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

DISPOSICIÓN N° 7002

BUENOS AIRES, 12 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014666-11-3 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 ACLASTA / ÁCIDO ZOLEDRÓNICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg/100 ml, aprobada por Certificado Nº 52.728.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y 3855/98.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 241 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ACLASTA / ÁCIDO ZOLEDRÓNICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg/100 ml, aprobada por Certificado Nº 52.728 y Disposición Nº 0094/06, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 68 a 173.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0094/06 los prospectos autorizados por las fojas 68 a 102, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acóptase 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 Nº 52.728 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - 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 Nº 1-0047-0000-014666-11-3

DISPOSICIÓN Nº 7002

nc

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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 7002 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 52.728 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ACLASTA / ÁCIDO ZOLEDRÓNICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg/100 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0094/06.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1054/11.-	Prospectos de fs. 68 a 173, corresponde desglosar de fs. 68 a 102.-

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

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.728 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 12 OCT 2011, del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-014666-11-3

DISPOSICIÓN Nº 7002

nc

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

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre lo afecta de forma severa o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

QUE ES ACLASTA® Y PARA QUE SE USA

Qué es Aclasta®

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

Aclasta® se administra como una infusión única en una vena. Pertenece a un grupo de medicamentos que se llaman *bifosfonatos* y se usa para:

-tratar y prevenir de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

- tratar la osteoporosis en varones.

- prevenir fracturas clínicas en hombres y mujeres que han tenido recientemente una fractura de cadera.

-prevenir y tratar la osteoporosis en hombres y mujeres causado por el tratamiento con corticoides, medicamentos similares a la prednisona, y

-tratar la enfermedad ósea de Paget, también conocida como osteítis deformante.

En el caso de la osteoporosis y la prevención de fracturas de cadera, Aclasta® ejerce su efecto durante un año y usted necesitará la próxima dosis al cabo de un año.

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

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

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

La osteoporosis es una enfermedad que implica la depauperación (pérdida mineral) y el debilitamiento de los huesos. Normalmente, el cuerpo los mantiene fuertes y sanos reemplazando huesos viejos por nuevos. Sin embargo, en la osteoporosis, el cuerpo remueve los huesos viejos más rápidamente que la formación de los nuevos, causando pérdida ósea y de esta manera que se vuelvan más frágiles y se fracturen con mayor facilidad. La osteoporosis es común en las mujeres tras el inicio de la menopausia, y ocurre tanto en mujeres como en hombres con el paso de la edad.

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

- las de raza blanca (caucásicos) u oriental (asiáticos);
- las que son delgadas;
- las que tienen un miembro de la familia con osteoporosis
- las que no consiguen obtener un adecuado nivel de calcio o vitamina D;
- las que no realizan ejercicio físico;
- las que fuman o toman bebidas alcohólicas frecuentemente;

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

- las que toman medicamentos que producen pérdida de huesos (como la prednisona) de manera prolongada.

Al principio, la persona con osteoporosis usualmente carece de síntomas, pero tiene más riesgos de sufrir fractura de huesos. Las fracturas ocurren frecuentemente en los huesos de la cadera, columna vertebral y de la muñeca. Las fracturas de la columna vertebral no suelen ser dolorosas, pero con el tiempo pueden hacer que usted pierda estatura. Con el tiempo, las fracturas pueden provocar dolor, imposibilidad severa o pérdida de habilidad para movilizarse. Aclasta® fortalece el hueso y hace que sea menos susceptible de fracturarse.

Enfermedad ósea de Paget: en condiciones normales el tejido óseo maduro se degrada y es reemplazado por un nuevo tejido óseo. Este proceso se denomina *remodelado*. En la enfermedad ósea de Paget, el tejido óseo se degrada de manera excesiva y el nuevo tejido óseo que lo reemplaza se forma asimismo con extrema celeridad, pero de manera desordenada. En consecuencia, el nuevo tejido óseo es más frágil de lo normal. Si la enfermedad ósea de Paget no se trata, los huesos pueden deformarse, ser dolorosos y fracturarse. Aclasta® se fija al tejido óseo, hace que el proceso del remodelado se vuelva normal y restaura la solidez del hueso.

ANTES DE QUE LE ADMINISTREN ACLASTA®

Siga usted cuidadosamente todas las instrucciones que le dé el médico. Estas pueden diferir de la información general contenida en el prospecto.

El día que reciba el tratamiento con Aclasta® deberá usted comer y beber como de costumbre. Siga las instrucciones que le dé el médico sobre la cantidad de agua que ha de beber; esto es importante, puesto que le ayudará a prevenir la deshidratación.

Aclasta® no se le administrará a usted:

- Si es alérgico (*hipersensible*) al ácido zoledrónico, a cualquier bifosfonato o a cualquiera de los excipientes de Aclasta®.
- Si sufre de ***hipocalcemia*** (es decir, si su concentración sanguínea de calcio es demasiado baja).
- Si está embarazada o tiene la intención de estarlo.
- Si le da el pecho a su bebé.

Tenga especial cuidado con Aclasta®

- Si está recibiendo tratamiento con Zometa®, que contiene el mismo principio activo que Aclasta®.
- Si tiene o ha tenido algún problema de riñón.
- Si usted es de edad avanzada.
- Si no posee la suficiente cantidad de agua en el cuerpo (deshidratación) antes o después de recibir Aclasta®.
- Si sufre de deficiencia de calcio o vitamina D.
- Si no tiene permitido recibir diariamente suplementos de calcio y vitamina D.
- Si le han extirpado quirúrgicamente alguna o todas las glándulas tiroides o paratiroides del cuello.
- Si le han extirpado quirúrgicamente parte del intestino.
- Si ha tenido o tiene dolor, hinchazón o entumecimiento de la mandíbula o se le mueve algún diente.
- Si usted se encuentra bajo tratamiento dental o requiere una cirugía dental, como una extracción de dientes, dígale a su dentista que recibió Aclasta®.

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

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

Toma de otros medicamentos al mismo tiempo que Aclasta®

Comunique al médico o al farmacéutico si toma o ha tomado en fechas recientes otros medicamentos, incluidos aquellos que se compran sin receta.

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

Uso de Aclasta® respecto de las comidas y el consumo de líquidos

Asegúrese de tomar una cantidad suficiente de líquido (al menos uno o dos vasos) antes y después de recibir Aclasta®, como se lo dijo su médico. Esto le ayudará a estar hidratado. Usted puede comer normalmente el día que reciba la infusión de Aclasta®.

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años)

Aclasta® se puede administrar a pacientes de edad avanzada.

Niños y adolescentes

Aclasta® no está recomendado en los pacientes menores de 18 años de edad. El uso de Aclasta® en niños y adolescentes no ha sido investigado todavía.

Embarazo y Lactancia

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

Si le da el pecho a su bebé usted no debe recibir Aclasta®.

Pida consejo al médico o al farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

COMO SE ADMINISTRA ACLASTA®

Siga con atención todas las instrucciones que le han dado el médico, la enfermera o el farmacéutico.

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

La dosis habitual es de 5 mg, (una infusión por año), que el médico o la enfermera le administrará dentro de una vena. Dicha infusión debe durar 15 minutos como mínimo.

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

Si usted tuvo una fractura de cadera reciente después de que caerse de su propia altura, su doctor le indicará una dosis de 50000 a 125000 IU de vitamina D oralmente o vía intramuscular antes de la primera infusión de Aclasta®.

Dado que Aclasta® actúa durante un largo periodo de tiempo, es posible que no necesite usted otra dosis adicional de este medicamento durante un año.

Prevención de la osteoporosis postmenopáusica

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

Si usted no ingiere la suficiente cantidad de calcio y vitamina D proveniente de su dieta, deberá tomar suplementos de calcio y de vitamina D (por ejemplo en comprimidos) tal como se lo indique su doctor.

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

Enfermedad ósea de Paget

La dosis habitual es de 5 mg, que el médico o la enfermera le administrarán en una infusión única por vía venosa. La infusión le tomará al menos 15 minutos. Dado que Aclasta® actúa durante un largo período de tiempo, es posible que usted no necesite otra dosis adicional del medicamento durante un año o incluso más.

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

Siga con atención todas las instrucciones que le han dado el médico o la enfermera.

Si no recibió una dosis de Aclasta® cuando estaba previsto

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

Antes de abandonar el tratamiento con Aclasta®

Si usted piensa en abandonar el tratamiento con Aclasta®, dígaselo a su médico, quien le aconsejará y le dirá por cuánto tiempo debería seguir tratándose con Aclasta®.

POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Al igual que cualquier otro medicamento, Aclasta® puede producir efectos secundarios. Los más frecuentes suelen ser leves y es probable que desaparezcan al cabo de unos pocos días. La mayor parte de las veces no requieren tratamiento alguno.

