

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Zometa 4 mg, polvo y disolvente para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 4 mg de ácido zoledrónico (anhidro), equivalentes a 4,264 mg de ácido zoledrónico monohidrato.

Lista de excipientes, en 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución para perfusión

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea, o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes con procesos malignos avanzados con afectación ósea.
- Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor (HIT).

4.2 Posología y forma de administración

Zometa solo debe ser utilizado por clínicos experimentados en la administración intravenosa de bisfosfonatos.

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con procesos malignos avanzados con afectación ósea.

Adultos y personas de edad avanzada

La dosis recomendada en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con procesos malignos avanzados con afectación ósea es de 4 mg de Zometa solución para perfusión, reconstituido y posteriormente diluido (diluido con 100 ml de cloruro sódico al 0,9 % p/V o solución de glucosa al 5 % p/V), administrados como perfusión intravenosa durante 15 minutos como mínimo cada 3 ó 4 semanas.

Deberá administrarse a los pacientes diariamente un suplemento oral de calcio de 500 mg y 400 UI de vitamina D.

Tratamiento de la HIT

Adultos y personas de edad avanzada

La dosis recomendada en hipercalcemia (concentración corregida de calcio sérico respecto a la albúmina $\geq 12,0$ mg/dl ó 3,0 mmol/l) es de 4 mg de Zometa solución para perfusión, reconstituido y posteriormente diluido (diluido con 100 ml de cloruro sódico al 0,9 % p/V estéril o solución de glucosa al 5 % p/V), administrados como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo. Los pacientes deben mantenerse bien hidratados antes y después de la administración de Zometa.

Insuficiencia renal

HIT:

Deberá considerarse solamente el tratamiento con Zometa en los pacientes con HIT que también

sufran insuficiencia renal grave tras la evaluación de los riesgos y los beneficios del tratamiento. En los ensayos clínicos, se excluyeron a los pacientes con creatinina sérica > 400 µmol/l ó > 4,5 mg/dl. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica < 400 µmol/l ó < 4,5 mg/dl (ver el apartado 4.4, “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con procesos malignos avanzados con afectación ósea:

Cuando se inicia el tratamiento con Zometa en pacientes con mieloma múltiple o con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se deberá determinar la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina (CrCl). El CrCl se calcula a partir de la creatinina sérica utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault. No se recomienda Zometa en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida para esta población como CrCl < 30 ml/min, antes del inicio del tratamiento. En los ensayos clínicos con Zometa, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 265 µmol/l ó > 3,0 mg/dl.

En pacientes con metástasis óseas que presentaban insuficiencia renal de leve a moderada, definida para esta población como CrCl 30–60 ml/min, antes del inicio de tratamiento se recomienda la siguiente dosis de Zometa (ver también el apartado 4.4, “Advertencias y precauciones especiales de empleo”):

Aclaramiento de creatinina basal (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 asumiendo un AUC objetivo de 0,66 (mg•hr/l) (CrCl = 75 ml/min). Se espera que en los pacientes con insuficiencia renal las dosis reducidas alcancen la misma AUC que la observada en los pacientes con aclaramiento de creatinina de 75 mg/min.

Una vez iniciado el tratamiento deberá medirse la creatinina sérica antes de cada dosis de Zometa y el tratamiento deberá interrumpirse si se ha deteriorado la función renal. En los ensayos clínicos, el deterioro renal se definió como se indica a continuación:

- Para pacientes con creatinina sérica basal normal (< 1,4 mg/dl ó < 124 µmol/l), un aumento de 0,5 mg/dl ó 44 µmol/l;
- Para pacientes con creatinina basal anormal (> 1,4 mg/dl ó > 124 µmol/l), un aumento de 1,0 mg/dl ó 88 µmol/l.

En los ensayos clínicos, el tratamiento con Zometa se reanudó únicamente cuando el nivel de creatinina volvió a hallarse dentro de un 10% del valor basal (ver el apartado 4.4, “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). El tratamiento con Zometa deberá reanudarse a la misma dosis que tenía antes de la interrupción del tratamiento.

Instrucciones para preparar dosis reducidas de Zometa

Retirar un volumen apropiado de la solución reconstituida (4 mg/5 ml) según sea necesario:

- 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 información sobre la reconstitución y dilución de Zometa, ver el apartado 6.6, “Instrucciones de uso y manipulación”. La cantidad de solución reconstituida retirada deberá diluirse en 100 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9% p/V o en solución de glucosa al 5% p/V. La dosis deberá administrarse como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo.

No se ha estudiado el uso de Zometa en pacientes pediátricos. No deberá utilizarse Zometa en esta población de pacientes hasta que no se disponga de más datos.

4.3 Contraindicaciones

Zometa polvo para solución para perfusión está contraindicado en el embarazo, en mujeres en periodo de lactancia, en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa al ácido zoledrónico, otros bisfosfonatos o a alguno de los excipientes de la formulación de Zometa.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes deben ser evaluados antes de la administración de Zometa para asegurar que están adecuadamente hidratados.

Los parámetros metabólicos habituales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio, deben ser cuidadosamente vigilados después de iniciar la terapia con Zometa. Puede ser necesario un tratamiento adicional a corto plazo si se produce hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia. Los pacientes con hipercalcemia no tratada, presentan generalmente algún grado de alteración de la función renal, por lo tanto, deberá considerarse la monitorización cuidadosa de la función renal.

Deberá evaluarse apropiadamente a los pacientes con HIT y evidencia de deterioro de la función renal, teniendo en consideración si el beneficio potencial del tratamiento con Zometa supera el posible riesgo.

La decisión de tratar a pacientes con metástasis óseas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto deberá tener en consideración que el inicio del efecto del tratamiento es de 2-3 meses.

Al igual que sucede con otros bisfosfonatos, Zometa se ha asociado con descripciones de disfunción renal. Los factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro de la función renal incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de Zometa y otros bisfosfonatos y también el uso de otros fármacos nefrotóxicos. A pesar de que el riesgo se reduce con una dosis de Zometa 4 mg administrada durante 15 minutos, puede presentarse todavía deterioro de la función renal. En algunos pacientes con administración crónica de Zometa a las dosis recomendadas para prevención de eventos relacionados con el esqueleto también se presentan aumentos de creatinina sérica, aunque con menor frecuencia.

Antes de cada dosis de Zometa deberán valorarse los niveles de creatinina sérica de los pacientes. Al inicio del tratamiento de pacientes con metástasis óseas con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis más bajas de Zometa. En pacientes que muestren evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, deberá interrumpirse la administración de Zometa. Solamente deberá reanudarse el tratamiento con Zometa cuando la creatinina sérica vuelva a hallarse dentro de un 10% del valor basal (ver el apartado 4.2, “Posología y forma de administración”).

En vista del impacto potencial de los bisfosfonatos incluyendo Zometa sobre la función renal, la ausencia de datos clínicos de seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave (definida en los ensayos clínicos como creatinina sérica $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ para pacientes con HIT y $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ para pacientes con cáncer y metástasis óseas, respectivamente) a nivel basal y los limitados datos de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal grave a nivel basal (aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$), no se recomienda el uso de Zometa en pacientes con insuficiencia renal grave.

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

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

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zometa en pacientes pediátricos.

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula en pacientes con cáncer tratados con medicamentos, incluyendo los bisfosfonatos. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y

corticosteroides. La mayoría de los casos descritos se han asociado con procesos dentales, tales como una extracción dental. Muchos mostraron signos de infección local incluyendo osteomielitis.

En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitante (p.ej. cáncer, quimioterapia, corticosteroides, una higiene oral pobre), deberá considerarse un examen dental con una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos.

Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia con bisfosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en pacientes que precisen procesos dentales. La valoración clínica del médico, debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio-riesgo).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En ensayos clínicos, Zometa se ha administrado simultáneamente con agentes anticancerosos, diuréticos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes. *In vitro*, el ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450 (ver el apartado 5.2, “Propiedades farmacocinéticas”), aunque no se han realizado ensayos clínicos estrictos de interacciones. Se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglucósidos, dado que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más largos de los necesarios. Se recomienda precaución cuando se utilice Zometa junto con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. También debe prestarse atención a la posibilidad de que se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento.

En los pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de disfunción renal puede verse aumentado cuando se utilicen bisfosfonatos por vía intravenosa en combinación con talidomida.

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos adecuados del uso de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Estudios de reproducción en animales con ácido zoledrónico han mostrado toxicidad en la reproducción (ver el apartado 5.3, “Datos preclínicos sobre seguridad”). Se observó distocia a la dosis mínima ensayada en rata (0,01 mg/kg de peso corporal). No se conoce el riesgo potencial en humanos. Zometa no debe utilizarse durante el embarazo.

Se desconoce si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. Zometa no debe ser utilizado en mujeres en periodo de lactancia (ver el apartado 4.3, “Contraindicaciones”).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas para Zometa 4 mg está basada principalmente en la recogida de datos de tratamiento crónico. Las reacciones adversas con Zometa son similares a las observadas con otros bisfosfonatos y puede esperarse que tengan lugar en aproximadamente un tercio de los pacientes. La administración intravenosa se ha asociado comúnmente con un síndrome similar a la gripe en aproximadamente el 9% de los pacientes, incluyendo dolor óseo (9,1%), fiebre (7,2%), fatiga (4,1%) y escalofríos (2,9%). Ocasionalmente se han descrito casos de artralgia y mialgia en aproximadamente el 3%. No se dispone de información sobre la reversibilidad de estas reacciones adversas.

Con frecuencia, la reducción de la excreción renal de calcio se acompaña de un descenso de las

concentraciones séricas de fosfato (en aproximadamente el 20% de los pacientes), el cual es asintomático y no requiere tratamiento. El calcio sérico puede descender hasta concentraciones hipocalcémicas asintomáticas en aproximadamente el 3% de los pacientes.

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

En el 1,5% de los pacientes tratados con Zometa 4 mg se ha descrito anorexia.

Se han observado pocos casos de erupción o prurito (inferior al 1%).

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

Ha habido algunos casos de disfunción renal, (2,3%) a pesar de que la etiología parece ser en muchos casos multifactorial.

En base a un análisis conjunto de estudios controlados con placebo, se describió anemia grave (Hb < 8,0 g/dl) en el 5,2% de los pacientes que recibieron Zometa, frente al 4,2% de los pacientes con placebo.

