

Departamento de Registro farmacéutico

ZOMETA®

(ácido zoledrónico)

4 mg, polvo y disolvente para solución de infusión

4 mg/5 ml, concentrado para solución de infusión

4 mg/100 ml, solución de infusión

Prospecto internacional

(sin la indicación de prevención de fracturas y pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas con CMI tratadas con IA, sin la indicación de tratamiento adyuvante del CMI con positividad de receptores hormonales en mujeres premenopáusicas asociado a una hormonoterapia con un agonista de la GnRH y sin la indicación de tratamiento de la OI severa en pacientes pediátricos)

Autor del IPL: Rajitha Boru

Autores del CDS: Raghavendar Goranti, Wang Fiona

Aprobación por GLC: 16 de diciembre de 2013, modif. el 29 de junio de 2015 y el 9 de marzo de 2016

Fecha de distribución: 19 de abril de 2016

Número de referencia: 2016-PSB/GLC-0806-s

Versión del documento: Final

Zometa®

4 mg, polvo y disolvente para solución de infusión

4 mg/5 ml, concentrado para solución de infusión

4 mg/100 ml, solución de infusión

Bisfosfonato

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Formas farmacéuticas

Polvo y disolvente para solución de infusión.

Concentrado para solución de infusión.

Solución de infusión.

La solución es estéril, límpida e incolora.

Sustancia activa

Un vial contiene 4 mg de ácido zoledrónico (anhidro), que corresponden a 4,264 mg de ácido zoledrónico monohidratado.

Un vial de 5 ml de concentrado contiene 4 mg de ácido zoledrónico (anhidro), que corresponden a 4,264 mg de ácido zoledrónico monohidratado.

Un frasco de 100 ml de solución contiene 4 mg de ácido zoledrónico (anhidro), que corresponden a 4,264 mg de ácido zoledrónico monohidratado.

Es posible que algunas dosis y formas farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Principio activo

Ácido zoledrónico (anhidro).

Excipientes

Manitol, citrato de sodio, agua para inyectables.

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INDICACIONES

- Tratamiento de la hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM), definida por una concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina (cCa) $\geq 12,0$ mg/dl (3,0 mmol/l).
- Prevención de complicaciones óseas (fracturas patológicas, compresión medular, irradiación o cirugía ósea o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El polvo de 4 mg de Zometa debe disolverse dentro del vial utilizando los 5 ml de agua para preparaciones inyectables suministrados en la ampolla adjunta. La solución reconstituida debe diluirse con 100 ml de una solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v antes de la infusión (véase el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN). La solución final de Zometa para infusión debe administrarse como infusión intravenosa durante por lo menos 15 minutos.

El concentrado de 4 mg/5 ml de Zometa debe diluirse con 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v antes de la infusión (véase el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN). La solución final de Zometa para infusión debe administrarse como infusión intravenosa durante por lo menos 15 minutos.

La solución de infusión de 4 mg/100 ml de Zometa es una formulación «lista para usar» y no debe diluirse ni mezclarse con otras soluciones de infusión, salvo en los pacientes con disfunción renal. Debe administrarse como solución intravenosa única mediante una guía de infusión separada durante por lo menos 15 minutos.

Posología

Prevención de complicaciones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso

La dosis recomendada de Zometa en los pacientes adultos y ancianos es una infusión de 4 mg administrada cada 3 o 4 semanas.

Las pacientes también deben recibir diariamente un suplemento oral de 500 mg de calcio y de 400 UI de vitamina D.

Tratamiento de la hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM)

La dosis recomendada de Zometa en los pacientes adultos y ancianos es una infusión única de 4 mg. Se ha de mantener al paciente bien hidratado antes y después de la administración de Zometa.

Tratamiento de pacientes con disfunción renal

Pacientes con hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM)

En los pacientes adultos con hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM) que, además, padecen una disfunción renal grave, el tratamiento con Zometa sólo se tomará en consideración después de sopesar los riesgos y los beneficios de su administración. No se han incluido pacientes con creatinina sérica > 400 µmol/l o > 4,5 mg/dl en los estudios clínicos. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con HEM y creatinina sérica inferior a 400 µmol/l o <4,5 mg/dl (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Otros pacientes

A la hora de iniciar un tratamiento con Zometa, se debe determinar la concentración sérica de creatinina y su depuración (CLcr). La CLcr se calcula a partir de la concentración sérica de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault. No se recomienda la administración de Zometa a pacientes que, antes de iniciar el tratamiento, padezcan una disfunción renal grave, definida en esta población por una CLcr < 30 ml/min. No se admitieron pacientes con cifras de creatinina sérica $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ en los ensayos clínicos con Zometa.

En todos los pacientes, salvo los pacientes con HEM que presentan una disfunción renal leve o moderada antes del inicio del tratamiento, definida en esta población por una CLcr de 30 a 60 ml/min, se recomiendan las dosis de Zometa (véase asimismo el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES):

Tabla 1

Depuración de creatinina al inicio (ml/min)	Dosis recomendada de Zometa
>60	4,0 mg
50 - 60	3,5 mg*
40 - 49	3,3 mg*
30 - 39	3,0 mg*

*Las dosis se han calculado suponiendo un AUC ideal de 0,66 (mg•h/l) (CLcr = 75 ml/min). Cabe esperar que en los pacientes con disfunción renal las dosis reducidas permitan alcanzar el mismo AUC que se observa en los pacientes con depuración de creatinina de 75 ml/min.

Una vez iniciado el tratamiento, se determinará la concentración sérica de creatinina antes de administrar cada dosis de Zometa y se suspenderá el tratamiento en caso de deterioro de la función renal. En los ensayos clínicos, el deterioro de la función renal se definió de la siguiente manera:

- En los pacientes con cifras normales de creatinina sérica al inicio (<1,4 mg/dl), un aumento $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$.
- En los pacientes con cifras anómalas de creatinina sérica al inicio (>1,4 mg/dl), un aumento $\geq 1,0 \text{ mg/dl}$.

En los estudios clínicos, el tratamiento con Zometa sólo se reanudó cuando la concentración de creatinina volvió a situarse dentro del 10% del valor inicial (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Zometa debe volver a administrarse en la misma dosis que se administraba antes de la interrupción del tratamiento.

Modo de administración

Zometa sólo debe ser administrado por un profesional sanitario experimentado en la administración de bisfosfonatos intravenosos.