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

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

Algunos efectos adversos podrían ser graves

- Reacciones de la piel como enrojecimiento, hinchazón y/o el dolor en el sitio de infusión.
- Hinchazón, enrojecimiento, dolor y picazón en los ojos o sensibilidad a la luz.
- Dolor en la boca, dientes y mandíbula, hinchazón de llagas dentro de la boca, entumecimiento o sensación de perforación en la mandíbula, o pérdida de un diente. Estos podrían ser signos de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis). Si usted experimenta estos síntomas, avise a su dentista inmediatamente.
- En pacientes que reciben Aclasta® para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica se han visto casos de ritmo irregular de corazón (fibrilación atrial). No se sabe actualmente si es Aclasta® el que causa este ritmo irregular del corazón pero usted deberá decirle a su médico si experimenta tales síntomas después de haber recibido Aclasta®.
- Pueden ocurrir desórdenes renales (por ejemplo: disminución en la eliminación de orina). Su médico puede hacerle un examen de sangre para verificar la función

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

renal antes de cada dosis de Aclasta®. Es importante que usted tome al menos 2 vasos de líquido (como por ejemplo, agua), unas pocas horas antes de recibir Aclasta®, tal como se lo haya dicho su médico.

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

Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, osteoporosis en el hombre, prevención de fracturas clínicas después de una fractura de cadera por un trauma leve, prevención y tratamiento de la osteoporosis por el tratamiento con corticoides y enfermedad de Paget.

Algunos efectos adversos son muy frecuentes

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

Fiebre

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

Algunos efectos adversos son frecuentes

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

Dolor de cabeza, vértigo, falta de energía, ganas de vomitar, diarrea, náusea, dolor en músculos, huesos y/o articulaciones, dolor de espalda, en manos y pies, síntomas pseudogripales (por ej.: escalofríos, fatiga*, dolor muscular y articular), estado de cansancio y desinterés, debilidad, dolor, malestar.

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

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

Algunos efectos adversos son poco frecuentes

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

Gripe, infección del tracto respiratorio, disminución del número de glóbulos rojos, falta de apetito, somnolencia, pérdida temporal de la conciencia, sensación de hormigueo, temblor, tos, conjuntivitis, erupción, enrojecimiento, picazón, dolor y enrojecimiento de los ojos, aumento de la presión sanguínea, dificultad al respirar, sensación de mareo, ardor y dolor abdominal, boca seca, inflamación del esófago, hinchazón de articulaciones, anormalidad de los análisis de laboratorio de los riñones, dolor torácico, dolor de cuello, trastornos alimenticios, picazón, excesiva transpiración, aumentos transitorios de la creatinina sérica, hinchazón de manos, pies y tobillos, sed, constipación, debilidad muscular, espasmos musculares, aumento de la frecuencia de las micciones, fase de reacción aguda, dolor torácico no cardiaco.

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

Algunos efectos adversos son raros

Estos efectos adversos pueden afectar entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes

Desórdenes renales (por ejemplo: disminución de la eliminación de orina), sudoración principalmente en la cara y tórax.

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

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

Algunos efectos adversos son muy raros

Estos efectos adversos pueden afectar a menos de 1de cada 10000 pacientes

Reacción alérgica severa incluyendo vértigo y dificultad para respirar, deshidratación secundaria a los síntomas post dosis como fiebre, vómitos y diarrea; disminución de la presión sanguínea; dolor en la boca, dientes o en la mandíbula, hinchazón de llagas dentro de la boca, entumecimiento o sensación de perforación en la mandíbula, pérdida de un diente.

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

Afectos adversos adicionales: trastornos del gusto y el sentido, dolor en los dientes, de estómago, sensación de latidos cardíacos fuertes y/o irregulares, reacciones cutáneas en el sitio de la infusión.

Pueden ocurrir fracturas inusuales del fémur, sobre todo en pacientes en tratamiento a largo plazo para la osteoporosis. Comuníquese con su médico si experimenta dolor, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle, ya que esto puede ser una indicación temprana de una posible fractura del hueso del muslo.

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

Prevención de osteoporosis postmenopáusica

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

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

Dolor de cabeza, falta de energía, dolor muscular, dolor, escalofríos.

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

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

Efectos adversos raros (afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes):

Ansiedad, disminución de la sensibilidad de la piel, trastornos del gusto, visión borrosa, dolor del cuerpo.

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

Cómo conservar Aclasta®

El médico, la enfermera o el farmacéutico saben cómo conservar correctamente Aclasta®.

Información adicional para el profesional sanitario

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

La administración de la dosis de 5 mg de Aclasta® debe durar un mínimo de 15 minutos.

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

Antes y después de la administración de Aclasta® es preciso hidratar a los pacientes de manera satisfactoria; esta medida es especialmente importante en los que reciben un tratamiento con diuréticos.

Las siguientes precauciones deben ser tomadas en cuenta para minimizar el riesgo de reacciones adversas renales: Aclasta® debe ser utilizado con precaución cuando es coadministrado con otros medicamentos que pueden afectar la función renal; debe medirse la creatinina sérica antes de cada dosis de Aclasta®. El aumento transitorio de la creatinina sérica puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal subyacente. Se debe considerar el monitoreo de la creatinina sérica en pacientes de riesgo.; pacientes, especialmente aquéllos con medicación duiurética, deben ser hidratados apropiadamente antes de la administración de Aclasta®; una dosis única de Aclasta® no debe exceder los 5 mg y la duración de infusión no debe ser menor a 15 minutos.

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

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

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

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

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

Cómo se ha de preparar y administrar Aclasta®

- Aclasta® 5 mg/100 mL, solución para infusión, es un medicamento listo para usar.

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

PRESENTACIONES

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

Envases conteniendo 1, 3, 6 y 10 frascos ampolla, siendo estos dos últimos para uso exclusivo de hospitales.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No use Aclasta® después de la fecha de caducidad indicada en el envase y en el frasco.

El frasco cerrado debe conservarse a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C.

Una vez abierto el frasco, la solución es química y físicamente estable durante un máximo de 24 horas a una temperatura entre 2 y 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse de inmediato. Si no se inyecta de inmediato, el tiempo de conservación del medicamento en uso y las condiciones establecidas antes de su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben exceder de 24 horas a una temperatura entre 2 y 8 °C.

Naturaleza y contenido del envase

Aclasta® 5 mg/100 mL solución para infusión se suministra en un frasco de plástico transparente de 100 mL cerrado con un tapón de caucho bromobutilo recubierto de fluoropolímero y una tapa desprendible de aluminio/polipropileno.

Instrucciones de uso y manipulación

Aclasta® no se debe mezclar ni administrar por vía intravenosa junto con ningún otro fármaco y debe inyectarse por medio de una guía independiente de infusión con toma de aire y a una velocidad de infusión constante. La solución, si ha estado en el refrigerador, debe alcanzar la temperatura ambiente antes de ser administrada. La preparación de la infusión debe hacerse en condiciones asépticas.
La solución es para un solo uso, por lo que debe desecharse la parte no utilizada restante. La solución sólo deberá usarse si es límpida, exenta de partículas y no ha cambiado de coloración.

Incompatibilidades

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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

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

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

CDS: 23/06/2011

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

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

ACLASTA® 5 mg/100 mL
ACIDO ZOLEDRONICO

Solución para infusión
Venta bajo receta archivada — Industria Suiza

FORMULA

Cada frasco ampolla de 100 mL contiene:

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

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la resorción ósea /Antirresortivo

INDICACIONES

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

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

Tratamiento de la osteoporosis en varones.

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

Tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por corticoides.

Prevención de la osteoporosis postmenopáusica.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Grupo farmacoterapéutico: bifosfonatos (Código ATC: M05B A08)

Mecanismo de acción

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

La acción selectiva de los bifosfonatos en el tejido óseo se basa en su elevada afinidad por el hueso mineralizado. El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa es rápidamente distribuido hacia el hueso y, al igual que los demás bifosfonatos, se localiza de preferencia en los sitios donde tiene lugar la resorción ósea. El blanco molecular principal del ácido zoledrónico en el osteoclasto es la enzima farnesil-pirofosfato-sintetasa, pero esto no excluye otros mecanismos.

La relativamente larga duración de acción del ácido zoledrónico se atribuye a su elevada afinidad de unión por la zona activa de la farnesil pirofosfato sintetasa y su fuerte afinidad de unión en el mineral del hueso.

Propiedades farmacodinámicas (PF)

Osteoporosis

El tratamiento con Aclasta® redujo rápidamente los elevados índices posmenopáusicos de recambio óseo; el nadir de los marcadores de la resorción se observó a los 7 días y el de los marcadores de la formación a las 12 semanas. A partir de entonces los marcadores óseos se estabilizaron dentro de los límites de la amplitud premenopáusica. No se observó una reducción progresiva de los marcadores del recambio óseo con la repetición de las administraciones anuales.

