meses, en la población de pacientes que tenían otras neoplasias sólidas que involucraban al hueso, cuya mediana de supervivencia fue de sólo seis meses (134 pacientes con neoplasia de pulmón a células no pequeñas [NSCLC] y 123 pacientes con otras neoplasias sólidas tratadas con ZOMETA® comparados con 130 pacientes con NSCLC y 120 pacientes con otras neoplasias sólidas tratadas con placebo).



Después de los 9 meses iniciales de tratamiento, 101 pacientes ingresaron en los 12 meses de extensión del estudio y 26 completaron los 21 meses de estudio. ZOMETA® 4mg redujo la proporción de pacientes con EERs (39% para ZOMETA® 4mg comparado con 48% para placebo, $p=0,039$), retrasó la mediana de tiempo al primer EER (236 días para ZOMETA® 4mg comparado con 155 días para placebo, $p=0,009$) y redujo la incidencia anual de eventos por pacientes - tasa de morbilidad esquelética (1,74 para ZOMETA® 4mg comparado con 2.71 para placebo, $p=0,012$). El análisis de eventos múltiples mostró una reducción de riesgo en desarrollar eventos esqueléticos relacionados del 30,7% en el grupo ZOMETA® comparado con placebo ($p=0,003$). El efecto de tratamiento en pacientes con neoplasia de pulmón a células no pequeñas parece ser menor que en los pacientes con otras neoplasias sólidas. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 2.

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

	Algún EER (+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	-	N Ap	N Ap	N Ap	N Ap
Valor p	0. 003		N Ap		N Ap	

* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales

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

NA = No alcanzado

N Ap = No aplicable

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

NAp = No aplicable

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

ZOMETA® también fue objeto de un ensayo con un diseño comparativo con placebo, con doble ciego y randomizado, en 228 pacientes con metástasis óseas documentadas provocadas por cáncer de mama. El propósito fue evaluar su efecto en la razón de incidencias de eventos relacionados con el esqueleto (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 (BPI) 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 (BPI) respecto a las iniciales, por grupo tratado y según el tiempo de participación en el estudio.

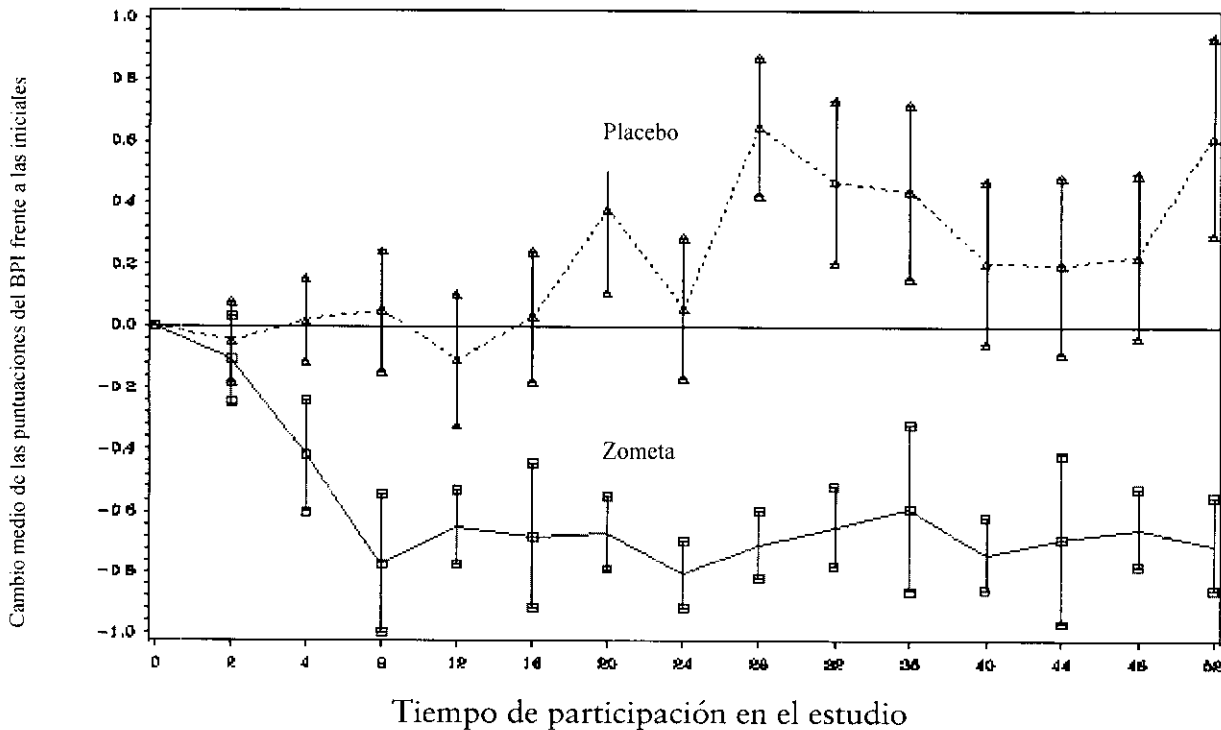
Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa

Co-Directora Técnica - M.N. 15.575

Gte. de Asuntos Regulatorios

Apoderada



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

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

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

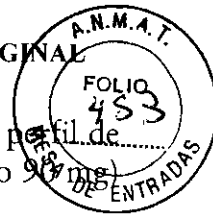
Se observaron las siguientes tasas de respuesta:

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 $\geq 2,9$ mmol/L) fue de 30 a 40 días para los pacientes tratados con ZOMETA® frente a 17 días para los tratados con pamidronato 90mg. Los resultados mostraron que ambas dosis de ZOMETA® eran estadísticamente superiores a pamidronato 90 mg con respecto al tiempo de recaída. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos dosis de ZOMETA®.



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

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 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. El ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que el resto 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 $5,04 \pm 2,5$ 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 minutos, 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 de concentración plasmática en función del tiempo.

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

El clearance renal del ácido zoledrónico tuvo correlación positiva significativa con la depuración (*clearance*) de creatinina, representando el clearance renal el $75 \pm 33\%$ del clearance de creatinina con una media de 84 ± 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 esperada para el ácido zoledrónico sería de 37% ó 72% respectivamente de la de un paciente con un clearance de creatinina de 84 mL/min. Se dispone de limitada información farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal severa (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 intravenosa más alta no letal fue de 10 mg/Kg de peso corporal en ratones y de 0,6 mg/Kg en ratas.

Toxicidad crónica y subcrónica

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

Toxicidad reproductiva

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

Mutagenicidad y potencial carcinogénico

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

Tolerancia local

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

POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

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.

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

Adultos y personas añosas

La dosis recomendada en la prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias avanzadas es de 4 mg de ácido zoledrónico. La solución concentrada debe ser diluida con 100 mL de cloruro de sodio al 0,9% P/V o de solución de glucosa al 5% P/V para ser administrada como infusión intravenosa de 15 minutos 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 añosos

La dosis de ZOMETA® recomendada en la hipercalcemia (concentración de calcio sérico corregida según la albúmina $\geq 12,0$ mg/dL ó 3,0 mmol/L) es de 4 mg de ácido zoledrónico. La solución concentrada debe ser diluida con 100 mL de una solución de cloruro sódico al 0,9% P/V ó de glucosa al 5% P/V para ser administrada como infusión intravenosa de 15 minutos.

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 $\mu\text{mol/L}$ o $>4,5$ mg/dL. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con HCM y valores de creatinina sérica < 400 $\mu\text{mol/L}$ o $<4,5$ 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. 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 superior a 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 esa población, como una depuración de creatinina igual a 30-60 mL/min., se recomiendan las siguientes dosis de ZOMETA® (ver “ADVERTENCIAS”).

<u>Clearance inicial de creatinina (mL/min)</u>	<u>Dosis recomendada de ZOMETA®</u>
>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 AUC 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 AUC 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 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

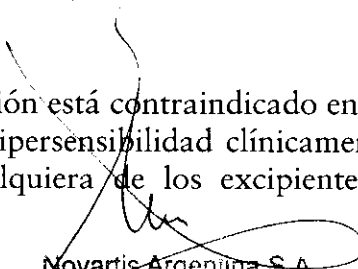
La cantidad extraída de concentrado líquido debe diluirse en 100 mL de una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% p/v o de una solución estéril de glucosa al 5% p/v. Se ha de administrar la dosis como una infusión intravenosa única durante al menos 15 minutos.

Para información sobre la dilución de ZOMETA®, ver las “Instrucciones de uso y manejo”.

CONTRAINDICACIONES

ZOMETA® solución concentrada para infusión está contraindicado en el embarazo, en mujeres en período de lactancia, en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa al ácido zoledrónico, a otros bifosfonatos o a cualquiera de los excipientes de la formulación de ZOMETA®.




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



ADVERTENCIAS

Previo a la administración de ZOMETA® deberá evaluarse el estado de hidratación de los pacientes, 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.

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 disfunción 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 minutos, 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.

Se recomienda un control de la función renal, por ejemplo mediante la creatinina sérica previo a cada infusión de ZOMETA®. Tras el inicio del tratamiento, se recomienda administrar dosis inferiores de ZOMETA® en los pacientes con metástasis óseas e insuficiencia renal leve o moderada. 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 $\pm 10\%$ del valor inicial.