Zometa no debe mezclarse con soluciones de infusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de lactato de Ringer (solución de lactato sódico compuesta), y debe administrarse como una solución intravenosa única mediante una guía de infusión separada de otros medicamentos durante por lo menos 15 minutos.

Se debe mantener a los pacientes en un estado de suficiente hidratación antes y después de la administración de Zometa.

Preparación de dosis reducidas de Zometa

En los pacientes con disfunción renal leve o moderada, definida por una CLcr de 30 a 60 ml/min, se recomienda administrar dosis reducidas de Zometa, salvo en los pacientes con HEM (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Para preparar las dosis reducidas de Zometa (a partir del polvo de 4 mg o del concentrado de 4 mg/5 ml), extraiga el volumen adecuado de solución reconstituida (de 4 mg/5 ml) o de concentrado, según la dosis que se necesite:

4,4 ml para una dosis de 3,5 mg

4,1 ml para una dosis de 3,3 mg

3,8 ml para una dosis de 3,0 mg

Para más información sobre la reconstitución y dilución de Zometa (véase el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN). La cantidad extraída de solución reconstituida o de concentrado debe diluirse en 100 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v. La dosis debe administrarse como una infusión intravenosa única durante por lo menos 15 minutos.

Para preparar las dosis reducidas de Zometa en solución de infusión de 4 mg/100 ml, retire el volumen correspondiente de solución de Zometa que se indica a continuación y sustitúyalo por un volumen equivalente de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v.

Tabla 2

Depuración de creatinina al inicio (ml/min)	Retire el volumen siguiente de solución de Zometa (ml)	Sustitúyalo por un volumen equivalente de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v (ml)	Dosis ajustada de Zometa (mg/100 ml)
50 - 60	12,0	12,0	3,5
40 - 49	18,0	18,0	3,3
30 - 39	25,0	25,0	3,0

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al ácido zoledrónico, a otros bisfosfonatos o a cualquiera de los excipientes de la formulación de Zometa.
- Embarazo y lactancia (véase el apartado EMBARAZO Y LACTANCIA).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

Antes de administrar Zometa hay que verificar que todos los pacientes, incluso los pacientes que padecen una disfunción renal leve o moderada, estén suficientemente hidratados.

Debe evitarse la hidratación excesiva en los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

Después de iniciar el tratamiento con Zometa deben vigilarse atentamente la creatinina sérica y los parámetros metabólicos convencionales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio corregidas en función de la albúmina (véase el apartado INDICACIONES) y las concentraciones séricas de fosfato y de magnesio. En caso de hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia puede que sea necesario administrar suplementos durante un período breve. Los pacientes con hipercalcemia no tratada presentan generalmente un cierto grado de disfunción renal, por lo que puede ser necesario vigilar estrechamente la función renal.

Zometa contiene el mismo principio activo que Aclasta® (ácido zoledrónico). Los pacientes tratados con Zometa no deben recibir Aclasta al mismo tiempo. Zometa tampoco debe administrarse con otros bisfosfonatos, pues no se conocen los efectos de la administración conjunta de tales fármacos.

Ha habido casos de broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico tratados con bisfosfonatos, pero dichos casos no se han observado en los ensayos clínicos con Zometa.

Disfunción renal

Los pacientes adultos con HEM y signos de disfunción renal deben ser objeto de una evaluación adecuada para determinar si los posibles beneficios del tratamiento con Zometa justifican los riesgos (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Antes de tomar la decisión de tratar a los pacientes con metástasis óseas para prevenir las complicaciones óseas se ha de tener presente que los efectos del tratamiento tardan entre 2 y 3 meses en manifestarse.

Los bisfosfonatos se han asociado a casos de deterioro de la función renal. Entre los factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro de la función renal figuran la deshidratación, la disfunción renal preexistente, los múltiples ciclos de tratamiento con Zometa u otros bisfosfonatos, el uso de fármacos nefrotóxicos y los tiempos de infusión inferiores a los recomendados. Aunque el riesgo disminuye cuando se tarda al menos 15 minutos en infundir la dosis de 4 mg de Zometa, esto no excluye un posible deterioro de la función renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal y de progresión a insuficiencia renal y diálisis tras la administración de la dosis inicial o de una sola dosis de Zometa. También se han observado aumentos de la creatinina sérica en algunos pacientes tras la administración crónica de Zometa en las dosis recomendadas para la prevención de las complicaciones óseas, aunque son menos frecuentes.

Antes de cada administración de Zometa, debe determinarse la concentración sérica de creatinina. En caso de disfunción renal leve o moderada al comienzo del tratamiento con Zometa, se recomienda el empleo de dosis más bajas en todos los pacientes adultos, salvo si padecen HEM. En los pacientes que presenten signos de deterioro de la función renal durante el tratamiento no se reanudará la administración de Zometa hasta que las concentraciones de creatinina regresen a un valor que no difiera del inicial en más de un 10% (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

No se recomienda el uso de Zometa en los pacientes con disfunción renal grave, pues se dispone de escasos datos farmacocinéticos y de toxicidad clínica en esta población y cabe la posibilidad de que se deteriore la función renal en los pacientes que reciben bisfosfonatos, como Zometa. En los ensayos clínicos, la disfunción renal grave se definió como una cifra inicial de creatinina sérica $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ en los pacientes con HEM, y $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ en el resto de los pacientes, respectivamente. En los estudios farmacocinéticos, la disfunción renal grave se definió como una depuración inicial de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$ (véanse el subapartado Farmacocinética del apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA y el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Disfunción hepática

Se dispone de pocos datos clínicos de pacientes con disfunción hepática grave, de modo que no pueden hacerse recomendaciones específicas en esta población de pacientes.

Osteonecrosis

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula, sobre todo en pacientes adultos con cáncer tratados con bisfosfonatos, como Zometa. Muchos de esos pacientes recibían asimismo quimioterapia y corticoesteroides. Muchos presentaban signos de infección local, incluso osteomielitis.

La experiencia adquirida desde la comercialización del medicamento y la literatura específica sugieren una mayor frecuencia de osteonecrosis de la mandíbula en ciertos tipos tumorales (cáncer de mama avanzado y mieloma múltiple) y situaciones odontológicas (extracción dental, enfermedad periodontal, traumatismos locales, como los producidos por prótesis dentales mal ajustadas).

Los pacientes deben mantener una buena higiene bucodental y, antes del tratamiento con bisfosfonatos, deben ser objeto de una exploración dental acompañada de odontología preventiva.