Las siguientes reacciones adversas del fármaco (Tabla 1) se han recopilado de los ensayos clínicos principalmente tras el tratamiento crónico con ácido zoledrónico:

Tabla 1

Las reacciones adversas están ordenadas según su frecuencia, las más frecuentes primero, utilizando la siguiente estimación: Muy habitual ($\geq 1/10$), habitual ($\geq 1/100$, $< 1/10$), no habitual ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10.000$), incluyendo casos aislados.

<i>Alteraciones hemáticas y del sistema linfático</i>	
Habitual:	Anemia
No habitual:	Trombocitopenia, leucopenia
Rara:	Pancitopenia
<i>Alteraciones del sistema nervioso</i>	
Habitual:	Cefalea
No habitual:	Vértigo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia, hiperestesia, temblor
<i>Alteraciones psiquiátricas</i>	
No habitual:	Ansiedad, alteraciones de sueño
Rara:	Confusión
<i>Alteraciones oculares</i>	
Habitual:	Conjuntivitis
No habitual:	Visión borrosa
Muy rara:	Uveitis, episcleritis
<i>Alteraciones gastrointestinales</i>	
Habitual:	Náuseas, vómitos, anorexia
No habitual:	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia estomatitis, sequedad de boca
<i>Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino</i>	
No habitual:	Disnea, tos
<i>Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo</i>	
No habitual:	Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración
<i>Alteraciones musculoesqueléticas, del tejido conectivo y óseas</i>	

Habitual:	Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado
No habitual:	Calambres musculares
<i>Alteraciones cardiovasculares</i>	
No habitual:	Hipertensión
Rara:	Bradicardia
<i>Alteraciones renales y urinarias</i>	
Habitual:	Insuficiencia renal
No habitual:	Fallo renal agudo, hematuria, proteinuria
<i>Alteraciones del sistema inmune</i>	
No habitual:	Reacción de hipersensibilidad
Rara:	Edema angioneurotico
<i>Alteraciones generales y condiciones en el lugar de administración</i>	
Habitual:	Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y sofocos)
No habitual:	Astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso
<i>Alteraciones de los parámetros de laboratorio</i>	
Muy habitual:	Hipofosfatemia
Habitual:	Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, Hipocalcemia
No habitual:	Hipomagnesemia, hipopotasemia
Rara:	Hiperpotasemia, hipernatremia

Post-comercialización: Se han descrito casos raros de osteonecrosis (especialmente de las mandíbulas) en pacientes tratados con bisfosfonatos. Muchos presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis. La mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer tras una extracción dentaria u otras cirugías dentales. La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo bien documentados, incluyendo cáncer diagnosticado, tratamientos concomitantes (p.ej. quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y situaciones comórbidas (p.ej. anemia, coagulopatías, infección, afección oral preexistente. Aunque no se puede determinar la causalidad, es prudente evitar la cirugía dental ya que la recuperación puede ser larga (ver el apartado 4.4, “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

4.9 Sobredosis

No existen antecedentes de intoxicación aguda con Zometa. Los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser vigilados cuidadosamente. Si se produce una hipocalcemia clínicamente significativa, el restablecimiento puede lograrse con una perfusión de gluconato cálcico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bisfosfonatos, código ATC: M05 BA 08

El ácido zoledrónico pertenece a la clase de los bisfosfonatos y actúa principalmente en el hueso. Es un inhibidor de la resorción ósea osteoclástica.

La acción ósea selectiva de los bisfosfonatos se basa en su gran afinidad por el hueso mineralizado, pero el mecanismo molecular preciso que da lugar a la inhibición de la actividad osteoclástica aún no está claro. En estudios de larga duración en animales, el ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea sin perjudicar la formación, mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso.

Además de ser un muy potente inhibidor de la resorción ósea, el ácido zoledrónico también posee varias propiedades antitumorales que pueden contribuir a su eficacia general en el tratamiento de la

metástasis ósea. Se han demostrado las siguientes propiedades en ensayos preclínicos:

- *In vivo*: Inhibición de la resorción ósea osteoclástica, lo que altera el microentorno de la médula ósea haciéndolo menos favorable al crecimiento de la célula tumoral, actividad antiangiogénica y actividad analgésica.
- *In vitro*: Inhibición de la proliferación osteoblástica, actividad citostática directa y pro-apoptótica sobre las células tumorales, efecto citostático sinérgico con otros fármacos anticancerígenos, actividad antiadhesiva/invasiva.

Resultados de los ensayos clínicos en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con procesos malignos avanzados con afectación ósea

El primer estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo comparó Zometa con placebo para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (ERE) en pacientes con cáncer de próstata. Zometa 4 mg disminuyó significativamente la proporción de pacientes que experimentaron al menos un evento relacionado con el esqueleto (ERE), retrasó la mediana de tiempo hasta el primer ERE en más de 5 meses y redujo la incidencia anual de eventos por paciente – tasa de morbilidad esquelética. El análisis de eventos múltiples mostró una reducción del riesgo del 36% en el desarrollo de ERE en el grupo de Zometa en comparación con placebo. Los pacientes que recibieron Zometa registraron un menor incremento del dolor que los que recibieron placebo, alcanzando diferencias significativas en los meses 3, 9, 21 y 24. Un menor número de pacientes tratados con Zometa sufrió fracturas patológicas. Los efectos del tratamiento fueron menos pronunciados en pacientes con lesiones blásticas. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 2.

En un segundo estudio, que incluía tumores sólidos diferentes del cáncer de mama y de próstata, Zometa 4 mg redujo significativamente la proporción de pacientes con un ERE, retrasó la mediana de tiempo hasta el primer ERE en más de 2 meses y redujo la tasa de morbilidad esquelética. El análisis de eventos múltiples mostró una reducción del riesgo del 30,7% en el desarrollo de ERE en el grupo de Zometa en comparación con placebo. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 3.

Tabla 2: Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de próstata que recibían terapia hormonal)

	<u>Algún ERE (+HIT)</u>		<u>Fracturas*</u>		<u>Radioterapia en hueso</u>	
	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporción de pacientes con ERE (%)	38	49	17	25	26	33
Valor p	0,028		0,052		0,119	
Mediana de tiempo hasta ERE (días)	488	321	NA	NA	NA	640
Valor p	0,009		0,020		0,055	
Tasa de morbilidad esquelética	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valor p	0,005		0,023		0,060	
Reducción del riesgo de sufrir eventos múltiples** (%)	36	-	NAp	NAp	NAp	Nap
Valor p	0,002		NAp		NAp	

* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales

** Tiene en cuenta todos los eventos esqueléticos, el número total así como el tiempo hasta cada evento durante el ensayo

NA No Alcanzado

NAp No aplicable

Tabla 3: Resultados de eficacia (tumores sólidos distintos de cáncer de mama o próstata)

	<u>Algún ERE (+HIT)</u>		<u>Fracturas*</u>		<u>Radioterapia en hueso</u>	
	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proporción de pacientes con ERE (%)	39	48	16	22	29	34
Valor p	0,039		0,064		0,173	
Mediana de tiempo hasta ERE (días)	236	155	NA	NA	424	307
Valor p	0,009		0,020		0,079	
Tasa de morbilidad esquelética	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valor p	0,012		0,066		0,099	
Reducción del riesgo de sufrir eventos múltiples** (%)	30,7	-	NAp	NAp	NAp	NAp
Valor p	0,003		NAp		NAp	

* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales

** Tiene en cuenta todos los eventos esqueléticos, el número total así como el tiempo hasta cada evento durante el ensayo

NA No Alcanzado

NAp No aplicable

En un tercer ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego, se comparó Zometa 4 mg con pamidronato 90 mg cada 3 o 4 semanas en pacientes con mieloma múltiple o cáncer de mama con al menos una lesión ósea. Los resultados demostraron que Zometa 4 mg mostraba una eficacia comparable a pamidronato 90 mg en la prevención de ERE. El análisis de eventos múltiples reveló una reducción significativa del riesgo del 16% en pacientes tratados con Zometa en comparación con los pacientes que recibieron pamidronato. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de mama o mieloma múltiple)

	<u>Algún ERE (+HIT)</u>		<u>Fracturas*</u>		<u>Radioterapia en hueso</u>	
	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 <u>ERE</u> (%)	48	52	37	39	19	24
Valor p	0,198		0,653		0,037	
Mediana de tiempo hasta ERE (días)	376	356	NA	714	NA	NA
Valor p	0,151		0,672		0,026	
Tasa de morbilidad esquelética	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valor p	0,084		0,614		0,015	
Reducción del riesgo de sufrir eventos múltiples** (%)	16	-	NAp	NAp	NAp	NAp
Valor p	0,030		NAp		NAp	

* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales

** Tiene en cuenta todos los eventos esqueléticos, el número total así como el tiempo hasta cada evento durante el ensayo

NA No Alcanzado

NAp No aplicable

Resultados de los ensayos clínicos en el tratamiento de la HIT

Los ensayos clínicos en hipercalcemia inducida por tumor (HIT) demostraron que el ácido zoledrónico se caracteriza por disminuir el calcio sérico y la excreción urinaria de calcio. En los estudios de Fase I de búsqueda de dosis en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor (HIT) de leve a moderada, las dosis efectivas ensayadas estuvieron en el rango de aproximadamente 1,2 – 2,5 mg.

Para valorar los efectos de Zometa frente a 90 mg de pamidronato, se combinaron los resultados de dos ensayos multicéntricos principales en pacientes con HIT en un análisis previamente planificado. Hubo una normalización más rápida de las concentraciones corregidas de calcio sérico en el día 4 para 8 mg de Zometa, y en el día 7 para 4 mg y 8 mg de Zometa. Se observaron las proporciones de respuesta siguientes:

Tabla 5: Proporción de individuos con respuesta completa por día en estudios combinados de HIT

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

*valores de p comparados con pamidronato.

La mediana de tiempo hasta la normocalcemia fue de 4 días. La mediana de tiempo hasta la recaída (reelevación de los valores de calcio sérico corregidos respecto a la albúmina $\geq 2,9$ mmol/l) fue de 30 a 40 días para los pacientes tratados con Zometa frente a 17 días para los tratados con 90 mg de pamidronato (valores de p: 0,001 para 4 mg y 0,007 para 8 mg). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos dosis de Zometa.