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

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

Estudios clínicos

Eficacia clínica en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica

La eficacia y la seguridad de Aclasta® quedaron demostradas en el estudio multinacional HORIZON-PFT, controlado con placebo, con doble ciego y aleatorizado, que contó con 7736 mujeres de edades comprendidas entre los 65 y los 89 años, cuya puntuación T de densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral fue igual o menor a –1,5 y al menos dos fracturas vertebrales leves o una moderada, o bien una puntuación T de DMO del cuello femoral igual o menor a –2,5 con o sin indicios de una o varias fracturas vertebrales. Se les administró Aclasta® una vez al año durante tres años consecutivos en dosis únicas de 5 mg en solución de infusión de 100 mL, administradas durante al menos 15 minutos cada una de ellas, con un total de tres dosis. Las dos variables principales de eficacia eran la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas a los 3 años y la incidencia de fracturas de la cadera durante una duración mediana de 3 años. Se evaluó la incidencia de fracturas de la cadera y de todas las fracturas clínicas en 7736 mujeres. Se evaluó anualmente la incidencia de fracturas vertebrales en 5661 de estas mujeres. Las mujeres evaluadas con respecto a la incidencia de fracturas vertebrales no recibieron tratamiento simultáneo para la osteoporosis, que sí se permitió en el caso de las mujeres participantes en las evaluaciones de las fracturas de la cadera y de todas las fracturas clínicas. El tratamiento simultáneo para la osteoporosis incluyó: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, hormonoterapia restitutiva, tibolona; pero excluyó otros bifosfonatos. Todas las mujeres recibieron entre 1000 mg y 1500 mg de calcio elemental más entre 400 U.I. y 1200 U.I. complementarias de vitamina D al día.

Efecto sobre la fractura vertebral

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

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

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

** $p < 0,0001$

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

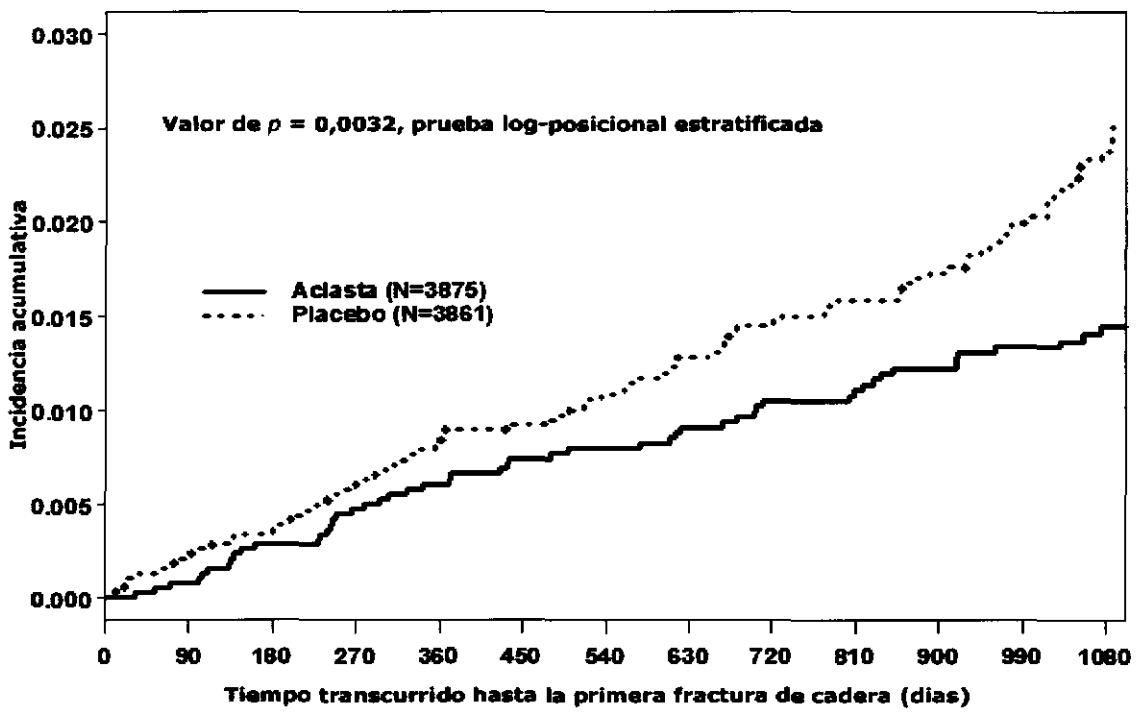
Aclasta® disminuyó significativamente el riesgo de aparición, o el empeoramiento, de una o más nuevas fracturas vertebrales al cabo de 1 año (el 58%), 2 años (el 68%) y 3 años (el 67%) (todos los valores de $p < 0{,}0001$). Aclasta® disminuyó significativamente el riesgo de aparición de una nueva fractura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

Las reducciones de fracturas vertebrales a lo largo de tres años fueron constantes y significativamente superiores al placebo, y ello con independencia de la edad, la región geográfica, la raza, el índice de la masa corporal inicial, el número inicial de fracturas vertebrales, la puntuación T de la DMO o el uso previo de bifosfonatos. De manera específica en los pacientes de más de 75 años, los tratados con Aclasta® presentaron un 61% de reducción del riesgo de fracturas vertebrales en comparación con los pacientes que recibieron placebo (valor de $p < 0{,}0001$).

Efecto sobre la fractura de cadera

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

Figura 1 Incidencia acumulada de fracturas de cadera durante 3 años



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

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

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

Efecto sobre todas las fracturas clínicas

Aclasta® demostró su superioridad sobre el placebo al reducir la incidencia de todas las fracturas clínicas, vertebrales clínicas y no vertebrales. Se verificaron todas las fracturas clínicas desde los puntos de vista radiológico y clínico. La Tabla 2 ofrece un resumen de los resultados.

Tabla 2 Comparaciones entre tratamientos de la incidencia de las variables fundamentales de fracturas clínicas a lo largo de 3 años

Resultado clínico	Aclasta® (N = 3875) Porcentaje de acontecimientos (%)	Placebo (N = 3861) Porcentaje de acontecimientos (%)	Reducción absoluta del porcentaje de acontecimientos de fracturas (%)	Reducción del riesgo relativo en la incidencia de fracturas (%)
Cualquier fractura clínica (1)	8,4	12,9	4,5	33 **
Cualquier fractura vertebral clínica (2)	0,6	2,6	2,0	75 **
Fractura no vertebral (1)	7,9	10,7	2, 8	25 *

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

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

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

Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO)

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

Histología ósea

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

Marcadores del recambio óseo

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

Efecto sobre la altura

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

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

Días de discapacidad

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

Eficacia clínica en la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera

La eficacia y la seguridad de Aclasta® en la prevención de fracturas clínicas en pacientes con fractura de cadera por traumatismo leve reciente quedaron demostradas en el estudio HORIZON-RFT, un estudio multinacional, controlado con placebo, con diseño de doble ciego y aleatorización, dependiente de los acontecimientos en el que participaron 2127 varones y mujeres de entre 50 y 95 años de edad, es decir, de 74,5 años de edad en promedio. Se evaluó la incidencia de fracturas clínicas, incluidas las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, en 2127 varones y mujeres con fractura de cadera por traumatismo leve reciente (producida en un plazo de 90 días); a quienes se mantuvo en observación y tratamiento durante un promedio de dos años. Se permitieron los siguientes tratamientos simultáneos contra la osteoporosis: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia de sustitución hormonal, tibolona, DHEA, ipriflavona, así como testosterona, como sustituto hormonal en caso de hipogonadismo masculino, pero no se permitió el uso de otros bisfosfonatos ni de hormona paratiroidea.

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

Efecto en todas las fracturas clínicas

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

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

Tabla 3 Comparaciones entre tratamientos de la incidencia de las variables fundamentales de fracturas clínicas

Resultado clínico	Aclasta® (*n*=1064) porcentaje de acontecimientos (%)	Placebo (*n*=1063) porcentaje de acontecimientos (%)	Reducción absoluta del porcentaje de acontecimientos de fractura (%)	Reducción relativa del riesgo de incidencia de fracturas (%)
Cualquier fractura clínica (1)	8,6	13,9	5,3	35**
Fractura vertebral clínica (2)	1,7	3,8	2,1	46*

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

Fractura no vertebral (1)	7,6	10,7	3,1	27*
Fractura de cadera	2,0	3,5	1,5	30

*valor de p <0,05, **valor de p <0,005
(1) Excluidas las fracturas de los dedos de manos y pies y las faciales.
(2) Incluye las fracturas clínicas de las vértebras dorsales y lumbares

Efecto en la densidad mineral ósea (DMO)

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

Tratamiento de la osteoporosis masculina

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

Efecto en la densidad mineral ósea (DMO)

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

Tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por corticoides

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

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

Efecto en la densidad mineral ósea (DMO)

A los 12 meses, los aumentos en la DMO fueron significativamente mayores en el grupo tratado con Aclasta®, comparado con risedronato, en todas las localizaciones (p <0,03 en todas), que incluyeron la columna lumbar, el cuello del fémur, la cadera completa, el trocánter y la parte distal del radio. En la Tabla 4 aparece un resumen de los principales resultados.