Mientras estén en tratamiento con bisfosfonatos, los pacientes deben evitar en lo posible las intervenciones odontológicas cruentas. Si el paciente desarrolla osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la intervención odontológica puede agravarla. No hay datos que indiquen si la retirada del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que necesitan procedimientos odontológicos. El criterio clínico del médico responsable deberá orientar el plan terapéutico de cada paciente en función de un balance de los beneficios y los riesgos individuales.

Osteonecrosis en otras localizaciones anatómicas

Se han notificado casos de osteonecrosis en otras localizaciones anatómicas, por ejemplo la cadera, el fémur y el conducto auditivo externo, sobre todo en pacientes adultos con cáncer tratados con bisfosfonatos, como Zometa.

Fracturas atípicas del fémur

Se han notificado fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur durante la administración de bisfosfonatos, sobre todo en los pacientes que recibían un tratamiento prolongado contra la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por arriba del ensanchamiento supracondíleo. Tales fracturas aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes sienten dolor en el muslo o la ingle (a menudo asociado a signos radiológicos de fracturas por sobrecarga) varias semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Dado que estas fracturas suelen ser bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con Zometa que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. Se han descrito casos de consolidación deficiente de tales fracturas. Cuando se sospeche de una fractura atípica del fémur, deberá contemplarse la posibilidad de retirar el tratamiento con Zometa hasta que se efectúe la evaluación del paciente tomando en consideración los beneficios y los riesgos individuales. Aunque se han recibido comunicaciones de fracturas atípicas del fémur en pacientes tratados con Zometa, no se ha confirmado su relación de causalidad con Zometa.

Durante el tratamiento con Zometa se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle al médico, y en cualquier paciente que presente dichos síntomas se debe evaluar la presencia de una fractura parcial del fémur.

Dolor osteomuscular

Se han señalado casos de dolor óseo, articular o muscular intenso, a veces incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos, como Zometa, después de la comercialización de tales medicamentos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). El tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas oscilaba entre un día y varios meses después del inicio del tratamiento. En la mayoría de los pacientes los síntomas se aliviaron tras la retirada del tratamiento. Algunos experimentaron una recidiva de los síntomas cuando volvieron a recibir el mismo u otro bisfosfonato.

Hipocalcemia

Se han registrado casos de hipocalcemia en pacientes tratados con Zometa. También se han descrito arritmias cardíacas y eventos adversos de tipo neurológico (convulsiones, tetania e insensibilidad) secundarios a una hipocalcemia severa. En ciertos casos, la hipocalcemia puede llegar a ser mortal. Se aconseja cautela cuando Zometa se administre con otros hipocalcemiantes, pues éstos pueden ejercer un efecto sinérgico y producir una hipocalcemia severa (véase el apartado INTERACCIONES). Es necesario determinar el calcio sérico y corregir la hipocalcemia antes de comenzar el tratamiento con Zometa. Los pacientes deben recibir suplementos suficientes de calcio y vitamina D.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas más graves en los pacientes tratados con Zometa en las indicaciones aprobadas son: reacciones anafilácticas, eventos adversos oculares, osteonecrosis de la mandíbula, fracturas femorales atípicas, fibrilación auricular, disfunción renal, reacciones de fase aguda e hipocalcemia. Las frecuencias de tales reacciones se indican en la Tabla 3 o en la categoría «desconocida» en el apartado de reacciones adversas procedentes de «notificaciones espontáneas y casos publicados».

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas con Zometa 4 mg se basan principalmente en datos procedentes de tratamientos crónicos. Las reacciones adversas a Zometa son generalmente leves y transitorias y semejantes a las comunicadas con otros bisfosfonatos. es de prever que se produzcan en aproximadamente una tercera parte de los pacientes que reciben el medicamento.

En los tres días siguientes a la administración de Zometa se ha registrado con frecuencia una reacción de fase aguda con síntomas que incluyen pirexia, cansancio, dolor óseo, escalofríos, síndrome pseudogripal o artritis con la consiguiente hinchazón articular; estos síntomas suelen resolverse en unos días (véase el subapartado Descripción de reacciones adversas específicas). Se han registrado con frecuencia casos de artralgia y mialgia.

Es muy frecuente que la reducción de la excreción renal de calcio se acompañe de un descenso de las concentraciones séricas de fosfato, que es asintomático y no requiere tratamiento. El calcio sérico a menudo desciende hasta niveles de hipocalcemia asintomática.

Se han descrito con frecuencia reacciones gastrointestinales, como náuseas y vómitos, tras la infusión intravenosa de Zometa. Se han observado casos inusuales de reacciones locales en el lugar de la infusión, como eritema, tumefacción o dolor.

Se ha descrito con frecuencia anorexia en pacientes tratados con 4 mg de Zometa.

Se han observado casos poco frecuentes de exantema o prurito.

Al igual que sucede con otros bisfosfonatos, se han descrito con frecuencia casos de conjuntivitis.

Un análisis conjunto de los estudios comparativos con placebo reveló casos frecuentes de anemia severa (hemoglobina <8,0 g/dl) en los pacientes tratados con 4 mg de Zometa.

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 3) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3: Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuente:	Anemia
Infrecuente:	Trombocitopenia, leucopenia
Raro:	Pancitopenia

Trastornos del sistema inmunitario

Infrecuente:	Reacción de hipersensibilidad
Raro:	Angioedema

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente:	Cefalea, parestesia
Infrecuente:	Mareos, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblores
Muy raro:	Convulsiones, hipoestesia y tetania (secundaria a hipocalcemia)

Trastornos psiquiátricos

Frecuente:	Trastorno del sueño
Infrecuente:	Ansiedad
Raro:	Estado de confusión

Trastornos oculares

Frecuente:	Conjuntivitis
Infrecuente:	Visión borrosa
Raro:	Uveitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuente:	Náuseas, vómitos, falta de apetito, estreñimiento
Infrecuente:	Diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, sequedad bucal

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Infrecuente:	Disnea, tos
Raro:	Neumopatía intersticial

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente:	Hiperhidrosis
Infrecuente:	Prurito, exantema (incluido exantema eritematoso y macular)

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuente:	Osteodinia*, mialgia*, artralgia*, dolor generalizado, rigidez articular
Infrecuente:	Osteonecrosis de la mandíbula, espasmos musculares*