En los ensayos clínicos a 69 pacientes que recayeron o fueron refractarios al tratamiento inicial (Zometa 4 mg, 8 mg o pamidronato 90 mg) se les repitió el tratamiento con Zometa 8 mg. La tasa de respuesta en estos pacientes fue de aproximadamente el 52 %. Dado que a estos pacientes se les repitió el tratamiento solo con la dosis de 8 mg, no se dispone de datos que permitan la comparación con la dosis de 4 mg.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor (HIT), el perfil de seguridad global de los tres grupos de tratamiento (4 mg y 8 mg de ácido zoledrónico y 90 mg de pamidronato) fue similar en cuanto a tipo y gravedad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Perfusiones únicas y múltiples durante 5 y 15 minutos de 2, 4, 8 y 16 mg de ácido zoledrónico en 64 pacientes con metástasis ósea dieron como resultado los datos farmacocinéticos siguientes, observándose que son independientes de la dosis.

Después de iniciar la perfusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del fármaco aumentaron rápidamente, alcanzando el pico al final del periodo de perfusión, seguido de un rápido descenso hasta $< 10\%$ del pico después de 4 horas y $< 1\%$ del pico después de 24 horas, con un periodo subsiguiente prolongado de concentraciones muy bajas que no superan el 0,1% del pico antes de la segunda perfusión del fármaco el día 28.

El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina por un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con semividas de $t_{1/2\alpha}$ 0,24 y $t_{1/2\beta}$ 1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una semivida de eliminación terminal de $t_{1/2\gamma}$ 146 horas. Después de dosis múltiples del fármaco cada 28 días no hubo acumulación de éste en plasma. El ácido

zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que la restante se une principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente volviendo a la circulación sistémica y se elimina por vía renal. El aclaramiento corporal total es $5,04 \pm 2,5$ l/h, independiente de la dosis, y no está afectado por el sexo, edad, raza ni peso corporal. Incrementando el tiempo de perfusión de 5 a 15 minutos se produjo un descenso del 30 % en la concentración de ácido zoledrónico al final de la perfusión, sin afectar al área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo.

La variabilidad entre pacientes de los parámetros farmacocinéticos para el ácido zoledrónico fue elevada, tal como se ha visto con otros bisfosfonatos.

No se dispone de datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia ni en pacientes con insuficiencia hepática. El ácido zoledrónico no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450 *in vitro*, no acusa biotransformación, y en estudios con animales, $< 3\%$ de la dosis administrada se recuperó en heces, lo cual indica que la función hepática no desempeña una función importante en la farmacocinética del ácido zoledrónico.

El aclaramiento renal del ácido zoledrónico se correlacionó significativamente de forma positiva con el aclaramiento de creatinina, representando el aclaramiento renal el $75 \pm 33\%$ del aclaramiento de creatinina, que mostró una media de 84 ± 29 ml/min (rango de 22 a 143 ml/min) en los 64 pacientes con cáncer estudiados. El análisis de la población mostró que para un paciente con un aclaramiento de creatinina de 20 ml/min (insuficiencia renal grave), o 50 ml/min (insuficiencia moderada), el correspondiente aclaramiento esperado de ácido zoledrónico sería de 37 % ó 72 % respectivamente, del de un paciente con un aclaramiento de creatinina de 84 ml/min. Sólo se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

El ácido zoledrónico carece de afinidad por los componentes celulares de la sangre; su unión a proteínas plasmáticas es baja (aproximadamente 56%) e independiente de la concentración de ácido zoledrónico.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

La dosis única intravenosa máxima no letal fue de 10 mg/kg de peso corporal en ratones y 0,6 mg/kg en ratas.

Toxicidad crónica y subcrónica

El ácido zoledrónico fue bien tolerado cuando se administró por vía subcutánea a ratas y por vía intravenosa a perros en dosis de hasta 0,02 mg/kg diarios durante 4 semanas. La administración de 0,001 mg/kg/día por vía subcutánea a ratas y 0,005 mg/kg por vía intravenosa una vez cada 2-3 días a perros durante 52 semanas inclusive también fue bien tolerada.

El hallazgo más frecuente en estudios de dosis repetidas consistió en un aumento de la sustancia esponjosa primaria en las metáfisis de huesos largos de animales en crecimiento a prácticamente todas las dosis, hecho que refleja la actividad farmacológica antiresortiva del compuesto.

Los márgenes de seguridad relativos a los efectos renales fueron estrechos en estudios con animales a largo plazo con dosis parenterales repetidas pero los niveles sin efectos adversos (NOAELs) acumulados en estudios de dosis única (1,6 mg/kg) y dosis múltiples durante un mes (0,06 – 0,6 mg/kg/día) no indicaron efectos renales a dosis equivalentes o superiores a la dosis terapéutica mayor recomendada en humanos. La administración a más largo plazo de dosis repetidas próximas a la mayor dosis terapéutica recomendada en humanos de ácido zoledrónico produjo efectos toxicológicos en otros órganos incluyendo el tracto gastrointestinal, hígado, bazo y pulmones y en los lugares de inyección intravenosa.

Toxicidad en la reproducción

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

Mutagenicidad y potencial carcinogénico

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Vial de polvo: manitol, citrato de sodio
Ampolla disolvente: agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

Para evitar incompatibilidades potenciales, la solución reconstituida de Zometa se diluye con una solución de cloruro sódico al 0,9 % p/V o una solución de glucosa al 5 % p/V.

La solución de Zometa reconstituida no debe mezclarse con soluciones que contengan calcio, como la solución de Ringer.

Los estudios realizados con frascos de vidrio y con diferentes tipos de bolsas para perfusión y líneas de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno (previamente llenadas con cloruro sódico al 0,9 % p/V o solución de glucosa al 5 % p/V) no revelaron incompatibilidad con Zometa.

6.3 Periodo de validez

3 años.

La solución reconstituida es química y físicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Ninguna precaución especial de conservación.

Después de la reconstitución y dilución asépticas, conviene utilizar el producto reconstituido y diluido inmediatamente. Si éste no se usa enseguida, el tiempo y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del manipulador. El tiempo transcurrido entre la reconstitución, dilución y conservación en nevera a 2 - 8°C y el final de la administración no debe exceder de 24 horas.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Zometa 4 mg polvo para solución para perfusión se suministra en envases que contienen 1, 4 ó 10 viales y 1, 4 ó 10 ampollas de agua para inyección, respectivamente. Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

Vial de polvo: vial de vidrio incoloro de 6 ml, vidrio hidrolítico tipo I (Ph. Eur.).

Ampolla de disolvente: ampolla de vidrio incoloro de 5 ml.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

El polvo debe ser primero reconstituido en el vial utilizando los 5 ml de agua para inyección de la

ampolla suministrada. La disolución debe ser completa antes de extraer la solución. La cantidad de solución reconstituida requerida se diluye posteriormente con 100 ml de una solución para perfusión exenta de calcio (solución de cloruro sódico al 0,9 % p/V o solución de glucosa al 5 % p/V). La solución, si se ha refrigerado, deberá alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/176/001-003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

20.03.2001

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Zometa 4 mg/5 ml, concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial con 5 ml de concentrado contiene 4 mg de ácido zoledrónico (anhidro).

Un ml de concentrado contiene ácido zoledrónico (como monohidrato) equivalente a 0,8 mg de ácido zoledrónico (anhidro).

Lista de excipientes, en 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea, o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes con procesos malignos avanzados con afectación ósea.
- Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor (HIT).

4.2 Posología y forma de administración

Zometa solo debe ser utilizado por clínicos experimentados en la administración intravenosa de bisfosfonatos.

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con procesos malignos avanzados con afectación ósea.

Adultos y personas de edad avanzada

La dosis recomendada en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con procesos malignos avanzados con afectación ósea es de 4 mg de ácido zoledrónico. El concentrado debe ser diluido con 100 ml de cloruro sódico al 0,9 % p/V estéril o solución de glucosa al 5 % p/V y administrado como perfusión intravenosa durante 15 minutos como mínimo cada 3 ó 4 semanas.

Deberá administrarse a los pacientes diariamente un suplemento oral de calcio de 500 mg y 400 UI de vitamina D.

Tratamiento de la HIT

Adultos y personas de edad avanzada

La dosis recomendada en hipercalcemia (concentración corregida de calcio sérico respecto a la albúmina $\geq 12,0$ mg/dl ó 3,0 mmol/l) es de 4 mg de ácido zoledrónico. El concentrado debe ser diluido con 100 ml de cloruro sódico al 0,9 % p/V estéril o solución de glucosa al 5 % p/V, y administrado como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo. Los pacientes deben mantenerse bien hidratados antes y después de la administración de Zometa.

Insuficiencia renal

HIT:

Deberá considerarse solamente el tratamiento con Zometa en los pacientes con HIT que también

sufran insuficiencia renal grave tras la evaluación de los riesgos y los beneficios del tratamiento. En los ensayos clínicos, se excluyeron a los pacientes con creatinina sérica > 400 µmol/l ó > 4,5 mg/dl. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica < 400 µmol/l ó < 4,5 mg/dl (ver el apartado 4.4, “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con procesos malignos avanzados con afectación ósea:

Cuando se inicia el tratamiento con Zometa en pacientes con mieloma múltiple o con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se deberá determinar la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina (CrCl). El CrCl se calcula a partir de la creatinina sérica utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault. No se recomienda Zometa en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida para esta población como CrCl < 30 ml/min, antes del inicio del tratamiento. En los ensayos clínicos con Zometa, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 265 µmol/l ó > 3,0 mg/dl.

En pacientes con metástasis óseas que presentaban insuficiencia renal de leve a moderada, definida para esta población como CrCl 30–60 ml/min, antes del inicio de tratamiento se recomienda la siguiente dosis de Zometa (ver también el apartado 4.4, “Advertencias y precauciones especiales de empleo”):

Aclaramiento de creatinina basal (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 asumiendo un AUC objetivo de 0,66 (mg•hr/l) (CrCl = 75 ml/min). Se espera que en los pacientes con insuficiencia renal las dosis reducidas alcancen la misma AUC que la observada en los pacientes con aclaramiento de creatinina de 75 ml/min.

Una vez iniciado el tratamiento deberá medirse la creatinina sérica antes de cada dosis de Zometa y el tratamiento deberá interrumpirse si se ha deteriorado la función renal. En los ensayos clínicos, el deterioro renal se definió como se indica a continuación:

- Para pacientes con creatinina sérica basal normal (< 1,4 mg/dl ó < 124 µmol/l), un aumento de 0,5 mg/dl ó 44 µmol/l;
- Para pacientes con creatinina basal anormal (> 1,4 mg/dl), ó > 124 µmol/l un aumento de 1,0 mg/dl ó 88 µmol/l.

En los ensayos clínicos, el tratamiento con Zometa se reanudó únicamente cuando el nivel de creatinina volvió a hallarse dentro de un 10% del valor basal (ver el apartado 4.4, “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). El tratamiento con Zometa deberá reanudarse a la misma dosis que tenía antes de la interrupción del tratamiento.

Instrucciones para preparar dosis reducidas de Zometa

Retirar un volumen apropiado del concentrado necesario, como se indica a continuación:

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

La cantidad de concentrado retirada debe diluirse posteriormente en 100 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9% p/V o en solución de glucosa al 5% p/V. La dosis deberá administrarse como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo.

No se ha estudiado el uso de Zometa en pacientes pediátricos. No deberá utilizarse Zometa en esta población de pacientes hasta que no se disponga de más datos.

4.3 Contraindicaciones

Zometa concentrado está contraindicado en el embarazo, en mujeres en periodo de lactancia, en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa al ácido zoledrónico, otros bisfosfonatos o a alguno de los excipientes de la formulación de Zometa.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes deben ser evaluados antes de la administración de Zometa para asegurar que están adecuadamente hidratados.

Los parámetros metabólicos habituales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio, deben ser cuidadosamente vigilados después de iniciar la terapia con Zometa. Puede ser necesario un tratamiento adicional a corto plazo si se produce hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia. Los pacientes con hipercalcemia no tratada, presentan generalmente algún grado de alteración de la función renal, por lo tanto, deberá considerarse la monitorización cuidadosa de la función renal.

Deberá evaluarse apropiadamente a los pacientes con HIT y evidencia de deterioro de la función renal, teniendo en consideración si el beneficio potencial del tratamiento con Zometa supera el posible riesgo.

La decisión de tratar a pacientes con metástasis óseas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto deberá tener en consideración que el inicio del efecto del tratamiento es de 2-3 meses.

Al igual que sucede con otros bisfosfonatos, Zometa se ha asociado con descripciones de disfunción renal. Los factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro de la función renal incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de Zometa y otros bisfosfonatos y también el uso de otros fármacos nefrotóxicos. A pesar de que el riesgo se reduce con una dosis de Zometa 4 mg administrada durante 15 minutos, puede presentarse todavía deterioro de la función renal. En algunos pacientes con administración crónica de Zometa a las dosis recomendadas para prevención de eventos relacionados con el esqueleto también se presentan aumentos de creatinina sérica, aunque con menor frecuencia.

Antes de cada dosis de Zometa deberán valorarse los niveles de creatinina sérica de los pacientes. Al inicio del tratamiento de pacientes con metástasis óseas con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis más bajas de Zometa. En pacientes que muestren evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, deberá interrumpirse la administración de Zometa. Solamente deberá reanudarse el tratamiento con Zometa cuando la creatinina sérica vuelva a hallarse dentro de un 10% del valor basal (ver el apartado 4.2, “Posología y forma de administración”).

En vista del impacto potencial de los bisfosfonatos incluyendo Zometa sobre la función renal, la ausencia de datos clínicos de seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave (definida en los ensayos clínicos como creatinina sérica $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ para pacientes con HIT y $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ para pacientes con cáncer y metástasis óseas, respectivamente) a nivel basal y los limitados datos de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal grave a nivel basal (aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$), no se recomienda el uso de Zometa en pacientes con insuficiencia renal grave.

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

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

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zometa en pacientes pediátricos.

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula en pacientes con cáncer tratados con medicamentos, incluyendo los bisfosfonatos. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos descritos se han asociado con procesos dentales, tales como

una extracción dental. Muchos mostraron signos de infección local incluyendo osteomielitis.

En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitante (p.ej. cáncer, quimioterapia, corticosteroides, una higiene oral pobre), deberá considerarse un examen dental con una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos.

Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia con bisfosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en pacientes que precisen procesos dentales. La valoración clínica del médico, debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio-riesgo).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En ensayos clínicos, Zometa se ha administrado simultáneamente con agentes anticancerosos, diuréticos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes. *In vitro*, el ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450 (ver el apartado 5.2, “Propiedades farmacocinéticas”), aunque no se han realizado ensayos clínicos estrictos de interacciones. Se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglucósidos, dado que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más largos de los necesarios. Se recomienda precaución cuando se utilice Zometa junto con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. También debe prestarse atención a la posibilidad de que se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento.

En los pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de disfunción renal puede verse aumentado cuando se utilicen bisfosfonatos por vía intravenosa en combinación con talidomida.

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos adecuados del uso de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Estudios de reproducción en animales con ácido zoledrónico han mostrado toxicidad en la reproducción (ver el apartado 5.3, “Datos preclínicos sobre seguridad”). Se observó distocia a la dosis mínima ensayada en rata (0,01 mg/kg de peso corporal). No se conoce el riesgo potencial en humanos. Zometa no debe utilizarse durante el embarazo.

Se desconoce si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. Zometa no debe ser utilizado en mujeres en periodo de lactancia (ver el apartado 4.3, “Contraindicaciones”).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas para Zometa 4 mg está basada principalmente en la recogida de datos de tratamiento crónico. Las reacciones adversas con Zometa son similares a las observadas con otros bisfosfonatos y puede esperarse que tengan lugar en aproximadamente un tercio de los pacientes. La administración intravenosa se ha asociado comúnmente con un síndrome similar a la gripe en aproximadamente el 9% de los pacientes, incluyendo dolor óseo (9,1%), fiebre (7,2%), fatiga (4,1%) y escalofríos (2,9%). Ocasionalmente se han descrito casos de artralgia y mialgia en aproximadamente el 3%. No se dispone de información sobre la reversibilidad de estas reacciones adversas.

Con frecuencia, la reducción de la excreción renal de calcio se acompaña de un descenso de las concentraciones séricas de fosfato (en aproximadamente el 20% de los pacientes), el cual es

asintomático y no requiere tratamiento. El calcio sérico puede descender hasta concentraciones hipocalcémicas asintomáticas en aproximadamente el 3% de los pacientes.

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

En el 1,5% de los pacientes tratados con Zometa 4 mg se ha descrito anorexia.

Se han observado pocos casos de erupción o prurito (inferior al 1%).

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

Ha habido algunos casos de disfunción renal, (2,3%) a pesar de que la etiología parece ser en muchos casos multifactorial.

En base a un análisis conjunto de estudios controlados con placebo, se describió anemia grave (Hb < 8,0 g/dl) en el 5,2% de los pacientes que recibieron Zometa, frente al 4,2% de los pacientes con placebo.

Las siguientes reacciones adversas del fármaco (Tabla 1) se han recopilado de los ensayos clínicos principalmente tras el tratamiento crónico con ácido zoledrónico:

Tabla 1

Las reacciones adversas están ordenadas según su frecuencia, las más frecuentes primero, utilizando la siguiente estimación: Muy habitual ($\geq 1/10$), habitual ($\geq 1/100$, $< 1/10$), no habitual ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10.000$), incluyendo casos aislados.

<i>Alteraciones hemáticas y del sistema linfático</i>	
Habitual:	Anemia
No habitual:	Trombocitopenia, leucopenia
Rara:	Pancitopenia
<i>Alteraciones del sistema nervioso</i>	
Habitual:	Cefalea
No habitual:	Vértigo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia, hiperestesia, temblor
<i>Alteraciones psiquiátricas</i>	
No habitual:	Ansiedad, alteraciones de sueño
Rara:	Confusión
<i>Alteraciones oculares</i>	
Habitual:	Conjuntivitis
No habitual:	Visión borrosa
Muy raras:	Uveitis, episcleritis
<i>Alteraciones gastrointestinales</i>	
Habitual:	Náuseas, vómitos, anorexia
No habitual:	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia estomatitis, sequedad de boca
<i>Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino</i>	
No habitual:	Disnea, tos
<i>Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo</i>	
No habitual:	Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración
<i>Alteraciones musculoesqueléticas, del tejido conectivo y óseas</i>	
Habitual:	Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado
No habitual:	Calambres musculares

<i>Alteraciones cardiovasculares</i>	
No habitual:	Hipertensión
Rara:	Bradicardia
<i>Alteraciones renales y urinarias</i>	
Habitual:	Insuficiencia renal
No habitual:	Fallo renal agudo, hematuria, proteinuria
<i>Alteraciones del sistema inmune</i>	
No habitual:	Reacción de hipersensibilidad
Rara:	Edema angioneurotico
<i>Alteraciones generales y condiciones en el lugar de administración</i>	
Habitual:	Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y sofocos)
No habitual:	Astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso
<i>Alteraciones de los parámetros de laboratorio</i>	
Muy habitual:	Hipofosfatemia
Habitual:	Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia
No habitual:	Hipomagnesemia, hipopotasemia
Rara:	Hiperpotasemia, hipernatremia

Post-comercialización: Se han descrito casos raros de osteonecrosis (especialmente de las mandíbulas) en pacientes tratados con bisfosfonatos. Muchos presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis. La mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer tras una extracción dentaria u otras cirugías dentales. La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo bien documentados, incluyendo cáncer diagnosticado, tratamientos concomitantes (p.ej. quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y situaciones comórbidas (p.ej. anemia, coagulopatías, infección, afección oral preexistente. Aunque no se puede determinar la causalidad, es prudente evitar la cirugía dental ya que la recuperación puede ser larga (ver el apartado 4.4, “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

4.9 Sobredosis

No existen antecedentes de intoxicación aguda con Zometa. Los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser vigilados cuidadosamente. Si se produce una hipocalcemia clínicamente significativa, el restablecimiento puede lograrse con una perfusión de gluconato cálcico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bisfosfonatos, código ATC: M05 BA 08

El ácido zoledrónico pertenece a la clase de los bisfosfonatos y actúa principalmente en el hueso. Es un inhibidor de la resorción ósea osteoclástica.

La acción ósea selectiva de los bisfosfonatos se basa en su gran afinidad por el hueso mineralizado, pero el mecanismo molecular preciso que da lugar a la inhibición de la actividad osteoclástica aún no está claro. En estudios de larga duración en animales, el ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea sin perjudicar la formación, mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso.

Además de ser un muy potente inhibidor de la resorción ósea, el ácido zoledrónico también posee varias propiedades antitumorales que pueden contribuir a su eficacia general en el tratamiento de la metástasis ósea. Se han demostrado las siguientes propiedades en ensayos preclínicos:

- *In vivo*: Inhibición de la resorción ósea osteoclástica, lo que altera el microentorno de la médula

ósea haciéndolo menos favorable al crecimiento de la célula tumoral, actividad antiangiogénica y actividad analgésica.

- *In vitro*: Inhibición de la proliferación osteoblástica, actividad citostática directa y pro-apoptótica sobre las células tumorales, efecto citostático sinérgico con otros fármacos anticancerígenos, actividad antiadhesiva/invasiva.

Resultados de los ensayos clínicos en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con procesos malignos avanzados con afectación ósea

El primer estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo comparó Zometa con placebo para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (ERE) en pacientes con cáncer de próstata. Zometa 4 mg disminuyó significativamente la proporción de pacientes que experimentaron al menos un evento relacionado con el esqueleto (ERE), retrasó la mediana de tiempo hasta el primer ERE en más de 5 meses y redujo la incidencia anual de eventos por paciente – tasa de morbilidad esquelética. El análisis de eventos múltiples mostró una reducción del riesgo del 36% en el desarrollo de ERE en el grupo de Zometa en comparación con placebo. Los pacientes que recibieron Zometa registraron un menor incremento del dolor que los que recibieron placebo, alcanzando diferencias significativas en los meses 3, 9, 21 y 24. Un menor número de pacientes tratados con Zometa sufrió fracturas patológicas. Los efectos del tratamiento fueron menos pronunciados en pacientes con lesiones blásticas. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 2.

En un segundo estudio, que incluía tumores sólidos diferentes del cáncer de mama y de próstata, Zometa 4 mg redujo significativamente la proporción de pacientes con un ERE, retrasó la mediana de tiempo hasta el primer ERE en más de 2 meses y redujo la tasa de morbilidad esquelética. El análisis de eventos múltiples mostró una reducción del riesgo del 30,7% en el desarrollo de ERE en el grupo de Zometa en comparación con placebo. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 3.

Tabla 2: Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de próstata que recibían terapia hormonal)

	<u>Algún ERE (+HIT)</u>		<u>Fracturas*</u>		<u>Radioterapia en hueso</u>	
	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporción de pacientes con ERE (%)	38	49	17	25	26	33
Valor p	0,028		0,052		0,119	
Mediana de tiempo hasta ERE (días)	488	321	NA	NA	NA	640
Valor p	0,009		0,020		0,055	
Tasa de morbilidad esquelética	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valor p	0,005		0,023		0,060	
Reducción del riesgo de sufrir eventos múltiples** (%)	36	-	NAp	NAp	NAp	NAp
Valor p	0,002		NAp		NAp	

Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales

** Tiene en cuenta todos los eventos esqueléticos, el número total así como el tiempo hasta cada evento durante el ensayo

NA No Alcanzado

NAp No aplicable

Tabla 3: Resultados de eficacia (tumores sólidos distintos de cáncer de mama o próstata)

	<u>Algún ERE (+HIT)</u>		<u>Fracturas*</u>		<u>Radioterapia en hueso</u>	
	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proporción de pacientes con ERE (%)	39	48	16	22	29	34
Valor p	0,039		0,064		0,173	
Mediana de tiempo hasta ERE (días)	236	155	NA	NA	424	307
Valor p	0,009		0,020		0,079	
Tasa de morbilidad esquelética	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valor p	0,012		0,066		0,099	
Reducción del riesgo de sufrir eventos múltiples** (%)	30,7	-	NAp	NAp	NAp	NAp
Valor p	0,003		NAp		NAp	

Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales

** Tiene en cuenta todos los eventos esqueléticos, el número total así como el tiempo hasta cada evento durante el ensayo

NA No Alcanzado

NAp No aplicable

En un tercer ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego, se comparó Zometa 4 mg con pamidronato 90 mg cada 3 o 4 semanas en pacientes con mieloma múltiple o cáncer de mama con al menos una lesión ósea. Los resultados demostraron que Zometa 4 mg mostraba una eficacia comparable a pamidronato 90 mg en la prevención de ERE. El análisis de eventos múltiples reveló una reducción significativa del riesgo del 16% en pacientes tratados con Zometa en comparación con los pacientes que recibieron pamidronato. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de mama o mieloma múltiple)

	<u>Algún ERE (+HIT)</u>		<u>Fracturas*</u>		<u>Radioterapia en hueso</u>	
	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 <u>ERE</u> (%)	48	52	37	39	19	24
Valor p	0,198		0,653		0,037	
Mediana de tiempo hasta ERE (días)	376	356	NA	714	NA	NA
Valor p	0,151		0,672		0,026	
Tasa de morbilidad esquelética	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valor p	0,084		0,614		0,015	
Reducción del riesgo de sufrir eventos múltiples** (%)	16	-	NAp	NAp	NAp	NAp
Valor p	0,030		NAp		NAp	

Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales

** Tiene en cuenta todos los eventos esqueléticos, el número total así como el tiempo hasta cada evento durante el ensayo

NA No Alcanzado
NAP No aplicable

Resultados de los ensayos clínicos en el tratamiento de la HIT

Los ensayos clínicos en hipercalcemia inducida por tumor (HIT) demostraron que el ácido zoledrónico se caracteriza por disminuir el calcio sérico y la excreción urinaria de calcio. En los estudios de Fase I de búsqueda de dosis en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor (HIT) de leve a moderada, las dosis efectivas ensayadas estuvieron en el rango de aproximadamente 1,2 – 2,5 mg.

Para valorar los efectos de Zometa frente a 90 mg de pamidronato, se combinaron los resultados de dos ensayos multicéntricos principales en pacientes con HIT en un análisis previamente planificado. Hubo una normalización más rápida de las concentraciones corregidas de calcio sérico en el día 4 para 8 mg de Zometa, y en el día 7 para 4 mg y 8 mg de Zometa. Se observaron las proporciones de respuesta siguientes:

Tabla 5: Proporción de individuos con respuesta completa por día en estudios combinados de HIT

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

La mediana de tiempo hasta la normocalcemia fue de 4 días. La mediana de tiempo hasta la recaída (reelevación de los valores de calcio sérico corregidos respecto a la albúmina $\geq 2,9$ mmol/l) fue de 30 a 40 días para los pacientes tratados con Zometa frente a 17 días para los tratados con 90 mg de pamidronato (valores de p: 0,001 para 4 mg y 0,007 para 8 mg). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos dosis de Zometa.

En los ensayos clínicos a 69 pacientes que recayeron o fueron refractarios al tratamiento inicial (Zometa 4 mg, 8 mg o pamidronato 90 mg) se les repitió el tratamiento con Zometa 8 mg. La tasa de respuesta en estos pacientes fue de aproximadamente el 52 %. Dado que a estos pacientes se les repitió el tratamiento solo con la dosis de 8 mg, no se dispone de datos que permitan la comparación con la dosis de 4 mg.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor (HIT), el perfil de seguridad global de los tres grupos de tratamiento (4 mg y 8 mg de ácido zoledrónico y 90 mg de pamidronato) fue similar en cuanto a tipo y gravedad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Perfusiones únicas y múltiples durante 5 y 15 minutos de 2, 4, 8 y 16 mg de ácido zoledrónico en 64 pacientes con metástasis ósea dieron como resultado los datos farmacocinéticos siguientes, observándose que son independientes de la dosis.

Después de iniciar la perfusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del fármaco aumentaron rápidamente, alcanzando el pico al final del periodo de perfusión, seguido de un rápido descenso hasta $< 10\%$ del pico después de 4 horas y $< 1\%$ del pico después de 24 horas, con un periodo subsiguiente prolongado de concentraciones muy bajas que no superan el 0,1% del pico antes de la segunda perfusión del fármaco el día 28.

El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina por un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con semividas de $t_{1/2\alpha}$ 0,24 y $t_{1/2\beta}$ 1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una semivida de eliminación terminal de $t_{1/2\gamma}$ 146 horas. Después de dosis múltiples del fármaco cada 28 días no hubo acumulación de éste en plasma. El ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que la restante se une

principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente volviendo a la circulación sistémica y se elimina por vía renal. El aclaramiento corporal total es $5,04 \pm 2,5$ l/h, independiente de la dosis, y no está afectado por el sexo, edad, raza ni peso corporal. Incrementando el tiempo de perfusión de 5 a 15 minutos se produjo un descenso del 30 % en la concentración de ácido zoledrónico al final de la perfusión, sin afectar al área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo.

La variabilidad entre pacientes de los parámetros farmacocinéticos para el ácido zoledrónico fue elevada, tal como se ha visto con otros bisfosfonatos.

No se dispone de datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia ni en pacientes con insuficiencia hepática. El ácido zoledrónico no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450 *in vitro*, no acusa biotransformación, y en estudios con animales, < 3 % de la dosis administrada se recuperó en heces, lo cual indica que la función hepática no desempeña una función importante en la farmacocinética del ácido zoledrónico.

El aclaramiento renal del ácido zoledrónico se correlacionó significativamente de forma positiva con el aclaramiento de creatinina, representando el aclaramiento renal el 75 ± 33 % del aclaramiento de creatinina, que mostró una media de 84 ± 29 ml/min (rango de 22 a 143 ml/min) en los 64 pacientes con cáncer estudiados. El análisis de la población mostró que para un paciente con un aclaramiento de creatinina de 20 ml/min (insuficiencia renal grave), o 50 ml/min (insuficiencia moderada), el correspondiente aclaramiento esperado de ácido zoledrónico sería de 37 % ó 72 % respectivamente, del de un paciente con un aclaramiento de creatinina de 84 ml/min. Sólo se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

El ácido zoledrónico carece de afinidad por los componentes celulares de la sangre; su unión a proteínas plasmáticas es baja (aproximadamente 56%) e independiente de la concentración de ácido zoledrónico.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

La dosis única intravenosa máxima no letal fue de 10 mg/kg de peso corporal en ratones y 0,6 mg/kg en ratas.