Tabla 4 **Efectos de Aclasta® y risedronato en la densidad mineral ósea de la columna lumbar, la cadera (total) y el cuello del fémur (población en análisis ITT modificado)**

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

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

Histología ósea

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

Prevención de la osteoporosis postmenopáusica

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

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

Efecto en la densidad mineral ósea

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

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

Marcadores de la remodelación ósea

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

Enfermedad ósea de Paget (denominada osteítis deformante)

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

En dos ensayos clínicos bien controlados, comparativos y aleatorizados de 6 meses, realizados en pacientes con enfermedad ósea de Paget, Aclasta® demostró una respuesta superior y más rápida en comparación con el risedronato. Además, los marcadores bioquímicos de la formación y resorción del hueso demostraron la normalización del recambio óseo en más pacientes tratados con Aclasta® que entre los tratados con el risedronato (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES").

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

Eficacia clínica del tratamiento de la enfermedad de Paget

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

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

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

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

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

En la Tabla 5 se presenta la respuesta terapéutica por subgrupos.

Tabla 5 Proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta terapéutica a los 6 meses, establecida por factores de la enfermedad

Subgrupo	Aclasta® n/N (Proporción)	Risedronato n/N (Proporción)	Valor de p para la diferencia de tratamiento
FAP inicial			
< 3 x LSN	87/90 (0,97)	74/99 (0,75)	< 0,0001
≥ 3 x LSN	82/86 (0,95)	53/72 (0,74)	< 0,0001
Último tratamiento de la enfermedad ósea de Paget			
Bifosfonatos por vía oral *	53/55 (0,96)	33/60 (0,55)	< 0,0001
Bifosfonatos por vía intravenosa	22/25 (0,88)	21/26 (0,81)	0,4590
Clodronato	6/6 (1,00)	2/2 (1,00)	ND

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

Subgrupo	Aclasta® n/N (Proporción)	Risedronato n/N (Proporción)	Valor de *p* para la diferencia de tratamiento
Otros	8/8 (1,00)	6/7 (0,86)	0,2733
Ausencia de tratamiento anterior	80/82 (0,98)	65/76 (0,86)	0,0075

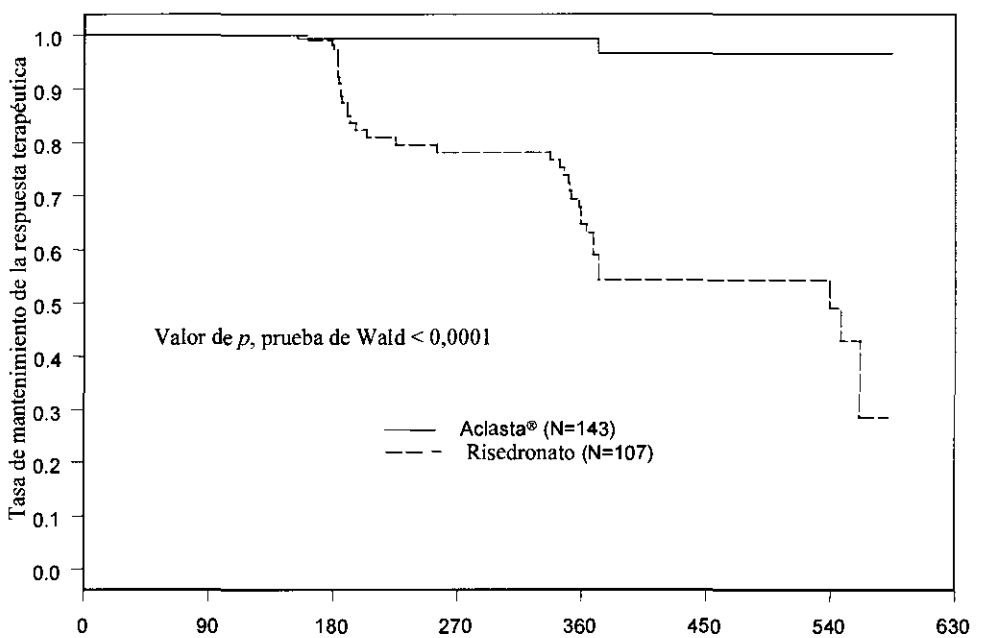
FAP = fosfatasa alcalina plasmática. LSN = límite superior de la normalidad. Una respuesta terapéutica se define como la normalización de la FAP o como una reducción igual o superior al 75% del exceso de FAP inicial. N = número de pacientes a quienes se les determinó la FAP al inicio y al menos otra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

* Incluye tratamiento previo con risedronato.

Se estimó que los pacientes que respondieron al tratamiento al final del estudio básico de 6 meses eran elegibles para iniciar un período prolongado de seguimiento. De los 143 pacientes tratados con Aclasta® y 107 pacientes tratados con risedronato que iniciaron un período prolongado de observación, tras una duración mediana de seguimiento de 18 meses a partir del momento de la dosis, 141 pacientes tratados con Aclasta® mantenían su respuesta terapéutica en comparación con 71 pacientes tratados con risedronato.

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

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



Tiempo transcurrido hasta la primera pérdida de la respuesta terapéutica desde el final del estudio básico (días).

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

En 7 pacientes con enfermedad ósea de Paget se llevó a cabo una evaluación anatomopatológica del hueso 6 meses después de tratarlos con 5 mg de ácido zoledrónico. Los resultados de la biopsia ósea pusieron en evidencia un hueso de características normales, sin indicio alguno de remodelado anómalo ni defectos de la

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

mineralización. Dichos resultados concordaron con los indicios de normalización del recambio óseo provenientes de los marcadores bioquímicos.

Estudios de seguridad ósea

Se investigaron la relación dosis-respuesta y la duración del efecto de una inyección intravenosa única de ácido zoledrónico (0,8 - 500 µg/Kg) en ratas adultas ovariectomizadas durante 8 meses después de la administración, lo cual corresponde aproximadamente a 8 ciclos de remodelado durante 2,7 años en los seres humanos. Se observó que una dosis única de ácido zoledrónico las protegía de la pérdida ósea inducida por la ovariectomía; tanto la magnitud como la duración del efecto dependían de la dosis. Las dos dosis más elevadas, 100 y 500 µg/Kg, aumentaron de forma significativa la densidad mineral ósea total, el volumen de hueso trabecular, el número de trabéculas y la densidad de conexiones en grado superior al de las ratas pseudooperadas que sirvieron de control. Las dosis inferiores produjeron un efecto menor y menos prolongado. Las pruebas mecánicas que se hicieron al final del estudio evidenciaron un aumento de la solidez del hueso dependiente de la dosis, en grado superior al de los controles pseudooperados que habían recibido la dosis mayor. El análisis histomorfométrico y la determinación de las concentraciones plasmáticas de osteocalcina confirmaron que existía formación de hueso 32 semanas después de la inyección, incluso a la dosis más elevada de 500 µg/Kg. Esta dosis de las ratas es aproximadamente 3,4 veces superior a la dosis de 5 mg administrada a un paciente de 50 Kg. Idénticos indicios de una mejora dependiente de la dosis, de la masa y de la solidez del hueso se obtuvieron al administrar inyecciones subcutáneas semanales de ácido zoledrónico a ratas ovariectomizadas (0,3 a 7,5 µg/Kg durante 52 semanas) y a hembras ovariectomizadas de macaco (0,5 a 12,5 µg/Kg durante 69 semanas). En términos generales, los resultados proporcionan pruebas preclínicas de la eficacia y la seguridad ósea del ácido zoledrónico administrado en dosis con relevancia clínica.

Además, se realizaron dos estudios en ratas ovariectomizadas (tratamiento de 12 meses con 0,3; 1,5 y 7,5 µg/Kg) y en hembras ovariectomizadas de macacos (tratamiento de 16 meses con 0,5; 2,5 y 12,5 µg/Kg) que recibieron inyecciones subcutáneas una vez por semana. El tratamiento con ácido zoledrónico evitó, de forma proporcional a la dosis, todos los cambios inducidos por la ovariectomía en la densidad mineral ósea, la mecánica ósea y los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, tanto en el plasma como en la orina. Con frecuencia, la dosis intermedia resultaba eficaz; en cambio, la dosis menor tenía un efecto nulo o sólo ligero. El tratamiento fue bien tolerado y no se registraron acontecimientos clínicos adversos significativos en ninguna de las especies. En ambos experimentos, los análisis de la histomorfometría estática o dinámica de los huesos indicaron que el ácido zoledrónico evitaba, de forma dependiente de la dosis, los cambios inducidos por la ovariectomía, tanto en el hueso trabecular como en el haversiano. Más aún, no hubo indicios de anomalías en la médula ósea, ni signos de defectos de la mineralización, no hubo acumulación de osteoide ni tampoco se observó hueso trenzado. Salvo por su gran poder antirresortivo, el efecto del ácido zoledrónico en el hueso fue cualitativamente similar al ya publicado de otros bifosfonatos. Estos resultados obtenidos en un roedor y en un primate evidencian la seguridad ósea de un régimen de administración más frecuente y con una dosis total anual que es unas 5 a 8 veces superior a la dosis única anual prevista en los seres humanos (la dosis humana es de 5 mg).

Propiedades farmacocinéticas (FC)

La administración de 2, 4, 8 y 16 mg de ácido zoledrónico a 64 pacientes con metástasis ósea en infusiones únicas o múltiples de 5 y 15 minutos de duración produjo los

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

siguientes datos farmacocinéticos, que resultaron ser independientes de la dosis.