Trastornos cardíacos

Raro:	Bradicardia, arritmia cardíaca (secundaria a hipocalcemia)
-------	--

Trastornos vasculares

Frecuente:	Hipertensión
Infrecuente:	Hipotensión

Trastornos renales y urinarios

Frecuente:	Disfunción renal
Infrecuente:	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria
Raro:	Síndrome de Fanconi adquirido

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Frecuente:	Reacción de fase aguda, fiebre (pirexia), síndrome pseudogripal (incluidos cansancio, escalofríos, malestar general y crisis vasomotoras), edema periférico, astenia
Infrecuente:	Reacciones en el lugar de la administración (como dolor, irritación, inflamación, induración, eritema), dolor torácico, aumento de peso
Raro:	Artritis e hinchazón articular como síntoma de una reacción de fase aguda

Pruebas complementarias

Muy frecuente:	Hipofosfatemia
Frecuente:	Aumentos de la creatininemia y la uremia, hipocalcemia
Infrecuente:	Hipomagnesemia, hipopotasemia
Raro:	Hiperpotasemia, hipernatremia

Reacciones adversas a partir de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas que se indican a continuación provienen de notificaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica desde la comercialización de Zometa. Como dichas reacciones las comunica espontáneamente una población de tamaño incierto y están sujetas a factores de confusión, no es posible estimar con certeza su frecuencia (por eso se considera desconocida) ni establecer una relación causal con el medicamento administrado.

Trastornos del sistema inmunitario: reacción o choque anafiláctico.

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia.

Trastornos oculares: epiescleritis, escleritis e inflamación orbitaria.

Trastornos cardíacos: fibrilación auricular.

Trastornos vasculares: hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio, principalmente en pacientes con factores de riesgo subyacentes.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: broncoespasmo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: urticaria.

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: dolor óseo, articular o muscular intenso y ocasionalmente incapacitante, fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de la clase de los bisfosfonatos, como Zometa).

Descripción de reacciones adversas específicas**Disfunción renal**

Zometa se ha asociado a notificaciones de disfunción renal. En un análisis conjunto de los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos que se realizaron para el registro de Zometa como tratamiento preventivo de las complicaciones óseas en pacientes con neoplasias

malignas avanzadas que afectan al hueso, la frecuencia de eventos adversos relacionados con disfunción renal presuntamente relacionados con Zometa (reacciones adversas) fue la siguiente: mieloma múltiple (3,2%), cáncer de próstata (3,1%), cáncer de mama (4,3%), tumores del pulmón y otros tumores sólidos (3,2%). Los factores que pueden acrecentar el deterioro de la función renal son la deshidratación, la disfunción renal preexistente, los ciclos múltiples de Zometa u otros bisfosfonatos, así como el consumo de medicamentos nefrotóxicos o la administración de infusiones más rápidas de lo que actualmente se recomienda. Se han descrito casos de deterioro de la función renal y de progresión a insuficiencia renal y diálisis tras la administración de la dosis inicial o de una sola dosis de Zometa (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis (principalmente de la mandíbula, pero también en otras localizaciones anatómicas, por ejemplo la cadera, el fémur y el conducto auditivo externo) sobre todo en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, como Zometa. Muchos pacientes con osteonecrosis de la mandíbula presentaban signos de infección local, incluso osteomielitis, y la mayoría de las notificaciones se refieren a pacientes con cáncer que habían sido objeto de extracciones dentales o de otras intervenciones quirúrgicas dentales. La osteonecrosis mandibular comporta múltiples factores de riesgo bien documentados, entre ellos, el diagnóstico de cáncer, los tratamientos simultáneos (p. ej., quimioterapia, medicamentos antiangiógenos, radioterapia, corticoesteroides) y cuadros comórbidos (p. ej., anemia, coagulopatías, infección, enfermedad bucal preexistente). Aunque no se ha confirmado la causalidad, conviene evitar las intervenciones quirúrgicas odontológicas, pues la recuperación puede ser lenta (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Los datos sugieren una mayor frecuencia de osteonecrosis de la mandíbula en ciertos tipos tumorales (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple).

Reacción de fase aguda

Esta reacción adversa consiste en una constelación de síntomas que incluye fiebre (pirexia), cansancio, dolor óseo, escalofríos, síndrome pseudogripal y artritis con la consiguiente hinchazón articular. Sobreviene en los 3 días siguientes a la infusión de Zometa y para referirse a ella también se usan expresiones como «síntomas pseudogripales» o «síntomas posteriores a la administración»; estos síntomas suelen resolverse en unos pocos días.

Fibrilación auricular

En un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento y de 3 años de duración en el que se evaluó la eficacia y la seguridad del ácido zoledrónico (5 mg) administrado una vez al año en comparación con el placebo en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica (OPM), la incidencia global de fibrilación auricular fue del 2,5% (96 de 3862) y del 1,9% (75 de 3852) en los pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico o el placebo, respectivamente. El porcentaje de eventos adversos graves de fibrilación auricular fue del 1,3% (51 de 3862) y del 0,6% (22 de 3852) en los pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico o el placebo, respectivamente. El desequilibrio apreciado en este ensayo no se ha observado en otros

ensayos con ácido zoledrónico, como los que se efectuaron con Zometa (ácido zoledrónico) administrado en dosis de 4 mg cada 3 o 4 semanas a enfermos de cáncer. Se desconoce el mecanismo subyacente de la mayor incidencia de fibrilación auricular observada solamente en este ensayo clínico.

INTERACCIONES

Interacciones previstas que se deben tomar en consideración

Se aconseja proceder con cautela cuando se administren bisfosfonatos, como Zometa, junto con aminoglucósidos o calcitonina o diuréticos de asa, dado que estas sustancias pueden ejercer un efecto aditivo y reducir la concentración sérica de calcio más tiempo del necesario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se recomienda cautela cuando Zometa se use con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración

También se recomienda cautela a la hora de administrar Zometa con medicamentos antiangiogénicos, pues se ha observado una mayor incidencia de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes tratados simultáneamente con tales medicamentos.

Ausencia de interacciones

En los estudios clínicos se ha administrado Zometa junto con antineoplásicos, diuréticos (salvo con diuréticos de asa, véase el apartado INTERACCIONES PREVISTAS QUE SE DEBEN TOMAR EN CONSIDERACIÓN), antibióticos y analgésicos de uso frecuente sin que se hayan producido interacciones clínicamente evidentes.