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 $\geq 400 \mu\text{mol/L}$ ó $\geq 4,5 \text{ mg/dL}$ para pacientes con HIT y $\geq 265 \mu\text{mol/L}$ ó $\geq 3,0 \text{ mg/dL}$ para pacientes con neoplasia y metástasis óseas respectivamente) al inicio del tratamiento y sólo información farmacocinética limitada en pacientes con severa falla renal al inicio del tratamiento (clearance de creatinina $< 30 \text{ mL/min}$), el uso de ZOMETA® no está recomendado en pacientes con falla renal severa.

PRECAUCIONES

2349

ORIGINAL



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 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 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.

Dolor osteomuscular

En experiencias post-marketing, ocasionalmente se ha reportado la aparición de dolores oseos, 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 experimentan la reaparición de estos efectos adversos ante el re-tratamiento con el mismo u otros bifosfonatos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

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

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 humana *in vitro* ("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 una disfunción renal puede estar incrementado cuando se utilizan bifosfonatos intravenosos como el ZOMETA® combinados con talidomida.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos del medicamento sobre la capacidad de conducir 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 intravenosa se ha asociado más comúnmente con un síndrome similar a la gripe en aproximadamente el 9% de los pacientes, incluyendo dolor óseo, fiebre, fatiga y escalofríos. Ocasionalmente se han descrito casos de artralgia y mialgia en aproximadamente el 3% de los pacientes.

Con frecuencia, la reducción de la excreción renal de calcio se acompaña de un descenso de las concentraciones séricas de fosfato, en aproximadamente el 20% de los pacientes, el cual es asintomático y no requiere tratamiento. El calcio sérico puede descender hasta concentraciones de hipocalcemia que son asintomáticas en aproximadamente el 3% de los pacientes.

Se han descrito reacciones gastrointestinales, como náuseas (5,8%) y vómitos (2,6% después de la infusión intravenosa de ZOMETA®). Ocasionalmente, también se han observado reacciones locales en el sitio de infusión, como enrojecimiento o tumefacción y/o dolor en menos del 1% de los pacientes.

Se ha descrito anorexia en el 1,5% de los pacientes tratados con ZOMETA® 4 mg.

En algunas pocas oportunidades (debajo del 1%), se han observado casos de erupción o prurito.

Al igual que con otros bifosfonatos, se han descrito casos aislados de conjuntivitis en aproximadamente el 1% de los pacientes.

Se informaron algunos casos de alteración de la función renal (2,3%), 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 anemia severa (Hb < 8,0g/ dL) en 5,2% de pacientes que recibían 4 mg de ZOMETA® frente a 4,2% de pacientes que recibían placebo.

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

Las reacciones adversas (Tabla 5) están ordenadas de acuerdo a su frecuencia, las frecuentes en primer lugar, de acuerdo a la siguiente estratificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ocasional ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10000$), se incluyen casos aislados.

Tabla 5

Alteraciones hemáticas y del sistema linfático

Frecuente: Anemia

Ocasional: Trombocitopenia, leucopenia

Rara: Pancitopenia

Alteraciones del sistema nervioso

Frecuente: Cefaleas

Ocasional: Mareos, parestesia, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblor

Alteraciones psiquiátricas

Ocasional: Ansiedad, alteraciones del sueño

Rara: Confusión

Alteraciones oculares

Frecuente: Conjuntivitis

Ocasional: Visión borrosa

Muy raramente: Uveítis, epiescleritis

Alteraciones gastrointestinales

Frecuente: Náuseas, vómitos, anorexia

Ocasional: Diarrea, constipación, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, sequedad de boca

Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino

Ocasional: Disnea, tos

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo

Ocasional: Prurito, exantema (incluye eritomatoso y macular), aumento de la sudoración

Alteraciones musculoesqueléticas, del tejido conectivo y óseas

Frecuente: Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado

Ocasional: Calambres musculares

Alteraciones cardiovasculares

Ocasional: Hipertensión, hipotensión

Rara: Bradicardia

Alteraciones renales y urinarias

Frecuente: Insuficiencia renal

Ocasional: Falla renal aguda, hematuria, proteinuria

Alteraciones del sistema inmunológico

Ocasional: Reacción de hipersensibilidad

Rara: Edema angioneurótico

Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuente: Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluye: fatiga, escalofríos, malestar y enrojecimiento)

Ocasional: Astenia, edema periférico, 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

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.

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.

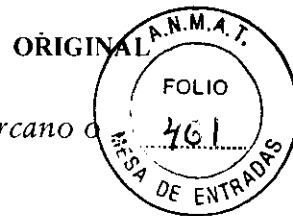
Casos de osteonecrosis (primariamente de las mandíbulas) han sido reportados predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos, incluyendo ZOMETA®. Muchos tenían signos de infecciones locales incluyendo osteomielitis y la mayoría de los reportes estaban referidos a pacientes con cáncer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

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

SOBREDOSIFICACION

La experiencia clínica acerca de la sobredosis 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.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orose
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575



*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 intravenoso. 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.

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 (véase 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 2-8°C. 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.
- La solución que contiene ZOMETA® debe administrarse en forma de una infusión intravenosa única durante por lo menos 15 minutos. 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.



INFORMACION PARA EL PACIENTE

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

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

ZOMETA® 4 mg/5 mL solución concentrada para infusión.

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

Los demás componentes son: manitol, citrato de sodio y agua para inyección.

¿QUE ES ZOMETA® Y PARA QUE SE UTILIZA?

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.

Se utiliza 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. También es utilizado para prevenir eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias avanzadas que involucran al hueso.

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

Lea las siguientes explicaciones antes de que se le administre ZOMETA®.

No se le debe administrar ZOMETA®:

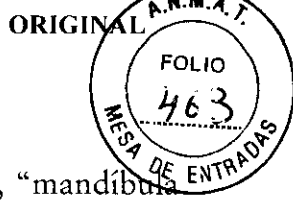
- Si es alérgico (hipersensible) al ácido zoledrónico, a otro bifosfonato (grupo de sustancias a las que pertenece ZOMETA®), o a cualquiera de los demás componentes de ZOMETA®.
- Si está embarazada.
- Si está amamantando.

Pregunte a su médico si tiene alguna otra duda.

Antes de que se le administre ZOMETA®, informe a su médico:

- 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 usted está o cree estar embarazada.

7349



- Si usted está amamantando.
- Si usted tiene o ha tenido asma y además es alérgico a la aspirina.
- Si padece o ha padecido dolor , hinchazón o entumecimiento de la mandíbula , “mandíbula muy pesada“ o se le ha aflojado un diente

Antes de un tratamiento odontológico o de 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.

Durante el tratamiento con ZOMETA® (ácido zoledrónico), no debe recibir Aclasta® en forma concomitante.

ZOMETA® y las personas de edad avanzada

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

ZOMETA® en los niños

No se ha estudiado el uso de ZOMETA® en niños y por lo tanto, no está recomendado.

Mujeres embarazadas

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.

Madres en período de lactancia

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

Conducción y uso de maquinas

No se han estudiado los efectos de ZOMETA® en la conducción, utilización de máquinas y en la realización de otras actividades que requieran toda su atención. Debe, por lo tanto, tener cuidado cuando lleve a cabo estas actividades.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico de los medicamentos que está tomando o ha tomado recientemente, incluyendo los que no fueron prescritos 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 usted está tomando talidomida u otros medicamentos conocidos como perjudiciales para sus riñones.

¿COMO SE UTILIZA ZOMETA®?

Siga cuidadosamente todas las instrucciones dadas por su médico.

¿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.

[Handwritten signature]
 Novartis Argentina S.A.
 Fam. Elsa Orusa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.57
 Gte. de Asuntos Regulatorios

¿Cómo se administra ZOMETA®?

ZOMETA® se administra como una infusión de no menos de 15 minutos en vena y deberá ser administrado como una solución intravenosa 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 utilizará ZOMETA®?

Si está siendo tratado para prevenir eventos esqueléticos relacionados se le administrará ZOMETA® por infusión endovenosa cada tres o cuatro 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 necesario 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, comuníquese a su médico o enfermera.

Muy comunes (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)

- 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, así como pérdida del apetito.
- Número de glóbulos rojos disminuido (anemia)
- Bajo nivel de calcio en sangre
- Dolor óseo, articular y/o muscular generalizado
- 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 descrito casos de conjuntivitis

Poco comunes (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

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



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
- Aumento de la presión sanguínea
- Sensación de falta de aire
- Mareos
- Disturbios del sueño
- Hormigueos o adormecimiento de manos o pies
- Diarrea
- Disminución del recuento de los glóbulos blancos de la sangre y de las plaquetas
- Bajos niveles de magnesio y potasio en sangre. Su médico se lo controlará y tomará las medidas necesarias

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

- Hinchazón de cara y garganta principalmente
- Niveles altos de potasio y sodio en sangre
- Disminución de la frecuencia 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 cardiaco irregular
- Dificultades de respiración con sibilancias o tos
- Ojo rojo doloroso y/o inflamado
- 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 descrito tales casos con ZOMETA®.

Se ha observado además, ritmo cardiaco 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.

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

2340

ORIGINAL FOLIO

466



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

PRESENTACIONES

Envases que contienen 1, 4, 10 ó 20 frascos-ampolla con 5 mL de solución concentrada de 4 mg de ácido zoledrónico anhidro cada uno.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

Ninguna precaución especial de conservación.

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 previo 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 Nro. 49.554

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

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires - Argentina

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

Última revisión: C. de P. 23/04/2009, CDS 15/01/2008, 11/03/2009

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

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 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***Acción Farmacológica***

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 sinérgico con otros fármacos antineoplásicos, actividad antiadhesiva / anti-invasiva.

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 4mg 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 pronunciadas en pacientes con lesiones blásticas. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1.

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

	Algún EER (+HIT)		Fracturas*		Radioterapia ósea	
	Zometa® 4 mg	Placebo	Zometa® 4 mg	Placebo	Zometa® 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporción de pacientes con EERs (%)	38	49	17	25	26	33
Valor p	0. 028		0. 052		0. 119	
Mediana de tiempo hasta el EER (días)	488	321	NA	NA	NA	640
Valor p	0. 009		0. 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	-	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 dos meses, en la población de pacientes que tenían otras neoplasias sólidas que involucraban al hueso, cuya mediana de supervivencia fue de sólo seis meses (134 pacientes con neoplasia de pulmón a células no pequeñas [NSCLC] y 123 pacientes con otras neoplasias sólidas tratadas con ZOMETA® comparados con 130 pacientes con NSCLC y 120 pacientes con otras neoplasias sólidas tratadas con placebo). Después de los 9 meses iniciales de tratamiento, 101 pacientes ingresaron en los 12 meses de

98

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 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 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. 606 pacientes ingresaron 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® 4mg	Pam 90mg	Zometa® 4mg	Pam 90mg	Zometa® 4mg	Pam 90mg
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 -	NAp NAp	NAp NAp
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.

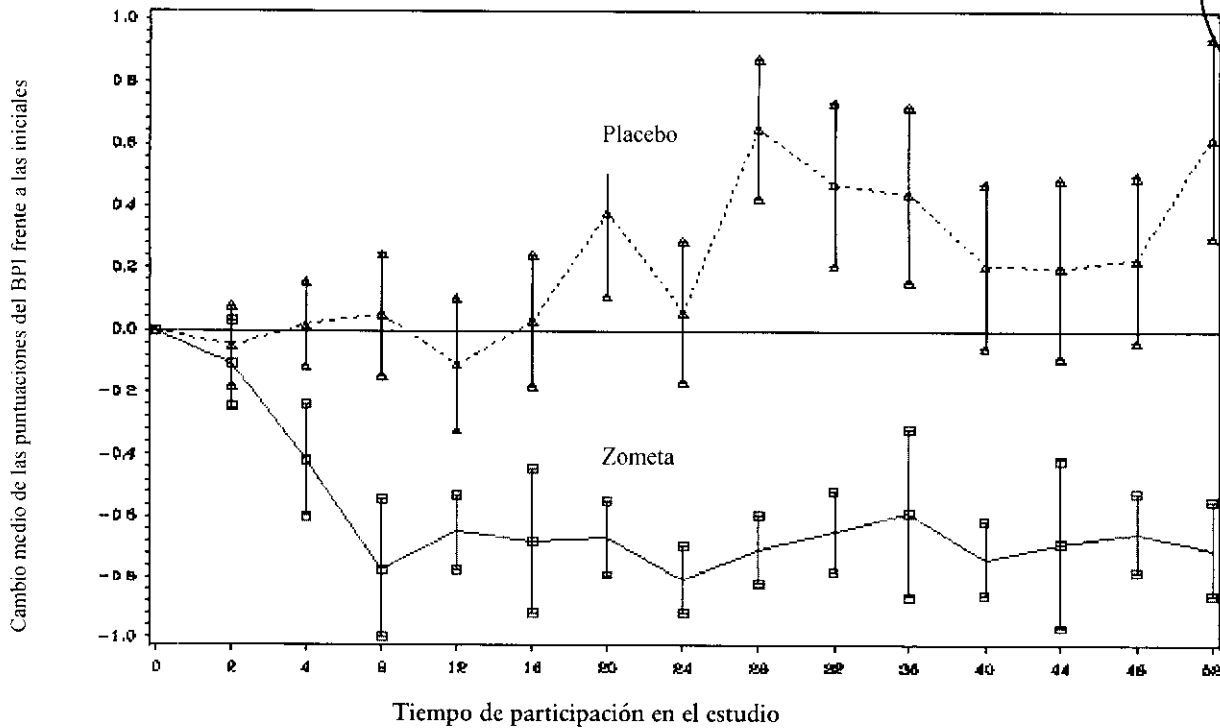
Después de un año, la razón de incidencias de ERE fue de 0,61, lo que indica que el tratamiento con ZOMETA® redujo un 39 % la frecuencia de ERE frente al placebo (p=0,027). La proporción de pacientes que presentaron por lo menos un ERE (excluyendo la hipercalcemia) fue del 29,8 % en el grupo tratado 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 (BPI) 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 (BPI) respecto a las iniciales, por grupo tratado y según el tiempo de participación en el estudio.

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



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

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

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

Se observaron las siguientes tasas de respuesta:

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 $\geq 2,9$ mmol/L) fue de 30 a 40 días para los pacientes tratados con ZOMETA® frente a 17 días para los tratados con pamidronato 90mg. Los resultados mostraron que ambas dosis de ZOMETA® eran estadísticamente superiores a pamidronato 90 mg con respecto al tiempo de recaída. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos dosis de ZOMETA®.



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

Farmacocinética

Las infusiones únicas y múltiples durante 5 y 15 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 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. El ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que el resto 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 $5,04 \pm 2,5$ 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 minutos, 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 de concentración plasmática en función del tiempo.

No se dispone de datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia ni en pacientes con insuficiencia 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 $75 \pm 33\%$ 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), la depuración (*clearance*) esperada 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 insuficiencia 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 intravenosa más alta no letal fue de 10 mg/Kg de peso corporal en ratones y de 0,6 mg/Kg en ratas.

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

Toxicidad crónica y subcrónica

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

Toxicidad reproductiva

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

Mutagenicidad y potencial carcinogénico

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

Tolerancia local

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

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 reconstituída 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.

POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

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.

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

Adultos y personas añosas

La dosis recomendada en la prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias avanzadas es de 4mg de ácido zoledrónico en solución para infusión reconstituida y diluida con 100 mL de cloruro de sodio al 0,9% P/V o de solución de glucosa al 5% P/V para ser administrada como infusión intravenosa de 15 minutos cada 3 ó 4 semanas.

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

Tratamiento de la hipercalcemia inducida por neoplasias (HIT)

Adultos y pacientes añosos

La dosis de ZOMETA® recomendada en la hipercalcemia (concentración de calcio sérico corregida según la albúmina $\geq 12,0$ mg/dL ó 3,0 mmol/L) es de 4 mg de ácido zoledrónico en solución para infusión reconstituida y diluida con 100 mL de una solución de cloruro sódico al 0,9% P/V ó de glucosa al 5% P/V para ser administrada como infusión intravenosa única de



por lo menos 15 minutos. 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

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 la depuración (clearance) de creatinina (DC). 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 superior a 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 esa población, como una depuración de creatinina igual a 30-60 mL/min., se recomiendan las siguientes dosis de ZOMETA® (ver “ADVERTENCIAS”).

<u>Depuración inicial de creatinina (mL/min)</u>	<u>Dosis recomendada de ZOMETA®</u>
>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 AUC 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 AUC 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;

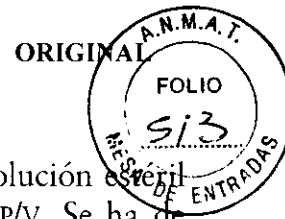
En los estudios clínicos, el tratamiento con ZOMETA® sólo fue reanudado cuando el nivel de creatinina volvió a estar dentro del 10% del valor basal (ver “ADVERTENCIAS”). La administración de ZOMETA® debe reanudarse a la misma dosis que se administraba antes de la interrupción del tratamiento:

Instrucciones para preparar dosis reducidas de ZOMETA®

Extraiga un volumen apropiado de solución reconstituida 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

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



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 intravenosa única durante al menos 15 minutos.

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

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 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.

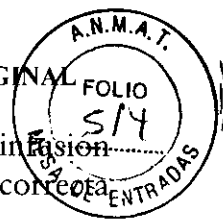
No mezclar la solución reconstituida ZOMETA® con soluciones que contengan calcio u otros cationes divalentes (por ejemplo con solución de Ringer), y debe ser administrado como una solución intravenosa única, en una línea separada de todas las demás drogas.

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 minutos. 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.

CONTRAINDICACIONES

ZOMETA® polvo para solución para infusión está contraindicado en el embarazo, en mujeres en período de lactancia, en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa al ácido zoledrónico, a otros bifosfonatos o a cualquiera de los excipientes de la formulación de ZOMETA®.

ADVERTENCIAS

Previo a la administración de ZOMETA® deberá evaluarse el estado de hidratación de los pacientes, 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.

Insuficiencia 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 disfunción 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 minutos, 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.

Se recomienda un control de la función renal, por ejemplo mediante la creatinina sérica previo a cada infusión de ZOMETA®. Tras el inicio del tratamiento, se recomienda administrar dosis inferiores de ZOMETA® en los pacientes con metástasis óseas e insuficiencia renal leve o moderada. 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 $\pm 10\%$ del valor inicial.

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 $\geq 400 \mu\text{mol/L}$ ó $\geq 4,5 \text{ mg/dL}$ para pacientes con HIT y $\geq 265 \mu\text{mol/L}$ ó $\geq 3,0 \text{ mg/dL}$ para pacientes con neoplasia y metástasis óseas respectivamente) al inicio del tratamiento y sólo información farmacocinética limitada en pacientes con severa falla renal al inicio del tratamiento (depuración (*clearance*) de creatinina $< 30 \text{ mL/min}$), 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 experimentan la reaparición de estos efectos adversos ante el re-tratamiento con el mismo u otros bifosfonatos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

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

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 humana *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 una disfunción renal puede estar incrementado cuando se utilizan bifosfonatos intravenosos como el ZOMETA® combinados con talidomida.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos del medicamento sobre la capacidad de conducir 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 intravenosa se ha asociado más comúnmente con un síndrome similar a la gripe en aproximadamente el 9% de los pacientes, incluyendo dolor óseo, fiebre, fatiga y escalofríos. Ocasionalmente se han descrito casos de artralgia y mialgia en aproximadamente el 3% de los pacientes.

Con frecuencia, la reducción de la excreción renal de calcio se acompaña de un descenso de las concentraciones séricas de fosfato, en aproximadamente el 20% de los pacientes, el cual es asintomático y no requiere tratamiento. El calcio sérico puede descender hasta concentraciones de hipocalcemia que son asintomáticas en aproximadamente el 3% de los pacientes.

Se han descrito reacciones gastrointestinales, como náuseas (5,8%) y vómitos (2,6% después de la infusión intravenosa de ZOMETA®). Ocasionalmente, también se han observado reacciones



locales en el sitio de infusión, como enrojecimiento o tumefacción y / o dolor en menos del 1% de los pacientes.

Se ha descripto anorexia en el 1,5% de los pacientes tratados con ZOMETA® 4 mg.

En algunas pocas oportunidades (debajo del 1%), se han observado casos de erupción o prurito.

Al igual que con otros bifosfonatos, se han descrito casos aislados de conjuntivitis en aproximadamente el 1% de los pacientes.

Se informaron algunos casos de alteración de la función renal (2,3%), 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 anemia severa (Hb < 8,0g/dL) en 5,2% de pacientes que recibían 4 mg de ZOMETA® frente a 4,2% de pacientes que recibían placebo.

Se presentan a continuación las reacciones adversas del fármaco recopiladas predominantemente de ensayos clínicos con tratamiento crónico 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 ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ocasional ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10000$), se incluyen casos aislados.

Alteraciones hemáticas y del sistema linfático

Frecuente: Anemia

Ocasional: Trombocitopenia, leucopenia

Rara: Pancitopenia

Alteraciones del sistema nervioso

Frecuente: Cefalea

Ocasional: Mareos, parestesia, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblor

Alteraciones psiquiátricas

Ocasional: Ansiedad, alteraciones del sueño

Rara: Confusión

Alteraciones oculares

Frecuente: Conjuntivitis

Ocasional: Visión borrosa

Muy raramente: uveítis, epiescleritis

Alteraciones gastrointestinales

Frecuente: Náuseas, vómitos, anorexia

Ocasional: Diarrea, constipación, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, sequedad de boca

Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino

Ocasional: Disnea, tos

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo

Ocasional: Prurito, exantema (incluye eritomatoso y macular), aumento de la sudoración

Alteraciones musculoesqueléticas, del tejido conectivo y óseas

Frecuente: Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado

Ocasional: Calambres musculares

Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa

Co-Directora Técnica - M.N. 15.576

Gte. de Asuntos Regulatorios

ApoDERADA

Alteraciones cardiovasculares

Ocasional: Hipertensión, hipotensión
Rara: Bradicardia

Alteraciones renales y urinarias

Frecuente: Insuficiencia renal
Ocasional: Falla renal aguda, hematuria, proteinuria

Alteraciones del sistema inmunológico

Ocasional: Reacción de hipersensibilidad
Rara: Edema angioneurótico

Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuente: Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluye: fatiga, escalofríos, malestar y enrojecimiento)
Ocasional: Astenia, edema periférico, 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

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.

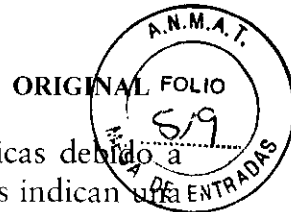
Experiencias Post-marketing

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, (por ejemplo, quimioterapia, radioterapia o corticoesteroides) y condiciones co-mórbidas (por ejemplo, anemia, coagulopatías, infección, enfermedad oral pre-existente). A pesar de que una relación

52

2349



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 síncope o colapso circulatorio, primariamente en pacientes con factores de riesgo subyacentes, fibrilación auricular, somnolencia, broncoconstricción reacciones/choques anafilácticos, urticaria, escleritis e inflamación orbitaria.

SOBREDOSIFICACION

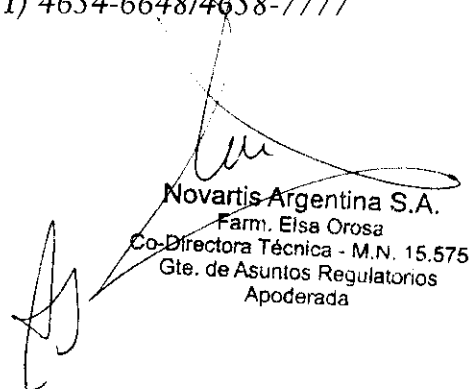
La experiencia clínica acerca de la sobredosis aguda con ZOMETA® es limitada. Los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser observados cuidadosamente debido a que se han observado deterioro renal (incluyendo falla renal) y anomalías en los electrolitos séricos (incluyendo 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

85,



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

INFORMACION PARA EL PACIENTE

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

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

ZOMETA® 4 mg polvo para solución para infusión.

El principio activo de ZOMETA® es el 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?

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 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. También es utilizado para prevenir eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias avanzadas que involucran al hueso.

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

Lea las siguientes explicaciones antes de que se le administre ZOMETA®.

No se le debe administrar ZOMETA®:

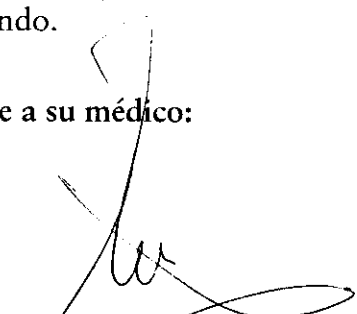
Si usted es alérgico (hipersensible) al ácido zoledrónico, a otro bifosfonato (grupo de sustancias a las que pertenece ZOMETA®), o a cualquiera de los demás componentes de ZOMETA®, si está embarazada o está amamantando.

Pregunte a su médico si tiene alguna otra duda.

Antes de que se le administre ZOMETA®, informe a su médico:

- 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 usted está o cree estar embarazada

SP M


Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.571
Gte. de Asuntos Regulatorios

- Si usted está amamantando
- Si usted tiene o ha tenido asma y además es alérgico a la aspirina
- Si padece o ha padecido dolor, hinchazón o entumecimiento de la mandíbula, “ mandíbula muy pesada “ o se le ha aflojado un diente .

Antes de un tratamiento odontológico o de 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.

Durante el tratamiento con ZOMETA® (ácido zoledrónico), no debe recibir Aclasta® en forma concomitante.

ZOMETA® y las personas de edad avanzada

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

ZOMETA® en los niños

No se ha estudiado el uso de ZOMETA® en niños y por lo tanto, no está recomendado.

Mujeres embarazadas

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.

Madres en período de lactancia

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

Conducción y uso de maquinas

No se han estudiado los efectos de ZOMETA® en la conducción, utilización de máquinas y en la realización de otras actividades que requieran toda su atención. Debe, por lo tanto, tener cuidado cuando lleve a cabo estas actividades.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico de los medicamentos que está tomando o ha tomado recientemente, incluyendo los que no fueron prescritos 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 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.

¿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®?

53

ZOMETA® se administra como una infusión de no menos de 15 minutos en vena y deberá administrado como una solución intravenosa 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 utilizará ZOMETA®?

Si está siendo tratado para prevenir eventos esqueléticos relacionados se le administrará ZOMETA® por infusión endovenosa cada tres o cuatro 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 necesario 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, comuníquese a su médico o enfermera.

Muy comunes (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)

- 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, así como pérdida del apetito.
- Número de glóbulos rojos disminuido (anemia)
- Bajo nivel de calcio en sangre
- Dolor óseo, articular y/o muscular generalizado
- 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 descrito casos de conjuntivitis

Poco comunes (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
- Aumento de la presión sanguínea
- Sensación de falta de aire
- Mareos
- Disturbios del sueño
- Hormigueos o adormecimiento de manos o pies
- Diarrea
- Disminución del recuento de los glóbulos blancos de la sangre y de las plaquetas
- Bajos niveles de magnesio y potasio en sangre. Su médico se lo controlará y tomará las medidas necesarias

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

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

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

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

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 postmenopáusicas. 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 tan pronto como le sea posible de otros efectos adversos no mencionados en este prospecto.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Su médico o enfermera sabe como conservar ZOMETA® adecuadamente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

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.

2349

ORIGINAL



CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

Ninguna precaución especial de conservación.

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.

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

Última revisión: CDS 15/01/2008, 11/03/2009

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