Una vez iniciada la infusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del principio activo aumentan con rapidez y alcanzan su concentración máxima al final de la infusión, tras lo cual tiene lugar un descenso rápido hasta <10% de la concentración máxima al cabo de 4 horas y hasta <1% de la concentración máxima después de 24 horas, con un período prolongado ulterior de concentraciones muy bajas que no superan el 0,1% de las concentraciones máximas.

El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina mediante un proceso trifásico: desaparición bifásica rápida de la circulación general, con vidas media de 0,24 horas ($t_{½o}$) y de 1,87 horas ($t_{½\beta}$), seguido por una larga fase de eliminación con una vida media de eliminación terminal de 146 horas ($t_{½\gamma}$). No se observa una acumulación plasmática de principio activo tras 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±16% de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que el resto permanece unido principalmente al tejido óseo. Desde el tejido óseo se libera de nuevo con gran lentitud en la circulación general y se elimina por vía renal. La depuración corporal total es de 5,04 ± 2,5 L/h, con independencia de la dosis, del sexo, de la edad, de la raza o del peso corporal del individuo. La variación intraindividual e interindividual de la depuración plasmática de ácido zoledrónico es de 34% y de 36%, respectivamente. Un aumento del tiempo de infusión de 5 a 15 minutos produce una disminución del 30% de la concentración de ácido zoledrónico al final de la infusión, pero no ejerce efecto alguno sobre el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas con el tiempo (AUC).

No se han efectuado estudios específicos de interacción farmacológica con el ácido zoledrónico. Dado que el ácido zoledrónico no se metaboliza en los seres humanos y tiene poca o ninguna capacidad de funcionar como inhibidor metabólico-dependiente directo o irreversible o ambas cosas a la vez de las enzimas P450, es improbable que reduzca la depuración de las sustancias que son metabolizadas por los sistemas enzimáticos del citocromo P450. El ácido zoledrónico no se une en grandes proporciones a las proteínas plasmáticas (aproximadamente entre un 43% y un 55%) y la unión es independiente de su concentración. Por lo tanto, es poco probable que existan interacciones como resultado del desplazamiento de fármacos con gran capacidad de unión a proteínas.

Poblaciones especiales

La depuración renal del ácido zoledrónico es directamente proporcional a la depuración de la creatinina y representa el 75±33% de la depuración de esta última, cuya media en los 64 pacientes estudiados fue de 84±29 mL/min (variación de 22 y 143 mL/min). Los pequeños aumentos de entre el 30% y el 40% que se observan en el $AUC_{(0\text{-}24hr)}$ de los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada en comparación con el $AUC_{(0\text{-}24hr)}$ de los pacientes con función renal normal, así como la ausencia de acumulación del fármaco tras la administración de dosis múltiples con independencia de la función renal, indican que no es necesario ajustar la dosis de ácido zoledrónico en los pacientes con insuficiencia renal leve (Clcr=50 a 80 mL/min) o moderada (Clcr=30 a 50 mL/min). Dado los escasos datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de la creatinina inferior a 35 mL/min), no se puede recomendar una posología en esta población.

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

Datos de toxicidad preclínica

Toxicidad tras dosis únicas (aguda)

La mayor dosis única intravenosa no letal administrada fue de 10 mg/Kg de peso corporal en ratones y de 0,6 mg/Kg en ratas. En los estudios de infusión de una dosis única que se realizaron en perros, la dosis de 1,0 mg/Kg (que es 6 veces superior a la exposición terapéutica recomendada en los seres humanos), administrada durante 15 minutos, resultó bien tolerada y no dio lugar a efectos renales.

Toxicidad tras dosis múltiples

En los estudios de administración de bolos parenterales, el ácido zoledrónico se toleró bien tras su inyección por vía subcutánea (ratas) o intravenosa (perros) en dosis diarias de hasta 0,02 mg/Kg durante 4 semanas. La administración de 0,001 mg/Kg/día por vía subcutánea a ratas y de 0,005 mg/Kg/día por vía intravenosa cada 2-3 días a perros durante un máximo de 52 semanas se toleró asimismo bien. En los estudios con infusión intravenosa, se observó tolerabilidad renal en ratas con dosis de hasta 0,6 mg/Kg inyectados en seis infusiones con intervalos de 3 días (6 veces la dosis clínica), mientras que en perros se toleraron bien cinco infusiones de 0,25 mg/Kg administrados a intervalos de 2-3 semanas (7 veces la dosis clínica).

La administración repetida a largo plazo, a exposiciones acumulativas que excedían con creces la máxima exposición pretendida en los seres humanos, produjo reacciones adversas en otros órganos, incluidos el tracto gastrointestinal y el hígado, así como en el sitio de entrada de la inyección intravenosa. Se desconoce la importancia clínica de tales observaciones. El hallazgo más frecuente en los estudios con dosis repetidas fue un aumento de la sustancia esponjosa primaria en las metáfisis de los huesos largos de los animales en desarrollo con casi todas las dosis, lo cual es un reflejo de la actividad antirresorción del fármaco.

Toxicidad en la reproducción

Se han llevado a cabo estudios teratológicos en dos especies, en ambos casos por vía subcutánea. En la rata se observó teratogénesis con dosis ≥0,2 mg/Kg, manifestada por malformaciones externas, viscerales y óseas. Se observó distocia con la dosis más baja (0,01 mg/Kg de peso corporal) probada en ratas.

En el conejo no se observaron efectos teratógenos ni embrionarios o fetales, si bien la toxicidad materna fue considerable con dosis de 0,1 mg/Kg, debido a una disminución del calcio plasmático.

Potencial cancerígeno y mutágeno:

Las pruebas de mutagenia y de carcinogenia evidenciaron que el ácido zoledrónico no es mutágeno y carece asimismo de poder cancerígeno.

POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Los productos medicinales de administración parenteral deberán ser inspeccionados visualmente antes de la administración para detectar la presencia de partículas y cambio de color, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Se debe hidratar apropiadamente a los pacientes antes de la administración de Aclasta®. Esto es especialmente importante para los pacientes de edad avanzada y para los que reciben tratamiento con diuréticos (ver "ADVERTENCIAS").

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

La administración de paracetamol o ibuprofeno luego de la administración de Aclasta® puede reducir la incidencia de síntomas de reacción de fase aguda durante los 3 primeros días después de la administración de Aclasta®.

A continuación se proporcionan las dosis recomendadas de Aclasta® para pacientes con depuración de creatinina ≥35 mL/min (ver "ADVERTENCIAS").

Pacientes con depuración de creatinina comprendida entre >30 mL/min y < a 35 mL/min (ver "REACCIONES ADVERSAS: Deterioro renal").

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

El régimen recomendado es una sola infusión anual de 5 mg administrada por vía intravenosa durante no menos de 15 minutos.

Para el tratamiento de la osteoporosis, y para reducir el riesgo de hipocalcemia, los pacientes deben recibir una suplementación adecuada con calcio y vitamina D si la ingesta alimentaria no es suficiente. Las mujeres posmenopáusicas requieren un promedio de 1200 mg de calcio y 400-800 UI de vitamina D diarios.

Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera

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

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

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

Tratamiento de la osteoporosis en varones

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

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

Tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por corticoides

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

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

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica

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

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

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

Tratamiento de la enfermedad de Paget

Para el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget la dosis recomendada es una infusión intravenosa única de 5 mg de Aclasta®.

El tiempo de infusión no debe ser inferior a 15 minutos y administrada a una tasa de infusión constante.

Para reducir el riesgo de hipocalcemia, todos los pacientes con enfermedad de Paget deberán recibir 1500 mg de calcio elemental diarios en dosis divididas (750 mg dos veces al día, o 500 mg tres veces al día) y 800 UI de vitamina D diarios, especialmente en las 2 semanas siguientes a la administración de Aclasta®. Se deberá informar a todos los pacientes acerca de la importancia de la suplementación con calcio y vitamina D para mantener los niveles de calcio sérico, y acerca de los síntomas de hipocalcemia (ver "ADVERTENCIAS").

Re-tratamiento de la enfermedad de Paget

Después de un solo tratamiento con Aclasta® en la enfermedad de Paget se observa un período de remisión prolongado. No hay datos específicos sobre re-tratamiento disponibles. Sin embargo, puede considerarse el re-tratamiento con Aclasta® en pacientes que han recaído, sobre la base de los aumentos en los niveles de la fosfatasa alcalina sérica, o en aquellos pacientes que no lograron la normalización de su fosfatasa alcalina sérica, o en aquellos pacientes con síntomas, como lo dicta la práctica médica.

Modo de **administración**

El tiempo de infusión de Aclasta® no debe ser inferior a 15 minutos administrado a una tasa de infusión constante.

Se debe evitar que Aclasta® solución para infusión entre en contacto con soluciones que contengan calcio u otras soluciones que contengan cationes divalentes, y deberá ser administrado como solución intravenosa única a través de una vía de infusión separada con toma de aire.