No es preciso ajustar la dosis de Zometa cuando éste se administra con talidomida, salvo en los pacientes con disfunción renal leve o moderada al inicio del tratamiento (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). La coadministración de talidomida (100 o 200 mg una vez al día) y de Zometa (4 mg como infusión de 15 minutos) no modifica en grado significativo la farmacocinética del ácido zoledrónico ni la depuración de creatinina en los pacientes con mieloma múltiple.

MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

Es necesario aconsejar a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que eviten el embarazo y también se les debe comunicar el posible riesgo para el feto mientras reciben Zometa. Existe la posibilidad de daño fetal (p. ej., anomalías en el esqueleto o de otro tipo) si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con bisfosfonatos (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). No se ha determinado el impacto de variables tales como el

tiempo transcurrido entre la culminación del tratamiento con bisfosfonatos y la concepción, el bisfosfonato utilizado en cada caso y la vía de administración sobre el mencionado riesgo.

Embarazo

Los estudios en ratas han revelado efectos tóxicos sobre la función reproductora (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce el riesgo para el ser humano. Zometa no debe utilizarse durante el embarazo (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Lactancia

No se sabe si el ácido zoledrónico pasa a la leche materna. Las madres que amamantan no deben utilizar Zometa (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Fecundidad

La fecundidad disminuyó en las ratas que recibieron dosis de 0,1 mg/kg/día de ácido zoledrónico por vía subcutánea. No se dispone de datos en seres humanos.

SOBREDOSIS

Se tienen escasos antecedentes de intoxicaciones agudas con Zometa. Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser objeto de una supervisión cuidadosa, pues se han observado casos de disfunción renal (incluso de insuficiencia renal) y cifras anómalas de electrolitos séricos (como calcio, fósforo y magnesio). En caso de hipocalcemia se han de administrar infusiones de gluconato de calcio, según proceda clínicamente.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Hipercalcemia por enfermedad maligna y metástasis óseas de tumores sólidos: El ácido zoledrónico es una sustancia extremadamente potente que pertenece a la clase de los bisfosfonatos, unos fármacos que actúan principalmente en el hueso. Es uno de los inhibidores más potentes de la resorción osteoclástica del hueso que se conocen hasta la fecha.

La acción selectiva de los bisfosfonatos en el hueso se basa en su alta afinidad por el hueso mineralizado, pero el mecanismo molecular preciso que conduce a la inhibición de la actividad osteoclástica todavía no se conoce a ciencia cierta. En los estudios de larga duración en animales, el ácido zoledrónico inhibió la resorción ósea sin afectar la formación, la mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso.

Además de ser un inhibidor muy potente de la resorción ósea, el ácido zoledrónico posee diversas propiedades antineoplásicas que pueden contribuir a su eficacia global en el

tratamiento de la osteopatía metastásica. Los estudios preclínicos han demostrado las siguientes propiedades:

- *In vivo*: Inhibición de la resorción ósea osteoclástica, que altera el microentorno de la médula ósea haciéndolo menos propicio para la proliferación de las células tumorales; actividad antiangiogénica y actividad analgésica.
- *In vitro*: Inhibición de la proliferación de los osteoblastos, actividad citostática y proapoptósica directa en las células tumorales, efecto citostático sinérgico con otros antineoplásicos, actividad antiadherente o antiinvasora.

Farmacocinética

Las infusiones únicas o múltiples de 2, 4, 8 o 16 mg de ácido zoledrónico administradas durante 5 o 15 minutos a 64 pacientes con metástasis óseas aportaron la información siguiente.

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

Tras iniciar la infusión de ácido zoledrónico, sus concentraciones plasmáticas aumentaron rápidamente y alcanzaron su valor máximo al final del período de infusión, para luego disminuir con rapidez hasta <10% del valor máximo al cabo de 4 h y <1% del valor máximo al cabo de 24 h, seguido de un período prolongado de concentraciones muy bajas (que no superaban el 0,1% del valor máximo) hasta la administración de la segunda infusión del fármaco a los 28 días.

Distribución

El ácido zoledrónico presenta poca afinidad por los componentes celulares de la sangre humana, con un cociente medio de concentraciones sangre/plasma del 0,59 en la gama de concentraciones de 30 a 5000 ng/ml. La fijación a proteínas plasmáticas es baja, y la fracción libre varía entre el 60% con 2 ng/ml y el 77% con 2000 ng/ml de ácido zoledrónico.

Biotransformación y metabolismo

El ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. No inhibe las enzimas del citocromo P450 humano *in vitro*.

Eliminación

El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina mediante un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación general, con vidas medias de 0,24 h ($t_{1/2\alpha}$) y 1,87 h ($t_{1/2\beta}$), seguida de una fase de eliminación prolongada con una vida media de eliminación terminal ($t_{1/2\gamma}$) de 146 h. No se observa acumulación de fármaco en el plasma tras la administración de dosis múltiples del mismo cada 28 días. Durante las primeras 24 horas, el $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que el resto permanece principalmente unido 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 $5,04 \pm 2,5$ l/h e independiente de la dosis.

Linealidad o no linealidad

La farmacocinética del ácido zoledrónico es independiente de la dosis. Un aumento del tiempo de infusión de 5 a 15 minutos reduce en un 30% la concentración de ácido zoledrónico al final de la infusión, pero no modifica el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo.

Poblaciones especiales

Disfunción hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con disfunción hepática. El ácido zoledrónico no inhibe las enzimas del citocromo P450 humano *in vitro*, no sufre biotransformación y, en los estudios con animales, <3% de la dosis administrada se recuperó en las heces, lo cual sugiere que el hígado no desempeña una función importante en la farmacocinética del ácido zoledrónico.