Toxicidad crónica y subcrónica

El ácido zoledrónico fue bien tolerado cuando se administró por vía subcutánea a ratas y por vía intravenosa a perros en dosis de hasta 0,02 mg/kg diarios durante 4 semanas. La administración de 0,001 mg/kg/día por vía subcutánea a ratas y 0,005 mg/kg por vía intravenosa una vez cada 2-3 días a perros durante 52 semanas inclusive también fue bien tolerada.

El hallazgo más frecuente en estudios de dosis repetidas consistió en un aumento de la sustancia esponjosa primaria en las metafisis de huesos largos de animales en crecimiento a prácticamente todas las dosis, hecho que refleja la actividad farmacológica antiresortiva del compuesto.

Los márgenes de seguridad relativos a los efectos renales fueron estrechos en estudios con animales a largo plazo con dosis parenterales repetidas pero los niveles sin efectos adversos (NOAELs) acumulados en estudios de dosis única (1,6 mg/kg) y dosis múltiples durante un mes (0,06 – 0,6 mg/kg/día) no indicaron efectos renales a dosis equivalentes o superiores a la dosis terapéutica mayor recomendada en humanos. La administración a más largo plazo de dosis repetidas próximas a la mayor dosis terapéutica recomendada en humanos de ácido zoledrónico produjo efectos toxicológicos en otros órganos incluyendo el tracto gastrointestinal, hígado, bazo y pulmones y en los lugares de inyección intravenosa.

Toxicidad en la reproducción

El ácido zoledrónico fue teratogénico en ratas en dosis subcutáneas $\geq 0,2$ mg/kg. No se observó

teratogenicidad o fetotoxicidad en los conejos, pero sí toxicidad materna.

Mutagenicidad y potencial carcinogénico

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Citrato de sodio
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

Para evitar incompatibilidades potenciales, Zometa concentrado se diluye con una solución de cloruro sódico al 0,9 % p/V o una solución de glucosa al 5 % p/V.

Zometa concentrado no debe mezclarse con soluciones que contengan calcio, como la solución de Ringer.

Los estudios realizados con frascos de vidrio y con diferentes tipos de bolsas para perfusión y líneas de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno (previamente llenadas con cloruro sódico al 0,9 % p/V o solución de glucosa al 5 % p/V) no revelaron incompatibilidad con Zometa.

6.3 Periodo de validez

3 años.

La solución de Zometa es estable durante 24 horas a 2°C-8°C tras la dilución en 100 ml de suero fisiológico salino o solución de glucosa al 5% p/V.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Ninguna precaución especial de conservación.

Después de la dilución aséptica, conviene utilizar el producto diluido inmediatamente. Si éste no se usa enseguida, el tiempo y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del manipulador. El tiempo transcurrido entre la dilución y conservación en nevera a 2 - 8°C y el final de la administración no debe exceder de 24 horas.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Zometa 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión se suministra en envases que contienen 1, 4 ó 10 viales. Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

Vial: vial de plástico de 5 ml de copolímero de cicloolefina transparente, incoloro, con un tapón de caucho de bromobutilo recubierto de fluoropolímero y una cápsula de aluminio con una lengüeta de plástico.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Antes de la administración, se deberán diluir 5,0 ml de concentrado de un vial o el volumen de concentrado requerido con 100 ml de una solución para perfusión exenta de calcio (solución de

cloruro sódico al 0,9 % p/V o solución de glucosa al 5 % p/V). La solución, si se ha refrigerado, deberá alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/176/004-006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

24.03.2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre o razón social del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90420 Nürnberg, Alemania.

Autorización de fabricación expedida el 1 de agosto de 1997 por el Regierungspräsidium Freiburg (Alemania).

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase anexo I: Resumen de las Características del Producto, 4.2).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA PARA 1 VIAL Y 1 AMPOLLA COMO ENVASE UNITARIO (INCLUYENDO LA “BLUE BOX”)

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Zometa 4 mg
Polvo y disolvente para solución para perfusión
Ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 4 mg de ácido zoledrónico (anhidro)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene manitol y citrato de sodio
La ampolla de disolvente contiene agua para inyección.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Un vial de 4 mg
Una ampolla de disolvente de 5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Únicamente para uso intravenoso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Ver el prospecto para el manejo e instrucciones para la reconstitución.
Utilizar únicamente como le indique un médico.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: *mes/año*

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Ninguna precaución especial de conservación.
Tras la reconstitución y dilución es estable durante 24 horas entre 2°C - 8°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Titular de la Autorización de Comercialización:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/176/001

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

Abrir por aquí

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN LA ETIQUETA DEL VIAL

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zometa 4 mg
Polvo para solución para perfusión
Ácido zoledrónico
Únicamente para uso intravenoso

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: *mes/año*

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

6. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Tras la reconstitución y dilución es estable durante 24 horas entre 2°C - 8°C

7. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logo del Titular de la Autorización de Comercialización

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN LA ETIQUETA DE LA AMPOLLA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Zometa
5 ml de agua para inyección

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Utilizar todo el contenido.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: *mes/año*

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA 4 VIALES Y 4 AMPOLLAS COMO ENVASE UNITARIO (INCLUYENDO LA “BLUE BOX”)

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Zometa 4 mg
Polvo y disolvente para solución para perfusión
Ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 4 mg de ácido zoledrónico (anhidro)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene manitol y citrato de sodio
La ampolla de disolvente contiene agua para inyección.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cuatro viales de 4 mg
Cuatro ampollas de disolvente de 5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Únicamente para uso intravenoso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Ver el prospecto para el manejo e instrucciones para la reconstitución.
Utilizar únicamente como le indique un médico.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: *mes/año*

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Ninguna precaución especial de conservación.
Tras la reconstitución y dilución es estable durante 24 horas entre 2°C - 8°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Titular de la Autorización de Comercialización:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/176/002

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

Abrir por aquí

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN LA ETIQUETA DEL VIAL

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zometa 4 mg
Polvo para solución para perfusión
Ácido zoledrónico
Únicamente para uso intravenoso

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: *mes/año*

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

6. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Tras la reconstitución y dilución es estable durante 24 horas entre 2°C - 8°C

7. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logo del Titular de la Autorización de Comercialización

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN LA ETIQUETA DE LA AMPOLLA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Zometa
5 ml de agua para inyección

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Utilizar todo el contenido.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: *mes/año*

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA 1 VIAL Y 1 AMPOLLA COMO ENVASE UNITARIO (SIN “BLUE BOX”)

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Zometa 4 mg
Polvo y disolvente para solución para perfusión
Ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 4 mg de ácido zoledrónico (anhidro)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene manitol y citrato de sodio
La ampolla de disolvente contiene agua para inyección.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Un vial de 4 mg
Una ampolla de disolvente de 5 ml
Componente de un envase múltiple formado por diez envases, conteniendo cada uno un vial y una ampolla.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Únicamente para uso intravenoso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Ver el prospecto para el manejo e instrucciones para la reconstitución.
Utilizar únicamente como le indique un médico.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: *mes/año*

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Ninguna precaución especial de conservación.
Tras la reconstitución y dilución es estable durante 24 horas entre 2°C - 8°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Titular de la Autorización de Comercialización:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/176/003

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

Abrir por aquí

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN LA ETIQUETA DE LA ENVOLTURA EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE ENVUELTO EN UNA LÁMINA NO TRANSPARENTE (INCLUYENDO LA “BLUE BOX”)

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Zometa 4 mg
Polvo y disolvente para solución para perfusión
Ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 4 mg de ácido zoledrónico (anhidro)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene manitol y citrato de sodio
La ampolla de disolvente contiene agua para inyección.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple formado por diez envases, conteniendo cada uno un vial y una ampolla de disolvente de 5 ml.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Únicamente para uso intravenoso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Ver el prospecto para el manejo e instrucciones para la reconstitución.
Utilizar únicamente como le indique un médico.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: *mes/año*

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Ninguna precaución especial de conservación.
Tras la reconstitución y dilución es estable durante 24 horas entre 2°C - 8°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE

COMERCIALIZACIÓN

Titular de la Autorización de Comercialización:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/176/003

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

Abrir por aquí.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN LA ETIQUETA DEL VIAL

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zometa 4 mg
Polvo para solución para perfusión
Ácido zoledrónico
Únicamente para uso intravenoso

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: *mes/año*

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

6. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Tras la reconstitución y dilución es estable durante 24 horas entre 2°C - 8°C

7. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logo del Titular de la Autorización de Comercialización

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN LA ETIQUETA DE LA AMPOLLA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Disolvente para Zometa
5 ml de agua para inyección

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Utilizar todo el contenido.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: *mes/año*

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA PARA 1 VIAL COMO ENVASE UNITARIO (INCLUYENDO LA “BLUE BOX”)

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Zometa 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión
Ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 4 mg de ácido zoledrónico (anhidro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Manitol, citrato de sodio y agua para inyección

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Un vial con 5 ml de concentrado para solución para perfusión

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Únicamente para uso intravenoso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Ver el prospecto para el manejo.
Utilizar únicamente como le indique un médico.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Ninguna precaución especial de conservación.
Tras la dilución en 100 ml de suero fisiológico salino o solución de glucosa al 5% p/V es estable durante 24 h entre 2°C – 8°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Titular de la Autorización de Comercialización:

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/176/004

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

Abrir por aquí

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zometa 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión
Ácido zoledrónico
Únicamente para uso intravenoso

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

6. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Tras la dilución en 100 ml de suero fisiológico salino o solución de glucosa al 5% p/V es estable durante 24 h entre 2°C – 8°C.

**7. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

Logo del Titular de la Autorización de Comercialización

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA PARA 4 VIALES COMO ENVASE UNITARIO (INCLUYENDO LA “BLUE BOX”)

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Zometa 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión
Ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 4 mg de ácido zoledrónico (anhidro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Manitol, citrato de sodio y agua para inyección

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cuatro viales con 5 ml de concentrado para solución para perfusión

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Únicamente para uso intravenoso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Ver el prospecto para el manejo.
Utilizar únicamente como le indique un médico.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Ninguna precaución especial de conservación.
Tras la dilución en 100 ml de suero fisiológico salino o solución de glucosa al 5% p/V es estable durante 24 h entre 2°C – 8°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Titular de la Autorización de Comercialización:

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/176/005

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

Abrir por aquí

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zometa 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión
Ácido zoledrónico
Únicamente para uso intravenoso

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

6. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Tras la dilución en 100 ml de suero fisiológico salino o solución de glucosa al 5% p/V es estable durante 24 h entre 2°C – 8°C.