Si se lo refrigera, dejar que la solución alcance temperatura ambiente antes de administrarla. Una vez abierta, la solución es estable durante 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8 °C (36°F - 46°F) (ver "CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO").

Tratamiento en la enfermedad ósea de Paget:

En la enfermedad ósea de Paget se observa un prolongado período de remisión después del tratamiento con Aclasta®. En la actualidad, no se dispone de datos específicos sobre la repetición del tratamiento. No obstante, se puede considerar la repetición del tratamiento con Aclasta® en los pacientes que hayan recidivado, tomando como referencia los aumentos de las cifras de la fosfatasa alcalina plasmática (FAP); en los pacientes cuyas cifras de fosfatasa alcalina plasmática no se hayan normalizado, o en los pacientes que presenten síntomas, tal como dicta la práctica médica doce meses después de la dosis inicial.

Poblaciones **especiales**

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario reajustar la dosis (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

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

Niños y adolescentes

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

No se han estudiado los efectos de Aclasta® en niños y adolescentes y, por consiguiente, Aclasta® no se debe usar en estos grupos de edad.

CONTRAINDICACIONES

Hipocalcemia (ver "ADVERTENCIAS").

Embarazo y lactancia (ver "Embarazo" Y "Madres que amamantan").

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes o a cualquier bifosfonato.

ADVERTENCIAS

General

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

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

Hipocalcemia y metabolismo mineral

Antes de iniciar el tratamiento con Aclasta®, se debe tratar de manera efectiva la hipocalcemia preexistente con un complemento adecuado de calcio y vitamina D (ver "CONTRAINDICACIONES"). De la misma manera, es necesario tratar debidamente cualquier otro trastorno del metabolismo electrolítico (por ejemplo, el aumento o la disminución de la funcionalidad de la glándula paratiroidea, cirugía de tiroides, cirugía de paratiroides, síndromes de mala absorción, extirpación del intestino delgado antes de indicar Aclasta®). Se recomienda firmemente el monitoreo clínico de los niveles de calcio y minerales (fósforo y magnesio) en estos pacientes.

La enfermedad ósea de Paget se caracteriza por un elevado recambio óseo. Se recomienda especialmente que los pacientes con enfermedad ósea de Paget reciban la dosis diaria recomendada de calcio y vitamina D, sobre todo durante los primeros 10 días que siguen a la administración de Aclasta®. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas de hipocalcemia. Además el médico debe controlar clínicamente a los pacientes con riesgo de desarrollarla.

Se deberá informar a todas las pacientes posmenopáusicas con osteoporosis acerca de la importancia de la suplementación con calcio y vitamina D para mantener los niveles de calcio sérico (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION", "REACCIONES ADVERSAS").

<u>Suplementos de calcio y de vitamina D</u>

Tratamiento y prevención de la osteoporosis

Es importante el aporte suplementario adecuado de calcio y de vitamina D en hombres y mujeres con osteoporosis o en mujeres tratadas para prevenir la osteoporosis postmenopáusica cuando el consumo de dichas sustancias con los alimentos sea insuficiente.

Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera

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

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

Deterioro renal

La dosis única de Aclasta® no deberá exceder los 5 mg y el tiempo de infusión no deberá ser inferior a 15 minutos (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION").

Se observó deterioro renal luego de la administración de Aclasta®, (ver "Reacciones adversas reportadas espontáneamente tras la comercialización") especialmente en pacientes con compromiso renal preexistente o factores de riesgo adicionales (p. ej.: Edad avanzada, pacientes oncológicos que reciben quimioterapia, medicaciones nefrotóxicas concomitantes, medicación diurética concomitante (ver "Interacciones"), o deshidratación después de la administración de Aclasta®. El daño renal se ha observado en los pacientes después de una sola administración. En pacientes con deterioro renal subyacente o con cualquiera de los factores de riesgo descriptos más arriba, raramente ha ocurrido insuficiencia renal que requiera diálisis o con un desenlace fatal.
Se deberán tener en cuenta las siguientes precauciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas a nivel renal:

- No se recomienda el uso de Aclasta® en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina <35 mL/min) puesto que se dispone solamente de datos limitados sobre la seguridad clínica en tales pacientes (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES").
- Aclasta® debe ser utilizado con precaución cuando es usado concomitantemente con otros productos medicinales que tengan impacto en la función renal (ver "Intracciones").
- Se deberá calcular el clearance de creatinina (p. ej. mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) antes de cada dosis de Aclasta®. El aumento transitorio en el nivel de creatinina sérica puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal; considerar el control provisorio de la creatinina sérica en pacientes de riesgo.
- Los pacientes, especialmente los de edad avanzada y aquellos que reciben medicación diurética, deben ser hidratados apropiadamente antes de la administración de Aclasta®.
- La dosis única de Aclasta® no debe exceder los 5 mg y la duración de la infusión no debe ser menor a los 15 min (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION").

Osteonecrosis de la mandíbula

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM): Se ha notificado la aparición de una osteonecrosis de la mandíbula de forma predominante en pacientes cancerosos, tratados con bifosfonatos intravenosos, entre ellos el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticoesteroides. La mayor parte de los casos notificados se han asociado con intervenciones odontológicas tales como extracciones. Muchos tenían signos de infección local, incluso de osteomielitis. Algunos casos ocurrieron en pacientes con osteoporosis posmenopáusicas tratadas ya sea con bifosfonatos orales o intravenosos. Antes de iniciar un tratamiento con bifosfonatos se debe considerar la realización de un examen dental, tomando las medidas preventivas odontológicas apropiadas, en los pacientes con factores de riesgo acompañantes (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, corticoesteroides, higiene dental deficiente). Mientras que dure el tratamiento, y siempre que sea posible, estos pacientes deberán evitar cualquier intervención odontológica cruenta.

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

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

Fracturas atípicas del fémur

Se han reportado fracturas atípicas subtrocantéreas y diafisarias de fémur en asociación con la terapia con bifosfonatos, principalmente en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por encima del ensanchamiento supracondíleo. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o inexistente, y algunos pacientes experimentan dolor en el muslo o la ingle semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Las fracturas son a menudo bilaterales, por lo tanto debería examinarse el fémur contralateral en pacientes tratados con bisfosfonatos que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha reportado mala cicatrización de estas fracturas. La interrupción del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con sospecha de fractura atípica de fémur debe ser considerada hasta realizarse una evaluación del paciente basada en una evaluación riesgo-beneficio individual. La causalidad no ha sido establecida, ya que estas fracturas también se producen en pacientes con osteoporosis que no han sido tratados con bifosfonatos.

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

PRECAUCIONES

ACLASTA® NO DEBERA SER UTILIZADO DURANTE EL EMBARAZO. Aclasta® puede causar daño fetal si se lo administra a mujeres embarazadas. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con esta medicación, se le deberá informar del daño potencial al feto. Se deberá recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Aclasta® (ver "CONTRAINDICACIONES" y "PRECAUCIONES").

Dolor músculoesquelético

En la experiencia post marketing, en forma infrecuente, se ha comunicado la aparición de dolor intenso y en ocasiones incapacitante de huesos, articulaciones o músculos en los pacientes tratados con bifosfonatos, entre ellos Aclasta®.

El tiempo hasta el comienzo de los síntomas varió de un día a varios meses después de la institución del fármaco. Se deberá considerar la suspensión del tratamiento con Aclasta® en el futuro si se desarrollan síntomas severos. La mayoría de los pacientes tuvo alivio de los síntomas después de interrumpir la administración de la medicación. Un subgrupo de pacientes tuvo recurrencia de los síntomas cuando se volvió a administrar el mismo u otro bifosfonato (ver "REACCIONES ADVERSAS").

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

Pacientes con asma:

Si bien no se los observó en los estudios clínicos con Aclasta®, se informaron casos de broncoconstricción en pacientes sensibles a la aspirina que recibían bifosfonatos. Usar Aclasta® con cuidado en pacientes sensibles a la aspirina.

Interacciones

No se han realizado estudios específicos de la interacción farmacológica *in vivo* con el ácido zoledrónico. Los estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron baja afinidad del ácido zoledrónico para los componentes celulares de la sangre humana. *In vitro*, la media de unión a proteínas plasmáticas del ácido zoledrónico humanas varió del 28% en 200 ng/mL al 53% en 50 ng/mL. Los estudios *in vivo* demostraron que el ácido zoledrónico no es metabolizado, y se excreta en la orina como fármaco intacto. El ácido zoledrónico no es metabolizado por el organismo y no afecta las enzimas del citocromo humano P450 *in vitro* (ver " Propiedades farmacocinéticas").

Fármacos que pueden afectar la función renal

El ácido zoledrónico se elimina por vía renal. Es necesario ejercer cautela cuando Aclasta® se administra en asociación con productos medicinales que pueden afectar de manera significativa la función renal (por ejemplo, aminoglucósidos o diuréticos que pueden producir deshidratación).

Fármacos eliminados principalmente por vía renal

En pacientes con deterioro renal, la exposición sistémica con productos medicinales concomitantes que son eliminados principalmente por vía renal puede aumentar.