Disfunción renal

La depuración renal del ácido zoledrónico es directamente proporcional a la depuración de la creatinina y representa el $75 \pm 33\%$ de la depuración de esta última, cuyo valor en los 64 pacientes con cáncer estudiados fue de 84 ± 29 ml/min (media de valores entre 22 y 143 ml/min). El análisis poblacional permitió predecir que, si la depuración de creatinina del paciente fuera de 50 ml/min (disfunción moderada), la de ácido zoledrónico sería el 72% de la de un paciente con depuración de creatinina de 84 ml/min. Se dispone de pocos datos farmacocinéticos en pacientes con disfunción renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min). No se recomienda el uso de Zometa en pacientes con disfunción renal grave (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Efectos del sexo biológico, la edad y la raza

Los tres estudios farmacocinéticos llevados a cabo en enfermos de cáncer con metástasis óseas no han revelado ningún efecto del sexo, la raza, la edad (entre 38 y 84 años) o el peso corporal del paciente sobre la depuración total de ácido zoledrónico.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Resultados de los ensayos clínicos en la prevención de complicaciones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso

Se comparó Zometa con el placebo en la indicación de prevención de las complicaciones óseas (CO) en pacientes adultos con cáncer de próstata: 214 hombres recibieron 4 mg de Zometa, y 208, el placebo. Tras los primeros 15 meses de tratamiento, 186 pacientes siguieron en tratamiento unos 9 meses más, con lo que la duración total del tratamiento con doble enmascaramiento fue de 24 meses. La dosis de 4 mg de Zometa fue significativamente superior al placebo en cuanto a la proporción de pacientes que sufrieron al menos una complicación ósea (un 38% con 4 mg de Zometa, frente a un 49% con el placebo, $p = 0,028$), la mediana de tiempo transcurrido hasta que se produjo la primera complicación ósea (488

días con 4 mg de Zometa frente a 321 días con el placebo, $p = 0,009$) y la incidencia anual de complicaciones óseas por paciente (tasa de morbilidad ósea de 0,77 con 4 mg de Zometa frente a 1,47 con el placebo, $p = 0,005$). El análisis de complicaciones múltiples mostró una reducción del riesgo de complicaciones óseas del 36% en el grupo de Zometa, en comparación con el placebo ($p = 0,002$). El dolor se determinó al inicio del estudio y periódicamente a lo largo del mismo. Los pacientes tratados con Zometa refirieron un menor aumento del dolor que los tratados con el placebo, y las diferencias fueron significativas a los 3, 9, 21 y 24 meses. En el grupo de Zometa hubo un menor número de pacientes con fracturas patológicas. Los efectos del tratamiento fueron menos pronunciados en los pacientes con lesiones blásticas. Los resultados de eficacia figuran en la Tabla 4.

En un segundo estudio realizado en una población de adultos con otros tumores sólidos que afectaban al hueso, cuya mediana de supervivencia fue de apenas 6 meses, Zometa redujo el número de complicaciones óseas y prolongó en más de 2 meses la mediana de tiempo transcurrido hasta que se produjo una complicación ósea (134 pacientes con cáncer pulmonar no microcítico y 123 con otros tumores sólidos recibieron Zometa, mientras que 130 pacientes con cáncer pulmonar no microcítico y 120 con otros tumores sólidos recibieron el placebo). Tras los 9 primeros meses de tratamiento, 101 pacientes participaron en una extensión del estudio de 12 meses de duración, y 26 completaron los 21 meses. El tratamiento con 4 mg de Zometa redujo la proporción de pacientes con complicaciones óseas (el 39% con 4 mg de Zometa, frente al 48% con el placebo, $p = 0,039$), prolongó la mediana de tiempo transcurrido hasta que se produjo la primera complicación ósea (236 días con 4 mg de Zometa, frente a 155 días con el placebo, $p = 0,009$) y redujo la incidencia anual de complicaciones por paciente (tasa de morbilidad ósea de 1,74 con 4 mg de Zometa, frente a 2,71 con el placebo, $p = 0,012$). El análisis de complicaciones múltiples mostró una reducción del riesgo de complicaciones óseas del 30,7% en el grupo de Zometa, en comparación con el placebo ($p = 0,003$). El efecto del tratamiento fue menor en los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico que en los que presentaban otros tumores sólidos. Los resultados de eficacia figuran en la Tabla 5.

Tabla 4: Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de próstata que recibían hormonoterapia)

	Cualquier CO (+HEM)		Fracturas*		Radioterapia ósea	
	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporción de pacientes con CO (%)	38	49	17	25	26	33
Valor de <i>p</i>	0,028		0,052		0,119	
Mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de una CO (días)	488	321	NA	NA	NA	640
Valor de <i>p</i>	0,009		0,020		0,055	
Tasa de morbilidad ósea	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valor de <i>p</i>	0,005		0,023		0,060	
Reducción del riesgo de complicaciones múltiples** (%)	36	-	NP	NP	NP	NP
Valor de <i>p</i>	0,002		NP		NP	

* Incluye las fracturas vertebrales y no vertebrales.

** Representa todas las complicaciones óseas, el número total y el tiempo transcurrido hasta que se produjo cada complicación durante el estudio.

NANo se alcanzó

NPNo procede

Tabla 5: Resultados de eficacia (tumores sólidos distintos del cáncer de mama o de próstata)

	Cualquier CO (+HEM)		Fracturas*		Radioterapia ósea	
	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proporción de pacientes con CO (%)	39	48	16	22	29	34
Valor de <i>p</i>	0,039		0,064		0,173	
Mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de una CO (días)	236	155	NA	NA	424	307
Valor de <i>p</i>	0,009		0,020		0,079	
Tasa de morbilidad ósea	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valor de <i>p</i>	0,012		0,066		0,099	
Reducción del riesgo de complicaciones múltiples** (%)	30,7	-	NP	NP	NP	NP
Valor de <i>p</i>	0,003		NP		NP	

* Incluye las fracturas vertebrales y no vertebrales.

** Representa todas las complicaciones óseas, el número total y el tiempo transcurrido hasta que se produjo cada complicación durante el estudio.

NA No se alcanzó

NP No procede

En un tercer estudio de fase III, aleatorizado y con doble enmascaramiento, se comparó la administración de 4 mg de Zometa con la de 90 mg de pamidronato en 1122 adultos con mieloma múltiple o cáncer de mama y con una lesión ósea como mínimo (564 recibieron 4 mg de Zometa y 558 recibieron 90 mg de pamidronato cada 3 o 4 semanas). Ocho pacientes fueron excluidos de los análisis de eficacia por incumplimiento de la buena práctica clínica. 606 pacientes ingresaron en la fase de extensión de doble enmascaramiento de 12 meses de duración. El tratamiento duró 24 meses en total. Los resultados revelaron que Zometa (4 mg) presenta una eficacia comparable a la del pamidronato (90 mg) en la prevención de las complicaciones óseas. Los análisis de complicaciones múltiples mostraron una reducción significativa del riesgo de complicaciones óseas del 16% ($p = 0,030$) en los pacientes tratados con 4 mg de Zometa. Los resultados de eficacia figuran en la Tabla 6.