**7. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

Logo del Titular de la Autorización de Comercialización

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA PARA 1 VIAL COMO ENVASE UNITARIO (SIN LA “BLUE BOX”)

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Zometa 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión
Ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 4 mg de ácido zoledrónico (anhidro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Manitol, citrato de sodio y agua para inyección

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Un vial con 5 ml de concentrado para solución para perfusión
Componente de un envase múltiple formado por diez envases, conteniendo cada uno un vial.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Únicamente para uso intravenoso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Ver el prospecto para el manejo.
Utilizar únicamente como le indique un médico.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Ninguna precaución especial de conservación.
Tras la dilución en 100 ml de suero fisiológico salino o solución de glucosa al 5% p/V es estable durante 24 h entre 2°C – 8°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Titular de la Autorización de Comercialización:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/176/006

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

Abrir por aquí

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN LA ETIQUETA DE LA ENVOLTURA EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE ENVUELTO EN UNA LÁMINA NO TRANSPARENTE (INCLUYENDO LA “BLUE BOX”)

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Zometa 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión
Ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 4 mg de ácido zoledrónico (anhidro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Manitol, citrato de sodio y agua para inyección

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Un vial con 5 ml de concentrado para solución para perfusión
Envase múltiple formado por diez envases, conteniendo cada uno un vial.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Únicamente para uso intravenoso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Ver el prospecto para el manejo.
Utilizar únicamente como le indique un médico.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Ninguna precaución especial de conservación.
Tras la dilución en 100 ml de suero fisiológico salino o solución de glucosa al 5% p/V es estable durante 24 h entre 2°C – 8°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Titular de la Autorización de Comercialización:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/176/006

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

Abrir por aquí

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zometa 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión
Ácido zoledrónico
Únicamente para uso intravenoso

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

6. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Tras la dilución en 100 ml de suero fisiológico salino o solución de glucosa al 5% p/V es estable durante 24 h entre 2°C – 8°C.

**7. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

Logo del Titular de la Autorización de Comercialización

B. PROSPECTO

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le sea administrado Zometa.

- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, enfermera o farmacéutico.
- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

En este prospecto:

1. Qué es Zometa y para qué se utiliza
2. Antes de que le sea administrado Zometa
3. Cómo se utiliza Zometa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zometa
6. Información adicional

Zometa 4 mg polvo y disolvente para solución para perfusión

Ácido zoledrónico

El principio activo de Zometa es el ácido zoledrónico. Se suministra como polvo en un vial. Un vial contiene 4 mg de ácido zoledrónico.

Los demás componentes son: manitol, citrato de sodio.

Cada envase contiene el vial de polvo junto con una ampolla de 5 ml de agua para inyección, que se utiliza para disolver el polvo.

Titular de la Autorización de Comercialización

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

1. QUÉ ES ZOMETA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Zometa se administra como perfusión en vena.

Ácido Zoledrónico es un compuesto perteneciente a un grupo de sustancias llamadas bisfosfonatos. Se utiliza para tratar la metástasis ósea (diseminación del cáncer), para prevenir complicaciones óseas, p.ej. fracturas, y para disminuir la cantidad de calcio en la sangre en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor (HIT). El ácido zoledrónico actúa uniéndose a los huesos y reduciendo la velocidad del remodelamiento óseo. Se utiliza para reducir la cantidad de calcio en sangre en los casos en que es demasiado alto debido a la presencia de un tumor. Los tumores pueden acelerar el remodelamiento óseo normal de manera que la liberación de calcio desde el hueso esté aumentada. Esta condición es conocida como hipercalcemia inducida por tumor.

2. ANTES DE QUE LE SEA ADMINISTRADO ZOMETA

Siga cuidadosamente todas las instrucciones que le dé su médico.

No se le debe administrar Zometa:

si usted está embarazada, está dando el pecho o es alérgico (hipersensible) al ácido zoledrónico, otro bisfosfonato (grupo de sustancias a las que pertenece Zometa), o a cualquiera de los demás componentes de Zometa.

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

- si tiene un problema de hígado.
- si tiene o ha tenido un problema de riñón.
- si tiene o ha tenido un problema de corazón.
- si tiene o ha tenido dolor, hinchazón o adormecimiento de la mandíbula, o una molestia fuerte en la mandíbula o se le mueve un diente.

Si usted está en tratamiento dental o será sometido a cirugía dental, informe a su dentista que usted está siendo tratado con Zometa.

Su médico comprobará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares. Él o ella deben realizar análisis de sangre antes de su tratamiento con Zometa.

Asegúrese de que toma una cantidad suficiente de líquido antes de las perfusiones tal como le indique su médico, ya que ello le ayudará a prevenir la deshidratación.

Uso en personas de edad avanzada

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

Uso en niños

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

Embarazo

Informe a su médico si está o piensa que puede estar embarazada.

Lactancia

Consulte a su médico si está dando el pecho.

Conducción y uso de máquinas

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

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico de los medicamentos que está tomando o ha tomado recientemente, incluyendo los adquiridos sin receta. Es particularmente importante que su médico sepa si también está tomando aminoglucósidos (un tipo de medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones graves), dado que la combinación de éstos con bisfosfonatos puede disminuir acentuadamente la concentración de calcio en sangre. Informe a su médico si está tomando talidomida o medicamentos de los que se conoce que son perjudiciales para los riñones.

3. CÓMO SE UTILIZA ZOMETA

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

Qué cantidad se administra

La dosis usual administrada es de 4 mg. Si sufre un problema de riñón, su médico le dará una dosis más baja en función de la gravedad de su problema de riñón.

Cómo se administra Zometa

Zometa se administra como una perfusión en vena que debe durar 15 minutos como mínimo. Además, los pacientes que no sufran hipercalcemia también recibirán dosis suplementarias de calcio y vitamina D cada día.

Cuándo se administra Zometa

Su médico determinará cuándo se le administrará Zometa.

Durante cuánto tiempo se utilizará Zometa

Si está siendo tratado de metástasis ósea, se le administrará una perfusión de Zometa cada tres o cuatro semanas.

Su médico decidirá con qué frecuencia debe recibir las perfusiones.

Si está siendo tratado de HIT, normalmente sólo se le administrará una perfusión de Zometa.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Zometa puede tener efectos adversos. Los más frecuentes son generalmente leves y probablemente desaparecerán después de un corto intervalo de tiempo.

Informe a su médico tan pronto como sea posible de cualquiera de los siguientes efectos

adversos: Aumento de la temperatura corporal. Un tercio de los pacientes tratados con Zometa han informado de dolor de cabeza y un síndrome similar a la gripe que se caracteriza por fiebre, fatiga, debilidad, somnolencia, escalofríos y dolor de huesos, articulaciones y/o músculos. En la mayoría de los casos no se requiere tratamiento específico y los síntomas cesan después de varias horas o días.

Otros efectos adversos habituales son:

- Reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, así como pérdida de apetito.
- Conjuntivitis, también observada con otros bisfosfonatos (el grupo de sustancias al que pertenece Zometa).
- Cambios en la función renal observados a través de análisis de sangre (niveles elevados de creatinina); tales cambios también se sabe que ocurren con otros fármacos de este tipo. Además, se han observado algunos casos de enfermedad de riñón, pero no está claro si están causados por el tratamiento con Zometa.

Los efectos adversos ocasionales también pueden incluir reacciones de hipersensibilidad, presión arterial elevada, dificultad respiratoria, mareo, trastornos del sueño, hormigueo o entumecimiento de las manos o pies o diarrea.

Con poca frecuencia, se han observado reacciones en la piel (enrojecimiento e hinchazón) en lugar de la perfusión y también casos de erupción y picor y dolor en el pecho. Raramente, puede presentarse una disminución del ritmo cardíaco y confusión.

Se ha observado anemia, una afección en la que el número de glóbulos rojos de la sangre disminuye; en algunos casos se han observado recuentos bajos de glóbulos blancos y plaquetas de la sangre. La concentración de calcio, fosfato, magnesio y potasio en sangre puede descender demasiado, sin presentar síntomas, pero su médico se lo controlará y tomará las medidas necesarias.

Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico, enfermera o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE ZOMETA

Su médico, enfermera o farmacéutico sabe como conservar Zometa adecuadamente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del Titular de la Autorización de Comercialización.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 60 62 400

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

PharmaNor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Λτδ

Sverige

Novartis Sverige AB

Τηλ: +357 22 690 690

Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: + 371 7 103 060

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel. +370 5 269 16 50

Este prospecto fue aprobado el

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL SANITARIO

Cómo preparar y administrar Zometa

- Para preparar la solución para perfusión conteniendo 4 mg de Zometa, añadir bajo condiciones asépticas 5 ml de agua para inyección de la ampolla suministrada en el envase al vial que contiene el polvo de Zometa. Agitar el vial suavemente para disolver el polvo.
- Diluir posteriormente la solución reconstituida de Zometa (5 ml) con 100 ml de solución para perfusión exenta de calcio. Si se requiere una dosis más baja de Zometa, retirar en primer lugar el volumen apropiado de la solución reconstituida (4 mg/5 ml) como se indica a continuación y diluirla posteriormente con 100 ml de solución para perfusión. Para evitar posibles incompatibilidades, la solución para perfusión utilizada para la dilución debe ser cloruro sódico al 0,9% p/V o bien solución de glucosa al 5% p/V.

No mezclar la solución reconstituida de Zometa con soluciones que contengan calcio, como la solución de Ringer.

Instrucciones para la preparación de dosis más bajas de Zometa:

Retirar el volumen apropiado de la solución reconstituida (4 mg/5 ml) como se indica a continuación:

- 4,4 ml para una dosis de 3,5 mg
 - 4,1 ml para una dosis de 3,3 mg
 - 3,8 ml para una dosis de 3,0 mg
- Preferiblemente la solución para perfusión de Zometa deberá ser utilizada inmediatamente. Si la solución no se usa enseguida, la conservación antes de su utilización es responsabilidad del profesional sanitario y deberá conservarse en nevera a 2°C-8°C. Dejar que la solución refrigerada alcance la temperatura ambiente antes de ser administrada.
 - El tiempo transcurrido entre la reconstitución, dilución, conservación en nevera y el final de la administración no deberá exceder de 24 horas.
 - La solución que contiene Zometa se administra como perfusión intravenosa única durante 15 minutos. Antes y después de la administración de Zometa deberá valorarse el estado de hidratación de los pacientes para asegurar que están adecuadamente hidratados.
 - Los estudios realizados con frascos de vidrio y con diferentes tipos de bolsas de perfusión y líneas de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno (previamente llenas con solución de cloruro sódico al 0,9% p/V o solución de glucosa al 5 % p/V), no revelaron incompatibilidad con Zometa.
 - Dado que no hay datos disponibles de la compatibilidad de Zometa con otras sustancias administradas por vía intravenosa, Zometa no debe mezclarse con otros medicamentos/sustancias y debe administrarse siempre por una línea de perfusión separada.

Cómo conservar Zometa

- Mantener Zometa fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No usar Zometa una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.
- Preferiblemente la solución para perfusión de Zometa debe ser utilizada inmediatamente. Si la solución no se usa enseguida, la conservación antes de su utilización es responsabilidad del manipulador y deberá conservarse en nevera a 2°C-8°C.
- El tiempo transcurrido entre la reconstitución, dilución, conservación en nevera y el final de la administración no deberá exceder de 24 horas.

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le sea administrado Zometa.

- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, enfermera o farmacéutico.
- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

En este prospecto:

1. Qué es Zometa y para qué se utiliza
2. Antes de que le sea administrado Zometa
3. Cómo se utiliza Zometa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zometa
6. Información adicional

Zometa 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión

Ácido zoledrónico

El principio activo de Zometa es el ácido zoledrónico. Se suministra como concentrado líquido en un vial. Un vial contiene 4 mg de ácido zoledrónico.

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

Cada envase contiene el vial de concentrado.

Titular de la Autorización de Comercialización

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

1. QUÉ ES ZOMETA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Zometa está disponible en viales que contienen 5 ml de concentrado con 4 mg de principio activo (ácido zoledrónico) cada uno. Zometa se suministra en envases que contienen 1, 4 o 10 viales. Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

Zometa concentrado requiere una dilución antes de ser administrado como perfusión en vena.

Ácido Zoledrónico es un compuesto perteneciente a un grupo de sustancias llamadas bisfosfonatos. Se utiliza para tratar la metástasis ósea (diseminación del cáncer), para prevenir complicaciones óseas, p.ej. fracturas, y para disminuir la cantidad de calcio en la sangre en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor (HIT). El ácido zoledrónico actúa uniéndose a los huesos y reduciendo la velocidad del remodelamiento óseo. Se utiliza para reducir la cantidad de calcio en sangre en los casos en que es demasiado alto debido a la presencia de un tumor. Los tumores pueden acelerar el

remodelamiento óseo normal de manera que la liberación de calcio desde el hueso esté aumentada. Esta condición es conocida como hipercalcemia inducida por tumor.

2. ANTES DE QUE LE SEA ADMINISTRADO ZOMETA

Siga cuidadosamente todas las instrucciones que le dé su médico.

No se le debe administrar Zometa:

si usted está embarazada, está dando el pecho o es alérgico (hipersensible) al ácido zoledrónico, otro bisfosfonato (grupo de sustancias a las que pertenece Zometa), o a cualquiera de los demás componentes de Zometa.

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

- si tiene un problema de hígado.
- si tiene o ha tenido un problema de riñón.
- si tiene o ha tenido un problema de corazón.
- si tiene o ha tenido dolor, hinchazón o adormecimiento de la mandíbula, o una molestia fuerte en la mandíbula o se le mueve un diente.

Si usted está en tratamiento dental o será sometido a cirugía dental, informe a su dentista que usted está siendo tratado con Zometa.

Su médico comprobará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares. Él o ella deben realizar análisis de sangre antes de su tratamiento con Zometa.

Asegúrese de que toma una cantidad suficiente de líquido antes de las perfusiones tal como le indique su médico, ya que ello le ayudará a prevenir la deshidratación.

Uso en personas de edad avanzada

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

Uso en niños

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

Embarazo

Informe a su médico si está o piensa que puede estar embarazada.

Lactancia

Consulte a su médico si está dando el pecho.

Conducción y uso de máquinas

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

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico de los medicamentos que está tomando o ha tomado recientemente, incluyendo los adquiridos sin receta. Es particularmente importante que su médico sepa si también está tomando aminoglucósidos (un tipo de medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones graves), dado que la combinación de éstos con bisfosfonatos puede disminuir acentuadamente la concentración de calcio en sangre. Informe a su médico si está tomando talidomida o medicamentos de los que se conoce que son perjudiciales para los riñones.

3. CÓMO SE UTILIZA ZOMETA

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

Qué cantidad se administra

La dosis usual administrada es de 4 mg. Si sufre un problema de riñón, su médico le dará una dosis más baja en función de la gravedad de su problema de riñón.

Cómo se administra Zometa

Zometa se administra como una perfusión en vena que debe durar 15 minutos como mínimo. Además, los pacientes que no sufran hipercalcemia también recibirán dosis suplementarias de calcio y vitamina D cada día.

Cuándo se administra Zometa

Su médico determinará cuándo se le administrará Zometa.

Durante cuánto tiempo se utilizará Zometa

Si está siendo tratado de metástasis ósea, se le administrará una perfusión de Zometa cada tres o cuatro semanas.

Su médico decidirá con qué frecuencia debe recibir las perfusiones.

Si está siendo tratado de HIT, normalmente sólo se le administrará una perfusión de Zometa.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Zometa puede tener efectos adversos. Los más frecuentes son generalmente leves y probablemente desaparecerán después de un corto intervalo de tiempo.

Informe a su médico tan pronto como sea posible de cualquiera de los siguientes efectos adversos: Aumento de la temperatura corporal. Un tercio de los pacientes tratados con Zometa han informado de dolor de cabeza y un síndrome similar a la gripe que se caracteriza por fiebre, fatiga, debilidad, somnolencia, escalofríos y dolor de huesos, articulaciones y/o músculos. En la mayoría de los casos no se requiere tratamiento específico y los síntomas cesan después de varias horas o días.

Otros efectos adversos habituales son:

- Reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, así como pérdida de apetito.
- Conjuntivitis, también observada con otros bisfosfonatos (el grupo de sustancias al que pertenece Zometa).
- Cambios en la función renal observados a través de análisis de sangre (niveles elevados de creatinina); tales cambios también se sabe que ocurren con otros fármacos de este tipo. Además, se han observado algunos casos de enfermedad de riñón, pero no está claro si están causados por el tratamiento con Zometa.

Los efectos adversos ocasionales también pueden incluir reacciones de hipersensibilidad, presión arterial elevada, dificultad respiratoria, mareo, trastornos del sueño, hormigueo o entumecimiento de las manos o pies o diarrea.

Con poca frecuencia se han observado reacciones en la piel (enrojecimiento e hinchazón) en el lugar de perfusión y también casos de erupción, picor y dolor en el pecho. Raramente, puede presentarse una disminución del ritmo cardíaco y confusión.

Se ha observado anemia, una afección en la que el número de glóbulos rojos de la sangre disminuye; en algunos casos se han observado recuentos bajos de glóbulos blancos y plaquetas de la sangre. La concentración de calcio, fosfato, magnesio y potasio en sangre puede descender demasiado sin presentar síntomas, pero su médico se lo controlará y tomará las medidas necesarias.

Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico, enfermera o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE ZOMETA

Su médico, enfermera o farmacéutico sabe como conservar Zometa adecuadamente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del Titular de la Autorización de Comercialización.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 60 62 400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

PharmaNor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: + 371 7 103 060

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel. +370 5 269 16 50

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Este prospecto fue aprobado el

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL SANITARIO

Cómo preparar y administrar Zometa

- Para preparar la solución para perfusión conteniendo 4 mg de Zometa se debe diluir Zometa concentrado (5,0 ml) con 100 ml de solución para perfusión exenta de calcio. Si se requiere una dosis más baja de Zometa, retirar en primer lugar el volumen apropiado como se indica a continuación y diluirlo posteriormente con 100 ml de solución para perfusión. Para evitar posibles incompatibilidades, la solución para perfusión utilizada para la dilución debe ser cloruro sódico al 0,9% p/V o bien solución de glucosa al 5% p/V.

No mezclar la solución reconstituida de Zometa con soluciones que contengan calcio, como la solución de Ringer.

Instrucciones para la preparación de dosis más bajas de Zometa:

Retirar el volumen apropiado del concentrado líquido como se indica a continuación:

- 4,4 ml para una dosis de 3,5 mg
 - 4,1 ml para una dosis de 3,3 mg
 - 3,8 ml para una dosis de 3,0 mg
- Tras la preparación, preferiblemente la solución para perfusión de Zometa deberá ser utilizada inmediatamente. Si la solución no se usa enseguida, la conservación antes de su utilización es responsabilidad del profesional sanitario y deberá conservarse en nevera a 2°C-8°C. Dejar que la solución refrigerada alcance la temperatura ambiente antes de ser administrada.
 - El tiempo transcurrido entre la dilución, conservación en nevera y el final de la administración no deberá exceder de 24 horas.
 - La solución que contiene Zometa se administra como perfusión intravenosa única durante 15 minutos. Antes y después de la administración de Zometa deberá valorarse el estado de hidratación de los pacientes para asegurar que están adecuadamente hidratados.
 - Los estudios realizados con frascos de vidrio y con diferentes tipos de bolsas de perfusión y líneas de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno (previamente llenas con solución de cloruro sódico al 0,9% p/V o solución de glucosa al 5 % p/V), no revelaron incompatibilidad con Zometa.
 - Dado que no hay datos disponibles de la compatibilidad de Zometa con otras sustancias administradas por vía intravenosa, Zometa no debe mezclarse con otros medicamentos/sustancias y debe administrarse siempre por una línea de perfusión separada.

Cómo conservar Zometa

- Mantener Zometa fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No usar Zometa una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.
- Preferiblemente la solución para perfusión de Zometa debe ser utilizada inmediatamente después de su preparación. Si la solución no se usa enseguida, la conservación antes de su utilización es responsabilidad del manipulador y deberá conservarse en nevera a 2°C-8°C.
- El tiempo transcurrido entre la dilución, conservación en nevera y el final de la administración no deberá exceder de 24 horas.