Aminoglucósidos

Se recomienda cautela cuando se administran bifosfonatos, incluido el ácido zoledrónico, con aminoglucósidos, debido a que estos fármacos pueden tener un efecto aditivo para reducir el nivel sérico de calcio durante períodos prolongados. No se informó este efecto en los estudios clínicos realizados con ácido zoledrónico.

Diuréticos de asa

También se deberá proceder con cautela al usar Aclasta® combinado con diuréticos de asa, debido a un aumento del riesgo de hipocalcemia.

Fármacos nefrotóxicos

Se indica tener prudencia al utilizar Aclasta® con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, como por ejemplo los antiinflamatorios no esteroides.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo y Lactancia

Embarazo – (ver "CONTRAINDICACIONES" Y "PRECAUCIONES").

Los bifosfonatos se incorporan en la matriz ósea, desde la cual son liberados gradualmente durante períodos de semanas a años. El grado de incorporación de los bifosfonatos en el hueso adulto, y por ende, la cantidad disponible para volver a ser liberada a la circulación sistémica, está directamente relacionado con la dosis total y el tiempo de uso de los bifosfonatos. Si bien no existen datos sobre riesgo fetal en humanos, los bifosfonatos causan daño fetal en animales, y los datos en animales sugieren que la absorción de los bifosfonatos en el hueso fetal es mayor que en el hueso materno. Por lo tanto, existe un riesgo teórico de daño fetal (por ej., anomalías esqueléticas y de otro tipo) si una mujer queda embarazada después de completar un curso de tratamiento con bifosfonatos. No se ha establecido el impacto de variables

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

como el tiempo entre la finalización del tratamiento con bifosfonatos y la concepción, el bifosfonato utilizado en particular, y la vía de administración (intravenosa versus oral) sobre este riesgo.

En ratas hembra que recibieron dosis subcutáneas de 0,01; 0,03 ó 0,1 mg/Kg/día de ácido zoledrónico comenzando 15 días antes del apareamiento y continuando hasta la gestación, la cantidad de partos con producto muerto aumentó y la sobrevida de los neonatos disminuyó en los grupos que recibieron la dosis intermedia y la dosis alta (=0,3 veces la exposición sistémica prevista en humanos luego de una dosis intravenosa de 5 mg, basada en una comparación de las AUCs). Se observaron efectos adversos maternos en todos los grupos de dosis (=0,1 veces la exposición sistémica en humanos luego de una dosis intravenosa de 5 mg, basada en una comparación de las AUCs) y estos incluyeron distocia y mortalidad en el período alrededor del parto en ratas preñadas a las que se les permitió parir). Se consideró que la mortalidad materna estaba relacionada con la inhibición de la movilización del calcio esquelético inducida por el fármaco, resultante en hipocalcemia durante el parto. Éste parece ser un efecto de clase de los bifosfonatos.

En ratas preñadas que recibieron dosis diarias subcutáneas de 0,1; 0,2 ó 0,4 mg/Kg de ácido zoledrónico durante la gestación, se observaron efectos adversos fetales en los grupos que recibieron la dosis intermedia y la dosis alta (alrededor de 2 a 4 veces la exposición sistémica en humanos luego de una dosis intravenosa de 5 mg, basada en una comparación de las AUCs). Estos efectos adversos incluyeron aumento de las pérdidas pre y post implantación, reducción en la cantidad de fetos viables y malformaciones esqueléticas, viscerales y externas fetales. Los efectos esqueléticos fetales observados en el grupo que recibió la dosis alta incluyeron falta de osificación u osificación incompleta de los huesos, huesos engrosados, curvados o acortados, costillas onduladas y acortamiento de la mandíbula. Otros efectos adversos fetales observados en el grupo que recibió la dosis alta incluyeron cristalino reducido, cerebelo rudimentario, reducción o ausencia de lóbulos hepáticos, reducción de lóbulos pulmonares, vasodilatación, paladar hendido, y edema. También se observaron variaciones esqueléticas en el grupo que recibió la dosis baja (alrededor de 1,2 veces la exposición sistémica prevista en humanos, basada en una comparación de las AUCs). Se observaron signos de toxicidad materna en el grupo que recibió la dosis alta e incluyeron reducción del peso corporal y del consumo de alimentos, lo cual indica que en este estudio se lograron los niveles máximos de exposición.

En conejos preñados que recibieron dosis subcutáneas de 0,01; 0,03 ó 0,1 mg/Kg/día de ácido zoledrónico durante la gestación (en dosis =0,4 veces la exposición sistémica prevista en humanos luego de una dosis intravenosa de 5 mg, basada en una comparación mg/m^2) no se observaron efectos adversos fetales. En todos los grupos de tratamiento se observó mortalidad materna y aborto (en dosis = 0,04 veces la exposición sistémica prevista en humanos luego de una dosis intravenosa de 5 mg, basada en una comparación mg/m^2). Los efectos adversos maternos estuvieron asociados con hipocalcemia inducida por el fármaco, y pueden haber sido causados por la misma (ver "PRECAUCIONES").

<u>ACLASTA® NO DEBERÁ SER UTILIZADO DURANTE EL EMBARAZO:</u> Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se le deberá informar acerca del potencial daño al feto. Se deberá recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben Aclasta® (ver "PRECAUCIONES").

Lactancia

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

Se desconoce si Aclasta® se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, y debido a que Aclasta® se une al hueso a largo plazo, no se deberá administrar Aclasta® a mujeres que amamantan.

Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Aclasta® en pacientes pediátricos, y el uso de Aclasta® no está indicado en niños.

Uso en ancianos.

El estudio de osteoporosis posmenopáusica incluyó 3868 pacientes ≥65 años de edad tratadas con Aclasta®, mientras que 1497 tenían por lo menos 75 años. No se observaron diferencias globales en la eficacia o la seguridad entre las pacientes menores de 75 años y las que tenían por lo menos 75 años, salvo por las reacciones de fase aguda que fueron menos frecuentes en las pacientes mayores.

Sin embargo, debido a que en los ancianos es más común el deterioro de la función renal, se deberá tener especial cuidado de monitorear la función renal.

Los estudios de fase III de Aclasta® en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget incluyeron 132 pacientes ≥65 años de edad tratados con Aclasta®, mientras que 68 pacientes tratados con Aclasta® tenían por lo menos 75 años de edad. No se observaron diferencias globales en la eficacia o la seguridad entre estos pacientes y los más jóvenes, pero no se puede excluir una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Deterioro renal.

No se recomienda el uso de Aclasta® en pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina <35 mL/min). No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con depuración de creatinina ≥35 mL/min (ver "ADVERTENCIAS", "Farmacología clínica").
Pacientes con depuración de creatinina comprendida entre > a 30 mL/min y < a 35 mL/min (ver "REACCIONES ADVERSAS: Deterioro renal")

Deterioro hepático

Aclasta® no es metabolizado en el hígado. No se dispone de datos clínicos para el uso de Aclasta® en pacientes con deterioro hepáticos.

Las dosis únicas de Aclasta® no deberán exceder los 5 mg y la duración de la infusión intravenosa no deberá ser inferior a 15 minutos (Ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION").

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas presentadas en esta sección fueron obtenidas de diferentes estudios del programa clínico. Aclasta® fue estudiado en la osteoporosis posmenopáusica en el ensayo fundamental sobre fracturas, un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que participaron 7736 mujeres y en la enfermedad de Paget en dos estudios de seguridad y eficacia doble ciego aleatorizados en los que participaron 357 pacientes; en un estudio de variables, multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 2127 hombres y mujeres se demostró la prevención de fracturas clínicas en pacientes que sufrieron una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto recientemente. Aclasta® fue estudiado en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, estratificado, controlado con droga activa de 833 hombres y mujeres. Aclasta® fue estudiado en hombres con osteoporosis u osteoporosis significativa secundaria a hipogonadismo en

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

un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con droga activa de 302 hombres.

Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, osteoporosis en el hombre, prevención de fracturas clínicas después de una fractura de cadera por un trauma leve, prevención y tratamiento de la osteoporosis por el tratamiento con corticoides y enfermedad de Paget.

En estudios que dan soporte a las indicaciones para tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, osteoporosis en el hombre, prevención de fracturas clínicas después de una fractura de cadera por un trauma leve, prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por el tratamiento con corticoides y de la enfermedad de Paget no se observaron diferencias significativas en la incidencia general de acontecimientos adversos graves en comparación con el placebo o comparador y la mayoría de los acontecimientos adversos fueron entre leves y moderados. Se administró Aclasta® una vez al año en los mencionados estudios.

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

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

Resumen de reacciones adversas de estudios clínicos

Las reacciones adversas de los estudios clínicos (Tabla 6) figuran de acuerdo al aparato o sistema del MedDRA. Son reacciones adversas posiblemente asociadas con Aclasta® (evaluación del investigador) en los estudios combinados que respaldan las indicaciones: tratamiento de la osteoporosis en hombres y en mujeres postmenopáusicas, prevención de fracturas clínicas después de una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto, tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y la enfermedad ósea de Paget. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se han clasificado por orden de frecuencia, las más frecuentes aparecen en primer lugar. Dentro de un mismo grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Además, para clasificar cada reacción adversa en la correspondiente categoría de frecuencia se ha seguido la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), infrecuentes (o poco frecuentes) (≥1/1000, <1/100), raras (≥1/10000, <1/1000) muy raras (< 1/10000), incluidas las notificaciones aisladas.

Tabla 6 Reacciones adversas al fármaco posiblemente asociadas con el tratamiento con Aclasta® (evaluación del investigador) en estudios clínicos

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

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

Infrecuentes:	Anorexia*, disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuente:	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, mareos
Infrecuentes:	Letargo*, parestesia, somnolencia, temblor, síncope
Trastornos oculares	
Infrecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular
Raros:	Uveitis*, epiescleritis, iritis
Trastornos del oído y laberínticos	
Infrecuente:	Vértigo
Trastornos vasculares	
Infrecuentes:	Hipertensión, enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes:	Tos, disnea*
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, diarrea
Infrecuentes:	Dispepsia*, dolor abdominal superior, dolor abdominal*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, constipación, sequedad bucal, esofagitis*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuente:	Erupción, hiperhidrosis*, prurito, eritema
Trastornos musculoesqueléticos	
Frecuentes:	Mialgia*, artralgia*, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en extremidad.
Infrecuentes:	Dolor de cuello, rigidez musculoesquelética*, tumefacción articular*, calambres, dolor de hombro, dolor torácico de origen musculoesquelético*, dolor musculoesquelético, rigidez articular*, artritis, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	
Infrecuentes:	Aumento de la creatininemia, polaquiuria, proteinuria
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	
Muy frecuentes:	Fiebre
Frecuentes:	Síntomas similares a la gripe, escalofríos, fatiga*, astenia, dolor*, malestar
Infrecuentes:	Edema periférico, sed*, reacción de fase aguda*, dolor torácico no cardíaco

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

Las reacciones adversas adicionales que fueron informadas en los estudios individuales pero no están incluidas en la Tabla 6 (debido a una menor frecuencia en el grupo de Aclasta® en comparación con el de placebo cuando se combinaron los datos) incluyen: enrojecimiento ocular, aumento de la proteína C reactiva, hipocalcemia, trastornos del gusto, odontalgia, gastritis, palpitación, reacción en el sitio de infusión.

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

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

La tasa de eventos adversos serios en forma de fibrilación auricular fue del 1,3% en el grupo de Aclasta® (51 de 3862) frente al 0,6% en el grupo del placebo (22 de 3852). Se desconoce cuál es el mecanismo que subyace tras este aumento de la incidencia de fibrilación auricular.

La desigualdad observada en este estudio no se observó en otros ensayos clínicos con ácido zoledrónico.

Prevención de la osteoporosis postmenopáusica

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

La tabla 7 resume las reacciones adversas posiblemente asociadas con Aclasta® (según la evaluación de los investigadores) en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica, que se notificaron más de una vez y que no figuran en la tabla 6, o bien, que se notificaron con una mayor frecuencia en esta indicación, clasificadas en las siguientes categorías: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), infrecuentes (≥1/1000, <1/100).

Tabla 7 Reacciones adversas posiblemente asociadas con Aclasta® (evaluación del investigador) en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica, que no figuran en la tabla 6 o que se notificaron con una mayor frecuencia en esta indicación

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuentes:	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Temblor, letargo
Infrecuentes:	Hipoestesia, disgeusia
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, iritis
Infrecuentes:	Vista borrosa
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas
Frecuentes:	Dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Sudores nocturnos.
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	

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

Muy frecuentes:	Mialgia
Frecuentes:	Dolor osteomuscular, mioespasmos, dolor osteomuscular torácico, dolor de mandíbula, dolor de cuello
Infrecuentes:	Dolor lumbar
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Muy frecuentes:	Dolor, escalofríos
Frecuentes:	Edema periférico, reacción relacionada con la infusión, dolor torácico no cardiaco

Efectos de clase

Deterioro renal

El tratamiento con bifosfonatos intravenosos –entre ellos el ácido zoledrónico– se ha asociado con la aparición de deterioro renal, manifestada por un deterioro de la función renal (esto es, un aumento de la creatinina plasmática) y, en raros casos, con una insuficiencia renal aguda. El deterioro renal se ha observado tras la administración de ácido zoledrónico, sobre todo en pacientes con una función renal comprometida de antemano o con factores de riesgo adicionales (p. ej., edad avanzada, pacientes oncológicos tratados con quimioterapia, medicaciones nefrotóxicas simultáneas, medicación diurética concomitante, deshidratación grave), la mayoría de los cuales recibieron una dosis de 4 mg cada 3 a 4 semanas, pero también se ha observado en pacientes tras una administración única.

En el ensayo HORIZON-PFT el cambio en la depuración de la creatinina (determinado anualmente antes de la administración) y la incidencia de insuficiencia renal y daño renal fueron comparables entre los grupos tratados con Aclasta® y los que recibieron placebo a lo largo de 3 años. Se observó un aumento transitorio de la creatinina plasmática durante los 10 días que siguieron a la administración en el 1,8% de los pacientes tratados con Aclasta® frente a un 0,8% de los que recibieron con placebo.

En el estudio soporte de la indicación para la prevención de fracturas clínicas luego de una fractura de cadera en hombre y mujeres, tratamiento de la osteoporosis masculina, prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por el tratamiento con corticoides, los cambios en la creatinina (medidos anualmente previo a la dosis) y la incidencia de disfunción y falla renal fueron comparables al placebo y al grupo comparador activo.

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

Resultados de laboratorio

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

En el ensayo HORIZON-RFT y en los ensayos de tratamiento de la osteoporosis masculina y de tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, ningún paciente presentó concentraciones plasmáticas de calcio inferiores a 1,87 mmol/L como resultado del tratamiento.

En el ensayo sobre la prevención de la osteoporosis postmenopáusica, 1 paciente presentó concentraciones séricas de calcio inferiores a 1,87 mmol/L como resultado del tratamiento.

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

En los ensayos de la enfermedad ósea de Paget se observó una hipocalcemia sintomática en aproximadamente el 1% de los pacientes, que remitió en todos los casos.

Reacciones locales

Tras la administración de ácido zoledrónico se comunicaron reacciones locales en el sitio de la infusión (un 0,7%), tales como enrojecimiento, hinchazón o dolor y en el 0,5% de los pacientes que recibieron el placebo.

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

En el ensayo de tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides no se notificaron reacciones locales.

En el ensayo sobre la prevención de la osteoporosis posmenopáusica se observó una incidencia de reacciones locales del 1,1% en el grupo de Aclasta® frente al 2,0% en el grupo placebo.

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han notificado casos de osteonecrosis (principalmente de la mandíbula) de forma predominante en pacientes cancerosos tratados con bifosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico (infrecuente). Muchos de estos pacientes presentaban signos de infección local, incluso con osteomielitis, y la mayoría de las comunicaciones se refieren a pacientes cancerosos en quienes se ha procedido a extracciones dentales o a otro tipo de intervenciones quirúrgicas odontológicas. La osteonecrosis de la mandíbula (ONM) posee otros muchos factores de riesgo bien documentados, incluido el diagnóstico de cáncer, los tratamientos simultáneos (por ejemplo, la quimioterapia, la radioterapia, los corticoesteroides) y las enfermedades acompañantes (por ejemplo, anemia, coagulopatías, infección, enfermedad oral preexistente). A pesar de que el vínculo causal no se ha podido determinar, es prudente evitar la cirugía odontológica, ya que el restablecimiento podría prolongarse (ver "ADVERTENCIAS").

En el ensayo HORIZON-PFT, que contó con 7736 pacientes, se ha comunicado la aparición de una ONM en un paciente tratado con Aclasta® y en un paciente tratado con placebo. Los 2 casos remitieron. En el ensayo HORIZON-RFT y en los ensayos de tratamiento de la osteoporosis masculina, de tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y de prevención de osteoporosis postmenopáusica no se notificaron casos de osteonecrosis de la mandíbula.

Reacciones adversas reportadas espontáneamente tras la comercialización

En el período de uso tras la autorización del ácido zoledrónico se han notificado las siguientes reacciones adversas. Debido a que estas notificaciones provienen de una población de tamaño indefinido y a que están sujetas a factores de confusión, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con el tratamiento.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas casos raros de broncoconstricción, urticaria y angioedema, y casos muy raros de shock/reacción anafiláctica.

Se han reportado raros casos de deterioro renal incluyendo insuficiencia renal que requiera diálisis o con desenlace fatal, especialmente en pacientes con compromiso renal pre existente u otros factores de riesgo tales como edad avanzada, medicación concomitante nefrotóxica, medicación diurética concomitante o deshidratación en el período post infusión.

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

En muy raros casos, se han reportado los siguientes eventos: deshidratación secundaria a síntomas post dosis como fiebre, vómitos y diarrea; hipotensión en pacientes con factores de riesgo subyacentes; osteonecrosis de la mandíbula; escleritis e inflamación orbital.

SOBREDOSIFICACION

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

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