Tabla 6: Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de mama y pacientes con mieloma múltiple)

	Cualquier CO (+HEM)		Fracturas*		Radioterapia ósea	
	Zometa 4 mg	Pam 90 mg	Zometa 4 mg	Pam 90 mg	Zometa 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proporción de pacientes con CO (%)	48	52	37	39	19	24
Valor de <i>p</i>	0,198		0,653		0,037	
Mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de una CO (días)	376	356	NA	714	NA	NA
Valor de <i>p</i>	0,151		0,672		0,026	
Tasa de morbilidad ósea	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valor de <i>p</i>	0,084		0,614		0,015	
Reducción del riesgo de complicaciones múltiples** (%)	16	-	NP	NP	NP	NP
Valor de <i>p</i>	0,030		NP		NP	

* Incluye las fracturas vertebrales y no vertebrales.

** Representa todas las complicaciones óseas, el número total y el tiempo transcurrido hasta que se produjo cada complicación durante el estudio.

NA No se alcanzó

NP No procede

En los ensayos clínicos realizados en adultos con metástasis óseas o lesiones osteolíticas, tanto el tipo como la severidad de las reacciones adversas fueron, en general, similares en todos los grupos de tratamiento (4 mg de ácido zoledrónico, 90 mg de pamidronato y placebo).

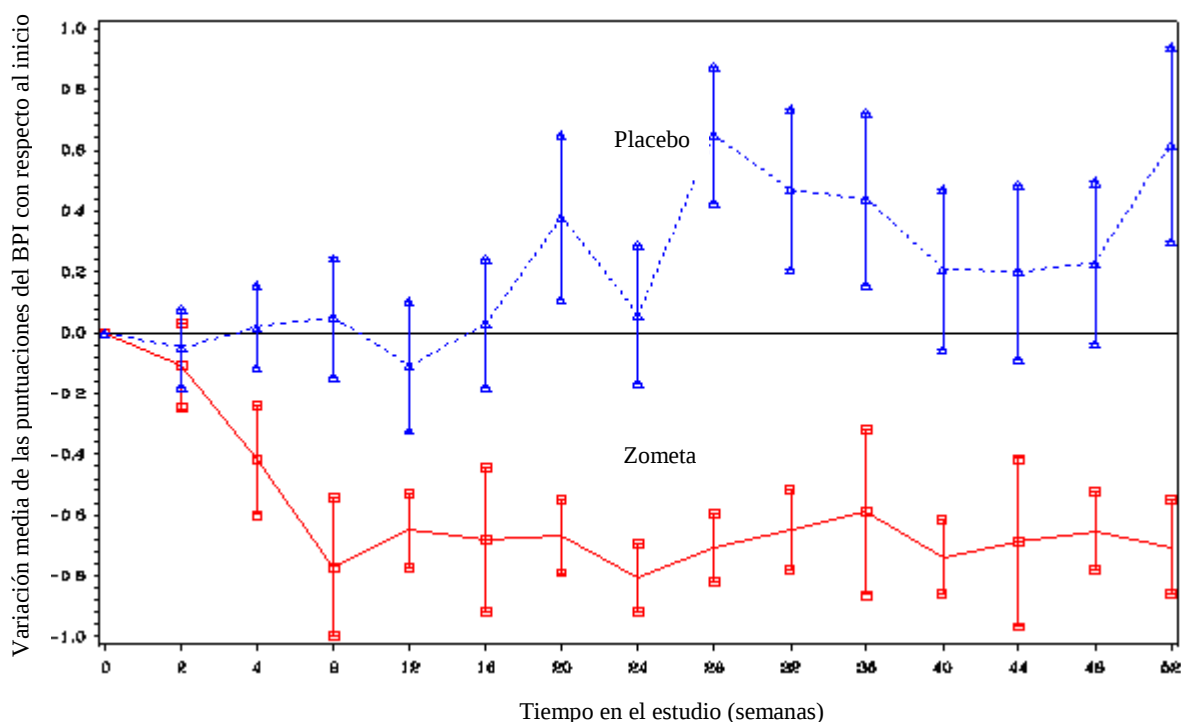
En un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo realizado en 228 pacientes adultas con metástasis óseas comprobadas derivadas de un cáncer de mama, se investigó el efecto de Zometa sobre el cociente de tasas (de incidencia) de complicaciones óseas, que se calculó dividiendo el número total de dichas complicaciones (excluida la hipercalcemia y ajustando los datos en función de las fracturas previas) por el período total de riesgo. Las pacientes recibieron ya sea Zometa (4 mg) o bien el placebo cada 4 semanas durante un año y se las distribuyó de forma pareja entre el grupo de Zometa y el grupo del placebo.

El cociente de tasas de incidencia de complicaciones óseas al cabo de 1 año fue de 0,61, lo que indica que el tratamiento con Zometa redujo la tasa de complicaciones óseas en un 39% en comparación con el placebo ($p = 0,027$). La proporción de pacientes que sufrieron al menos una complicación ósea (excluida la hipercalcemia) fue del 29,8% en el grupo de Zometa y del 49,6% en el tratado con placebo ($p = 0,003$). La mediana de tiempo transcurrido

hasta que se produjo la primera complicación ósea no se había alcanzado al final del estudio en el grupo tratado con Zometa y fue significativamente mayor que con el placebo ($p = 0,007$). En un análisis de complicaciones múltiples, Zometa redujo el riesgo de complicaciones óseas en un 41% (razón de riesgos = 0,59, $p = 0,019$) en comparación con el placebo.

En el grupo tratado con Zometa, las puntuaciones del Inventario Abreviado del Dolor (BPI) disminuyeron con respecto a los valores iniciales en todas las determinaciones efectuadas después de 4 semanas, mientras que en el grupo del placebo permanecieron inalteradas o aumentaron (Figura 1). Zometa frenó el deterioro de la puntuación del consumo de analgésicos más eficazmente que el placebo. Además, la puntuación obtenida al final del estudio en la escala de capacidad funcional del ECOG mejoró o no varió en el 71,8% de las pacientes tratadas con Zometa, frente al 63,1% de las que recibieron el placebo.

Figura 1: Variación media de las puntuaciones del Inventario Abreviado del Dolor (BPI) con respecto al inicio, por grupos de tratamiento y semanas de participación en el estudio



Resultados de los ensayos clínicos en el tratamiento de la HEM

Los estudios clínicos sobre hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM) revelaron que el ácido zoledrónico produce característicamente una disminución del calcio sérico y la excreción urinaria de calcio.

Para comparar los efectos de Zometa con los de 90 mg de pamidronato, se procedió a un análisis conjunto, planificado de antemano, de los resultados de dos estudios pivotaes (fundamentales) y multicéntricos efectuados en pacientes adultos con HEM. Los resultados

revelaron que, en lo que se refiere a la proporción de pacientes con respuesta completa a los 7 y 10 días, el tratamiento con 4 mg u 8 mg de Zometa fue estadísticamente superior al tratamiento con 90 mg de pamidronato. Hubo una normalización más rápida del calcio sérico corregido al día 4 con 8 mg de Zometa y al día 7 con 4 mg y 8 mg de Zometa. Las tasas de respuesta se muestran en la Tabla 7:

Tabla 7: Proporción de pacientes con respuesta completa en el conjunto de los estudios sobre HEM, por día

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

*Los valores de p denotan una superioridad estadística con respecto al pamidronato.

La mediana del tiempo transcurrido hasta la normocalcemia fue de 4 días. Al décimo día, la tasa de respuesta fue del 87 al 88% en los grupos tratados con Zometa, frente al 70% en el de 90 mg de pamidronato. La mediana de tiempo transcurrido hasta la recidiva (nuevo aumento del calcio sérico, corregido en función de la albúmina, a cifras $\geq 2,9$ mmol/l) fue de 30 a 40 días en los pacientes del grupo de Zometa, frente a 17 días en el de 90 mg de pamidronato. Los resultados revelaron que ambas dosis de Zometa eran estadísticamente superiores al pamidronato (90 mg) con respecto al tiempo transcurrido hasta la recidiva. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas dosis de Zometa.

En los ensayos clínicos realizados en adultos con hipercalcemia por enfermedad maligna, el perfil toxicológico general en los tres grupos de tratamiento (4 mg y 8 mg de ácido zoledrónico y 90 mg de pamidronato) resultó semejante tanto en lo relativo al tipo como a la severidad de las reacciones adversas.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Estudios de toxicidad

En los estudios con bolos parenterales, el ácido zoledrónico fue bien tolerado cuando se administró 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 también fue bien tolerada. En los estudios de infusión intravenosa, se apreció tolerabilidad renal en las ratas con dosis de hasta 0,6 mg/kg y en los perros con dosis de hasta 0,5 mg/kg, pero los intervalos de administración eran distintos.

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, que se explica por la acción antirresorptiva del fármaco.

El riñón fue identificado como el principal órgano blanco de la toxicidad en los estudios de administración parenteral de ácido zoledrónico. En los estudios de infusión intravenosa, se observó toxicidad renal en las ratas que recibieron seis infusiones en dosis de hasta 0,6 mg/kg

cada tres días, pero los perros toleraron bien cinco infusiones de 0,25 mg/kg administradas cada 2 – 3 semanas.

Toxicidad para la función reproductora

Se realizaron estudios de teratogenia en dos especies, ambos supusieron la administración subcutánea de ácido zoledrónico. En la rata se observaron efectos teratógenos con dosis $\geq 0,2$ mg/kg, en forma de malformaciones externas, viscerales y óseas. Se apreció distocia con la menor dosis probada en ratas (0,01 mg/kg).

No se observaron efectos teratógenos ni embriofetales en el conejo, pero sí una marcada toxicidad materna con 0,1 mg/kg/día. Los efectos maternos adversos se acompañaban de hipocalcemia inducida por el fármaco, que puede haber sido la causa de tales efectos.

Mutagenia

El ácido zoledrónico no fue mutágeno en los ensayos de mutagenia realizados *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenia

El ácido zoledrónico no dio muestras de tener poder cancerígeno en los estudios de carcinogenia realizados por vía oral en roedores.

INCOMPATIBILIDADES

Los estudios realizados con frascos de vidrio y distintos tipos de bolsas y guías de infusión de poli(cloruro de vinilo), polietileno y polipropileno (llenados previamente con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v) no pusieron de manifiesto incompatibilidades con Zometa.

Para evitar posibles incompatibilidades, la solución reconstituida y el concentrado de Zometa deben diluirse con una solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v.

La solución reconstituida de Zometa, el concentrado de Zometa y la solución de infusión de Zometa «lista para usar» no deben mezclarse ni entrar en contacto con soluciones de infusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de lactato de Ringer, y deben administrarse como soluciones intravenosas únicas mediante una guía de infusión separada de otros medicamentos.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Zometa no debe utilizarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

Zometa debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Zometa (4 mg de polvo para solución de infusión, concentrado de 4 mg/5 ml para solución de infusión y solución de infusión de 4 mg/100 ml) se ha concebido para uso intravenoso únicamente.

El polvo (4 mg) debe disolverse primero dentro del vial utilizando los 5 ml de agua para preparaciones inyectables suministrados en la ampolla adjunta. Deberá haberse disuelto por completo antes de extraer la solución. Seguidamente, la cantidad de solución reconstituida necesaria se diluye con 100 ml de solución para infusión exenta de calcio, es decir, una solución de cloruro sódico al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v.

El concentrado de 4 mg/5 ml de un vial (o el volumen de concentrado extraído según se necesite) debe diluirse con 100 ml de solución para infusión exenta de calcio, es decir, una solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v.

La solución de 4 mg/100 ml es una formulación «lista para usar» y no debe diluirse ni mezclarse con otras soluciones de infusión, salvo en los pacientes con disfunción renal. La preparación de dosis menores de esta formulación en los pacientes con disfunción renal leve o moderada se detalla en el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN.

Tras la reconstitución y dilución en condiciones asépticas (o de la preparación de las dosis reducidas de la formulación «lista para usar») es preferible usar de inmediato el producto reconstituido y diluido. Si no se utiliza de inmediato, la solución reconstituida debe conservarse a una temperatura de 2 – 8 °C. El tiempo de conservación y las condiciones de conservación previos al uso del producto son responsabilidad del profesional sanitario. No deben transcurrir más de 24 horas entre la reconstitución, la dilución, la conservación a 2 – 8 °C y el final de la administración del producto. La solución, si se ha refrigerado, debe alcanzar la temperatura ambiente antes de su administración. (Véase también el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN.)

Se deben desechar las soluciones no utilizadas. Sólo deben administrarse soluciones transparentes que no contengan partículas ni hayan sufrido cambios de color.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: abril de 2016

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza