

Departamento de Registro Farmacéutico

**ZOMETA<sup>®</sup>** (ácido zoledrónico)  
solución inyectable 4 mg/5 ml

**Folleto de información al Profesional**

**Versión 4.0**

**AVISO**

La Información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a características importantes del medicamento, como puede ser la Información básica sobre la seguridad según la directriz E2C del ICH.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 27 de junio de 2022

N.º de referencia (SLC): No corresponde

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis

Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer  
sin el consentimiento de Novartis

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### ZOMETA SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/5 ml (ÁCIDO ZOLEDRÓNICO)

#### 1 Marca comercial

ZOMETA® solución inyectable 4 mg/5 ml

#### 2 Descripción y composición

##### Formas farmacéuticas

Concentrado para solución de infusión.

La solución es estéril, límpida e incolora.

##### Sustancia activa

Ácido zoledrónico (anhidro).

**Concentrado para solución de infusión:** Un vial de 5 ml de concentrado contiene 4 mg de ácido zoledrónico (anhidro), que corresponden a 4,264 mg de ácido zoledrónico monohidratado.

##### Excipientes

Manitol, citrato de sodio, agua para inyectables.

#### 3 Indicaciones

##### Adultos

- Tratamiento de la hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM)
- Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente (CMI) con positividad de receptores hormonales en mujeres premenopáusicas, asociado a una hormonoterapia.
- Prevención de complicaciones óseas (fracturas patológicas, compresión medular, irradiación o cirugía ósea o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso.
- Prevención de fracturas y pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente (CMI) tratadas con inhibidores de la aromatasa (IA).

#### 4 Posología y administración

**El concentrado de 4 mg/5 ml de Zometa® para solución de infusión** debe diluirse con 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v antes de la infusión (véase el apartado 14 Información farmacéutica - Instrucciones de uso y manipulación). La solución final de Zometa para infusión debe administrarse como infusión intravenosa durante por lo menos 15 minutos.

## **Posología**

### **Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente (CMI) con positividad de receptores hormonales en mujeres premenopáusicas, asociado a una hormonoterapia.**

La dosis recomendada de Zometa es una infusión de 4 mg administrada cada 6 meses.

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

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

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

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

### **Prevención de fracturas y pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente (CMI) tratadas con inhibidores de la aromatasas (IA)**

La dosis recomendada de Zometa es una infusión de 4 mg administrada cada 6 meses.

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

### **Tratamiento de la hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM)**

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

## **Poblaciones especiales**

### **Tratamiento de pacientes con disfunción renal**

#### **Pacientes con hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM)**

En los pacientes adultos con hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM) que, además, padecen una disfunción renal severa, el tratamiento con Zometa solo se tomará en consideración después de sopesar los riesgos y los beneficios de su administración. No se han incluido pacientes con creatinina sérica  $>400 \mu\text{mol/l}$  o  $>4,5 \text{ mg/dl}$  en los estudios clínicos. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con HEM y creatinina sérica  $<400 \mu\text{mol/l}$  o  $<4,5 \text{ mg/dl}$  (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

#### **Otros pacientes adultos**

A la hora de iniciar un tratamiento con Zometa, se debe determinar la concentración sérica de creatinina y su depuración (CLcr). La CLcr se calcula a partir de la concentración sérica de

creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault. No se recomienda la administración de Zometa a pacientes que, antes de iniciar el tratamiento, padezcan una disfunción renal severa, definida en esta población por una CLcr <30 ml/min. No se admitieron pacientes con cifras de creatinina sérica  $\geq 265$   $\mu\text{mol/l}$  o  $\geq 3,0$  mg/dl en los ensayos clínicos con Zometa.

En todos los pacientes, salvo los pacientes con HEM que presentan una disfunción renal leve o moderada antes del inicio del tratamiento, definida en esta población por una CLcr de 30 a 60 ml/min, se recomiendan las siguientes dosis de Zometa (véase asimismo el apartado 6 Advertencias y precauciones):

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

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

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

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

En los estudios clínicos, el tratamiento con Zometa solo se reanudó cuando la concentración de creatinina volvió a situarse dentro del 10% del valor inicial (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones). Zometa debe volver a administrarse en la misma dosis que se administraba antes de la interrupción del tratamiento.

### Modo de administración

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

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

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

### Preparación de dosis reducidas de Zometa

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

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

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

Para más información sobre la dilución de Zometa (véase el apartado 14 Información farmacéutica - Instrucciones de uso y manipulación). La cantidad extraída de concentrado debe diluirse en 100 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v. La dosis debe administrarse como una infusión intravenosa única durante por lo menos 15 minutos.

## 5 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ácido zoledrónico, a otros bisfosfonatos o a cualquiera de los excipientes de la formulación de Zometa.
- Embarazo y lactancia (véase el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear).

## 6 Advertencias y precauciones

### Generales

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

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

Después de iniciar el tratamiento con Zometa deben vigilarse atentamente la creatinina sérica y los parámetros metabólicos convencionales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio corregidas en función de la albúmina (véase el apartado 3 Indicaciones) y las concentraciones séricas de fosfato y de magnesio. En caso de hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia puede que sea necesario administrar suplementos durante un periodo breve. Los pacientes con hipercalcemia no tratada presentan generalmente un cierto grado de disfunción renal, por lo que puede ser necesario vigilar estrechamente la función renal.

Zometa contiene el mismo principio activo que Aclasta® (ácido zoledrónico). Los pacientes tratados con Zometa no deben recibir Aclasta al mismo tiempo. Zometa tampoco debe administrarse con otros bisfosfonatos, pues no se conocen los efectos de la administración conjunta de tales fármacos. No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia del ácido zoledrónico en pacientes adultos con OI severa.

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

**Es necesario informar a los pacientes de los síntomas de la hipocalcemia. Los médicos deben considerar la supervisión clínica de los pacientes vulnerables.**

## **Disfunción renal**

Los pacientes adultos con HEM y signos de disfunción renal deben ser objeto de una evaluación adecuada para determinar si los posibles beneficios del tratamiento con Zometa justifican los riesgos (véase el apartado 4 Posología y administración).

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

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

Antes de cada administración de Zometa, debe determinarse la concentración sérica de creatinina. En caso de disfunción renal leve o moderada al comienzo del tratamiento con Zometa, se recomienda el empleo de dosis más bajas en todos los pacientes adultos, salvo si padecen HEM. En los pacientes que presenten signos de deterioro de la función renal durante el tratamiento no se reanudará la administración de Zometa hasta que las concentraciones de creatinina regresen a un valor que no difiera de la inicial en más de un 10% (véase el apartado 4 Posología y administración).

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

No se ha demostrado la seguridad de Zometa en pacientes pediátricos con disfunción renal.

## **Disfunción hepática**

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

## **Osteonecrosis**

### **Osteonecrosis de la mandíbula**

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

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

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

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

### **Osteonecrosis en otras localizaciones anatómicas**

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

### **Fracturas atípicas del fémur**

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

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

### **Osteonecrosis del canal auditivo externo:**

Se han notificado casos de osteonecrosis del canal auditivo externo con el uso de bifosfonatos, principalmente asociados con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del canal auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del canal auditivo externo en pacientes que reciben bifosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

### **Dolor osteomuscular**

Se han señalado casos de dolor óseo, articular o muscular intenso, a veces incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos, como Zometa, después de la comercialización de tales medicamentos (véase el apartado 7 Reacciones adversas). El tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas oscilaba entre un día y varios meses después del inicio del tratamiento. En la mayoría de los pacientes los síntomas se aliviaron tras la retirada del tratamiento. Algunos experimentaron una recidiva de los síntomas cuando volvieron a recibir el mismo u otro bisfosfonato.

### **Hipocalcemia**

Se han registrado casos de hipocalcemia en pacientes tratados con Zometa. También se han descrito arritmias cardíacas y eventos adversos de tipo neurológico (convulsiones, tetania e insensibilidad) secundarios a una hipocalcemia severa. En ciertos casos, la hipocalcemia puede llegar a ser mortal. Se aconseja cautela cuando Zometa se administre con otros hipocalcemiantes, pues estos pueden ejercer un efecto sinérgico y producir una hipocalcemia severa (véase el apartado 8 Interacciones). Es necesario determinar el calcio sérico y corregir la hipocalcemia antes de comenzar el tratamiento con Zometa. Los pacientes deben recibir suplementos suficientes de calcio y vitamina D.

## **7 Reacciones adversas**

### **Resumen del perfil toxicológico**

Las reacciones adversas más graves en los pacientes tratados con Zometa en las indicaciones aprobadas son: reacciones anafilácticas, eventos adversos oculares, osteonecrosis de la mandíbula, fracturas femorales atípicas, fibrilación auricular, disfunción renal, reacciones de fase aguda e hipocalcemia. Las frecuencias de tales reacciones se indican en la Tabla 7-1 o en la categoría «desconocida» en el apartado de reacciones adversas procedentes de «notificaciones espontáneas y casos publicados».

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

Osteonecrosis de la mandíbula (efecto de clase del grupo de los bifosfonatos), frecuencia rara.

Se han descrito casos de osteonecrosis de la mandíbula predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como Zometa. Muchos de

estos pacientes también recibían tratamiento con quimioterapia y corticosteroides y 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.

Osteonecrosis de la mandíbula (efecto de clase del grupo de los bifosfonatos), frecuencia muy rara.

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

En las mujeres premenopáusicas con CMI y positividad de receptores hormonales que reciben hormonoterapia y en las mujeres posmenopáusicas con CMI tratadas con un inhibidor de la aromatasas adyuvante, el efecto aditivo del tratamiento concomitante puede aumentar la frecuencia de dolor osteomuscular.

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

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

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

Se han observado casos poco frecuentes de exantema o prurito.

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

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

**Tras la administración de ácido zoledrónico se han observado reacciones locales en el sitio de la infusión, tales como eritema, hinchazón o dolor.**

**Disfunción renal: Se ha observado la aparición de disfunción renal tras la administración de ácido zoledrónico, sobretodo en los pacientes con insuficiencia renal previa factores adicionales de riesgo (por ejemplo, pacientes oncológicos con quimioterapia, medicación nefrotóxica concomitante, deshidratación intensa).**

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 7-1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente (>1/10); frecuente (>1/100, <1/10); infrecuente (>1/1000, <1/100); rara (>1/10 000, <1/1000); muy rara (<1/10 000).

**Tabla 7-1 Reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos**

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes:	Anemia
Infrecuentes:	Trombocitopenia, leucopenia
Raros:	Pancitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Infrecuentes:	Reacción de hipersensibilidad
Raros:	Angioedema
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	Cefalea, parestesia
Infrecuentes:	Mareo, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblor
Muy raros:	Convulsión, hipoestesia y tetania (secundarios a hipocalcemia)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes:	Trastorno del sueño
Infrecuentes:	Ansiedad
Raros:	Estado confusional
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes:	Conjuntivitis
Infrecuentes:	Visión borrosa
Raros:	Uveítis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, apetito disminuido, estreñimiento
Infrecuentes:	Diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, boca seca
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Infrecuentes:	Disnea, tos
Raros:	Enfermedad pulmonar intersticial
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Hiperhidrosis
Infrecuentes:	Prurito, erupción (incluida erupción eritematosa y macular)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes:	Dolor óseo*, mialgia*, artralgia*, dolor corporal general, rigidez articular
Infrecuentes:	Osteonecrosis de la mandíbula, espasmos musculares*
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Raros:	Bradicardia, arritmia cardíaca (secundaria a hipocalcemia)
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes:	Hipertensión
Infrecuentes:	Hipotensión
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes:	Disfunción renal
Infrecuentes:	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria
Raros:	Síndrome de Fanconi adquirido
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes:	Reacción de fase aguda, pirexia, enfermedad de tipo gripal (incluidos fatiga, escalofríos, malestar general y rubefacción), edema periférico, astenia.
Infrecuentes:	Reacciones en la zona de inyección (incluidos dolor, irritación, hinchazón, induración, enrojecimiento), dolor torácico, peso aumentado

Raros: Artritis e hinchazón articular como un síntoma de reacción de fase aguda.

**Exploraciones complementarias**

Muy frecuentes: Hipofosfatemia  
 Frecuentes: Creatinina en sangre y urea en sangre elevadas, hipocalcemia  
 Infrecuentes: Hipomagnesemia, hipopotasemia  
 Raros: Hiperpotasemia, hipernatremia

*\* Puede observarse con mayor frecuencia en mujeres premenopáusicas con CMI y positividad de receptores hormonales que reciben hormonoterapia con un agonista de la GnRH y en las mujeres posmenopáusicas con CMI que reciben simultáneamente un inhibidor de la aromatasa.*

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

Las reacciones adversas que se indican a continuación provienen de notificaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica desde la comercialización de Zometa. Como dichas reacciones las comunica espontáneamente una población de tamaño incierto y están sujetas a factores de confusión, no es posible estimar con certeza su frecuencia (por eso se considera desconocida). Las reacciones adversas se han enumerado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y, dentro de cada clase, se presentan por orden de gravedad decreciente.

**Tabla 7-2 Reacciones adversas a partir de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)**

<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>
Reacción anafiláctica / shock
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>
Somnolencia
<b>Trastornos oculares</b>
Epiescleritis, escleritis e inflamación orbitaria
<b>Trastornos cardíacos</b>
Fibrilación auricular
<b>Trastornos vasculares</b>
Hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio, principalmente en pacientes con factores de riesgo subyacentes
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>
Broncoespasmo
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>
Urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>
Dolor óseo, articular o muscular intenso y ocasionalmente incapacitante, fracturas subtrocantéricas atípicas y diafisarias del fémur (reacción adversa de la clase de los bisfosfonatos, como Zometa).

## Descripción de reacciones adversas específicas

### Disfunción renal

Zometa se ha asociado a notificaciones de disfunción renal. En un análisis conjunto de los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos que se realizaron para el registro de Zometa como tratamiento preventivo de las complicaciones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso, la frecuencia de eventos adversos relacionados con disfunción renal presuntamente relacionados con Zometa (reacciones adversas) fue la siguiente: mieloma múltiple (3,2%), cáncer de próstata (3,1%), cáncer de mama (4,3%), tumores del pulmón y otros tumores sólidos (3,2%). Los factores que pueden acrecentar el deterioro de la función renal son la deshidratación, la disfunción renal preexistente, los ciclos múltiples de Zometa u otros bisfosfonatos, así como el consumo de medicamentos nefrotóxicos o la administración de infusiones más rápidas de lo que actualmente se recomienda. Se han descrito casos de deterioro de la función renal y de progresión a insuficiencia renal y diálisis tras la administración de la dosis inicial o de una sola dosis de Zometa (véanse los apartados 6 Advertencias y precauciones y 8 Interacciones).

Entre las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama incipiente, un 1,1% de las pacientes del grupo tratado con Zometa y un 0,8% de las pacientes del grupo de comparación (no tratado con Zometa) presentó un deterioro de la función renal (según el análisis de la creatinina sérica, tal como se define en el apartado 4 Posología y administración). Entre las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente, un 2,4% de las pacientes del grupo tratado con Zometa y un 2,0% de las pacientes del grupo de comparación (no tratado con Zometa) presentó un deterioro de la función renal.

### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis (principalmente de la mandíbula, pero también en otras localizaciones anatómicas, por ejemplo la cadera, el fémur y el conducto auditivo externo) sobre todo en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, como Zometa. Muchos pacientes con osteonecrosis de la mandíbula presentaban signos de infección local, incluso osteomielitis, y la mayoría de las notificaciones se refieren a pacientes con cáncer que habían sido objeto de extracciones dentales o de otras intervenciones quirúrgicas dentales. La osteonecrosis mandibular comporta múltiples factores de riesgo bien documentados, entre ellos, el diagnóstico de cáncer, los tratamientos simultáneos (p. ej., quimioterapia, medicamentos antiangiogénicos, radioterapia, corticoesteroides) y cuadros comórbidos (p. ej., anemia, coagulopatías, infección, enfermedad bucal preexistente). Aunque no se ha confirmado la causalidad, conviene evitar las intervenciones quirúrgicas odontológicas, pues la recuperación puede ser lenta (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones). Los datos sugieren una mayor frecuencia de osteonecrosis de la mandíbula en ciertos tipos tumorales (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple).

### Reacción de fase aguda

Esta reacción adversa consiste en una constelación de síntomas que incluye fiebre (pirexia), cansancio, dolor óseo, escalofríos, síndrome pseudogripal y artritis con la consiguiente hinchazón articular. Sobreviene en los 3 días siguientes a la infusión de Zometa y para referirse

a ella también se usan expresiones como «síntomas pseudogripales» o «síntomas posteriores a la administración»; estos síntomas suelen resolverse en unos pocos días.

### **Fibrilación auricular**

En un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento y de 3 años de duración en el que se evaluó la eficacia y la seguridad del ácido zoledrónico (5 mg) administrado una vez al año en comparación con el placebo en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica (OPM), la incidencia global de fibrilación auricular fue del 2,5% (96 de 3862) y del 1,9% (75 de 3852) en los pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico o el placebo, respectivamente. El porcentaje de eventos adversos graves de fibrilación auricular fue del 1,3% (51 de 3862) y del 0,6% (22 de 3852) en los pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico o el placebo, respectivamente. El desequilibrio apreciado en este ensayo no se ha observado en otros ensayos con ácido zoledrónico, como los que se efectuaron con Zometa (ácido zoledrónico) administrado en dosis de 4 mg cada 3 o 4 semanas a enfermos de cáncer. Se desconoce el mecanismo subyacente de la mayor incidencia de fibrilación auricular observada solamente en este ensayo clínico.

### **Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente (CMI) con positividad de receptores hormonales en mujeres premenopáusicas asociado a una hormonoterapia y en mujeres posmenopáusicas tratadas con un inhibidor de la aromatasas**

El perfil toxicológico de Zometa se estudió en un ensayo comparativo con tratamiento inactivo (ABCSG-12) y en tres ensayos comparativos con tratamiento activo (estudios AIBL) realizados en 1954 mujeres pre y posmenopáusicas, respectivamente, que recibieron 4 mg de Zometa administrado como una infusión de al menos 15 minutos de duración cada 6 meses. La duración mediana de la exposición para el análisis toxicológico de Zometa (4 mg) fue de 36 meses en las mujeres premenopáusicas y de 42 meses en las posmenopáusicas (considerando los tres estudios en conjunto). Las mujeres premenopáusicas también recibieron goserelina (3,6 mg s.c.) cada 28 días junto con tamoxifeno (20 mg/día v.o.) o anastrozol (1 mg/día v.o.), y las mujeres posmenopáusicas recibieron letrozol (2,5 mg/día v.o.) (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

Los tipos de reacciones adversas observadas en esta población por lo general concordaban con los observados anteriormente en pacientes con cáncer avanzado que afecta al hueso y se incluyen en la [Tabla 7-1](#). En una politerapia, la evaluación de la frecuencia de reacciones adversas puede estar sesgada por el efecto aditivo de los diversos medicamentos.

En los tres ensayos realizados en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente se observó osteonecrosis mandibular como evento adverso del tratamiento con Zometa, con una incidencia global del 0,5%. No se ha confirmado la relación causal entre este evento adverso y Zometa.

## **8 Interacciones**

### **Interacciones previstas que se deben tomar en consideración**

Se aconseja proceder con cautela cuando se administren bisfosfonatos, como Zometa, junto con aminoglucósidos o calcitonina o diuréticos de asa, dado que estas sustancias pueden ejercer un

efecto aditivo y reducir la concentración sérica de calcio más tiempo del necesario (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Se recomienda cautela cuando Zometa se use con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

### **Interacciones observadas que se deben tomar en consideración**

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

### **Ausencia de interacciones**

En los estudios clínicos se ha administrado Zometa junto con antineoplásicos, diuréticos (salvo con diuréticos de asa, véase el apartado 8 Interacciones previstas que se deben tomar en consideración), antibióticos y analgésicos de uso frecuente sin que se hayan producido interacciones clínicamente evidentes.

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

## **9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear**

### **9.1 Embarazo**

#### **Resumen de los riesgos**

Zometa no debe utilizarse durante el embarazo (véase el apartado 5 Contraindicaciones).

Existe la posibilidad de daño fetal (p. ej., anomalías en el esqueleto o de otro tipo) si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con bisfosfonatos (véase el apartado 5 Contraindicaciones). No se ha determinado el impacto de variables tales como el tiempo transcurrido entre la culminación del tratamiento con bisfosfonatos y la concepción, el bisfosfonato utilizado en cada caso y la vía de administración sobre el mencionado riesgo. Los estudios en ratas han revelado efectos tóxicos sobre la función reproductora. Se desconoce el riesgo para el ser humano.

#### **Datos**

##### **Datos en humanos**

No se han hecho estudios comparativos adecuados de Zometa en gestantes.

## Datos en animales

Se realizaron estudios de teratogenia en dos especies, ambos supusieron la administración subcutánea de ácido zoledrónico. En ratas, se observó teratogenia en dosis  $\geq 0,2$  mg/kg/día (2,4 veces mayor que la exposición máxima prevista para el ser humano basada en la comparación de la AUC) y se manifestó por malformaciones externas, viscerales y óseas. Se apreció distocia con la menor dosis probada en ratas (0,01 mg/kg/día).

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

## 9.2 Lactancia

### Resumen de los riesgos

No se sabe si el ácido zoledrónico pasa a la leche materna. Las madres que amamantan no deben utilizar Zometa (véase el apartado 5 Contraindicaciones).

## 9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Se debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas del posible riesgo para el feto y de la necesidad de evitar el embarazo durante el tratamiento con Zometa.

## Infecundidad

La fecundidad disminuyó en las ratas que recibieron dosis de 0,01 mg/kg/día de ácido zoledrónico por vía subcutánea. No se dispone de datos en seres humanos.

## 10 Sobredosis

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

## 11 Farmacología clínica

### Grupo farmacoterapéutico, ATC

Código ATC: M05BA08

Grupo Terapéutico: Bifosfonatos. Fármacos que afectan la estructura y mineralización del hueso.

## Farmacodinámica

### Mecanismo de acción

**Tratamiento adyuvante en el cáncer de mama incipiente:** Los datos preclínicos indican que el ácido zoledrónico ejerce efectos antineoplásicos no solo en el hueso sino también en otros lugares del organismo, sin la participación directa de una inhibición de los osteoclastos. Los datos disponibles indican que los efectos antineoplásicos del ácido zoledrónico se deben principalmente a la inhibición de una enzima clave (farnesil-pirofosfato-sintasa) de la vía del mevalonato en diversos tipos celulares. Los efectos antineoplásicos comprenden la inducción de la apoptosis de las células tumorales, la menor proliferación de las células tumorales, efectos sinérgicos con la hormonoterapia o la quimioterapia; la disminución de la adherencia, la invasión y la migración de las células tumorales; la alteración de la función de los macrófagos, la inhibición de la angiogénesis y la activación del sistema inmunitario a través de un aumento de la proliferación de los linfocitos T  $\gamma\delta$  humanos y de la secreción de citocinas. Por medio de estos mecanismos y de la inhibición de la resorción ósea, el ácido zoledrónico altera el microambiente del hueso y la médula ósea, lo que puede prevenir el desarrollo de micrometástasis e impedir que estas sobrevivan en el hueso y los tejidos blandos. Los datos clínicos obtenidos en estudios traslacionales indican que el ácido zoledrónico actúa en las células tumorales diseminadas en la médula ósea de las mujeres con cáncer de mama y reduce su número. Además, otros estudios traslacionales aportan pruebas de que existe una inhibición de la angiogénesis y una activación de los linfocitos T  $\gamma\delta$  del sistema inmunitario.

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

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

Además de ser un inhibidor muy potente de la resorción ósea, el ácido zoledrónico posee diversas propiedades antineoplásicas que pueden contribuir a su eficacia global en el tratamiento de la osteopatía metastásica. Los estudios preclínicos han demostrado las siguientes propiedades:

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

## Farmacocinética

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

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

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

## Distribución

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

## Biotransformación y metabolismo

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

## Eliminación

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

## Linealidad o no linealidad

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

## Poblaciones especiales

### Disfunción hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con disfunción hepática. El ácido zoledrónico no inhibe las enzimas del citocromo P450 humano *in vitro*, no

sufre biotransformación y, en los estudios con animales, <3% de la dosis administrada se recuperó en las heces, lo cual sugiere que el hígado no desempeña una función importante en la farmacocinética del ácido zoledrónico .

### **Disfunción renal**

La depuración renal del ácido zoledrónico es directamente proporcional a la depuración de la creatinina y representa el  $75 \pm 33\%$  de la depuración de esta última, cuyo valor en los 64 pacientes con cáncer estudiados fue de  $84 \pm 29$  ml/min (media de valores entre 22 y 143 ml/min). El análisis poblacional permitió predecir que, si la depuración de creatinina del paciente fuera de 50 ml/min (disfunción moderada), la de ácido zoledrónico sería el 72% de la de un paciente con depuración de creatinina de 84 ml/min. Se dispone de pocos datos farmacocinéticos en pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina <30 ml/min). No se recomienda el uso de Zometa en pacientes con disfunción renal severa (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

### **Efectos del sexo biológico, la edad y la raza**

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

## **12 Estudios clínicos**

### **Resultados de los ensayos clínicos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente (CMI) con positividad de receptores hormonales en mujeres premenopáusicas, asociado a una hormonoterapia**

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo y sin enmascaramiento (ABCSG-12) en 1803 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama incipiente y positividad de receptores hormonales a fin de evaluar la eficacia de la adición de Zometa (ácido zoledrónico, 4 mg i.v. cada 6 meses) a la hormonoterapia adyuvante para prevenir las recidivas de la enfermedad. Las pacientes fueron distribuidas aleatoriamente en grupos para recibir goserelina (3,6 mg s.c. cada 4 semanas) combinada ya sea con el tamoxifeno (20 mg/día v.o.) o con el anastrozol (1 mg/día v.o.), con o sin una infusión intravenosa de 4 mg de Zometa administrada cada 6 meses durante 3 años o hasta observar una recidiva de la enfermedad.

La supervivencia sin enfermedad (SSE) –que es el criterio principal de valoración– fue definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la (primera) manifestación de una recidiva local, regional o a distancia, de un segundo carcinoma primario o de la muerte por cualquier causa. El calendario de evaluaciones especificado en el protocolo fue idéntico para todas las pacientes de todos los grupos de tratamiento. Los eventos relacionados con la SSE se confirmaron radiológica o histológicamente.

Las características demográficas y otras características iniciales estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento en la población de análisis «por intención de tratar» (IDT) (Tabla 12-1). Las pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante no fueron admitidas en el estudio, pero se admitió a las pacientes tratadas con quimioterapia prequirúrgica (neoadyuvante) o radioterapia

adyuvante. Aproximadamente el 30% de las pacientes presentaban linfadenopatías confirmadas. El tratamiento tuvo una duración mediana de 36 meses.

**Tabla 12-1: Características demográficas y características iniciales de la enfermedad en la población IDT (mujeres premenopáusicas con CMI que recibían hormonoterapia adyuvante)**

	Zometa (N = 900) n (%)	Tratamiento comparativo (N = 903) n (%)
Edad (mediana, en años)	44,5	45,0
Grupo de edad		
≤40	199 (22,1)	213 (23,6)
>40	701 (77,9)	689 (76,3)
Estado ganglionar		
Negativo	602 (66,9)	609 (67,4)
Positivo	275 (30,6)	275 (30,5)
Desconocido	23 (2,6)	19 (2,1)
Estadio T del tumor (pT)		
= T1	682 (75,8)	693 (76,7)
≥T2	195 (21,7)	191 (21,2)
Quimioterapia neoadyuvante previa	49 (5,4)	48 (5,3)

En un seguimiento de 53 meses (duración mediana), Zometa (4 mg) redujo significativamente el riesgo relativo de eventos relacionados con la SSE en un 34% en comparación con la hormonoterapia adyuvante sola. Los resultados del análisis principal de la eficacia se presentan en la Tabla 12-2. El gráfico de Kaplan-Meier de la SSE en la población IDT se muestra en la Figura 12-1. El efecto de Zometa sobre la SSE se observó sistemáticamente tanto en las pacientes que recibieron anastrozol como en las tratadas con tamoxifeno. A los 5 años, se observó una mejoría absoluta en la tasa de SSE, según la estimación de Kaplan-Meier, del 3,8% con Zometa (en comparación con el tratamiento de referencia) en la población IDT. El tipo y la localización anatómica de los eventos relacionados con la SSE y las muertes se resumen en la Tabla 12-3.

**Tabla 12-2: Resultados de eficacia en la SSE (mujeres premenopáusicas con cáncer de mama incipiente que recibían hormonoterapia adyuvante), población IDT**

		Modelo de Cox <sup>1</sup>			Valor de p en la prueba del orden logarítmico <sup>4</sup>	
		Cociente de riesgos instantáneos <sup>2</sup>	IC del 95%	Valor de p <sup>3</sup>		
Todas las pacientes <sup>5</sup>		Número de eventos/ tiempos de censura estadística				
Zometa	N = 900	65/835	0,66	(0,48; 0,90)	0,009	0,008

Todas las pacientes <sup>5</sup>		Número de eventos/ tiempos de censura estadística	Modelo de Cox <sup>1</sup>			Valor de p en la prueba del orden logarítmico <sup>4</sup>
			Cociente de riesgos instantáneos <sup>2</sup>	IC del 95%	Valor de p <sup>3</sup>	
Tratamiento comparativo	N = 903	97/806				

<sup>1</sup> El modelo de Cox se estratificó según la hormonoterapia e incluye el tratamiento con ácido zoledrónico [0: tratamiento de comparación frente a 1: ácido zoledrónico].

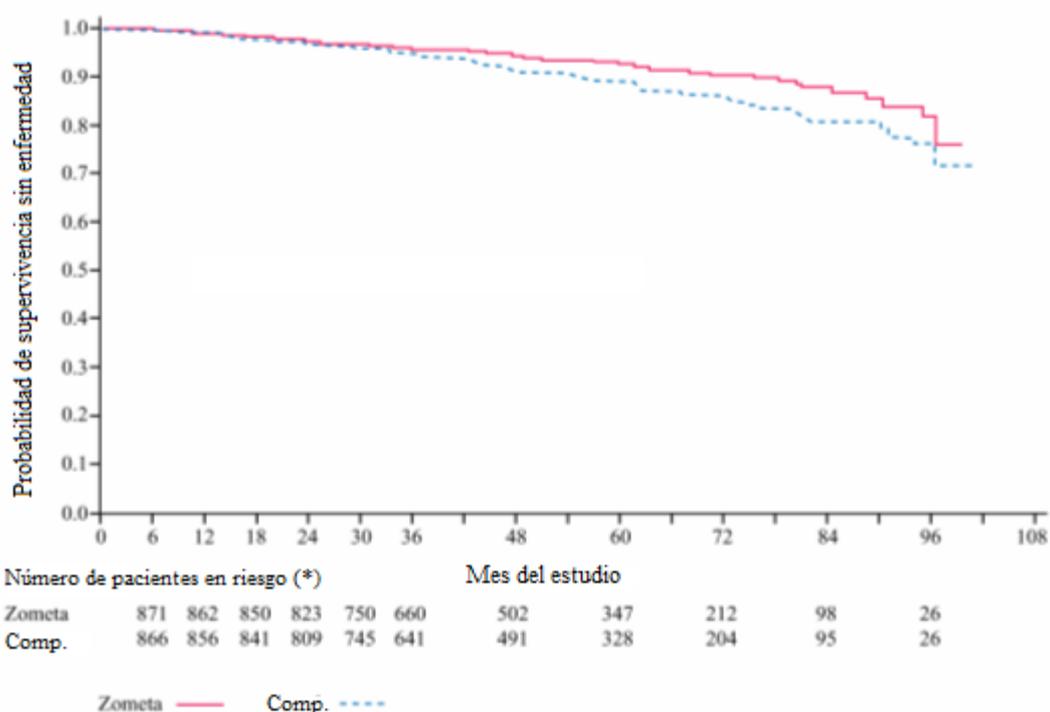
<sup>2</sup> Cociente de riesgos instantáneos de Zometa con respecto al tratamiento de comparación.

<sup>3</sup> Basado en una prueba de Wald a partir del modelo de Cox.

<sup>4</sup> Valor de p basado en la prueba del orden logarítmico estratificada.

<sup>5</sup> Todas las pacientes recibieron goserelina.

**Figura 12-1: SSE por grupo de tratamiento (ácido zoledrónico frente al tratamiento de comparación) en mujeres premenopáusicas con CMI que recibían hormonoterapia**



**Tabla 12-3: Eventos relacionados con la SSE y muertes en mujeres premenopáusicas con CMI que recibían hormonoterapia**

	Zometa N = 900 n (%)	Tratamiento comparativo* N = 903 n (%)
Todos los eventos	65 (7,2%)	97 (10,7%)
Recidivas locorregionales	13 (1,4%)	26 (2,9%)

	<b>Zometa</b> <b>N = 900</b> <b>n (%)</b>	<b>Tratamiento comparativo*</b> <b>N = 903</b> <b>n (%)</b>
Metástasis distantes	38 (4,2%)	48 (5,3%)
Segundos carcinomas primarios	14 (1,6%)	22 (2,4%)
Muertes sin recidiva ni segundo carcinoma primario	0	1 (0,1%)
Total de muertes	21 (2,3%)	34 (3,8%)

\* Las pacientes de los grupos de comparación recibieron tamoxifeno o anastrozol sin Zometa. Todas las pacientes recibieron goserelina.

Los criterios secundarios de valoración de este estudio fueron la supervivencia sin recidivas (SSR) y la supervivencia general (SG). Con respecto al grupo de comparación de la población IDT, el grupo de Zometa mostró una mejoría estadísticamente significativa de la SSR (cociente de riesgos instantáneos [CRI]: 0,66; IC del 95%: 0,49; 0,91;  $p$  logarítmico-ordinal = 0,01) y una tendencia numérica hacia una mejor SG (CRI: 0,65; IC del 95%: 0,37; 1,12;  $p$  logarítmico-ordinal = 0,11).

El ensayo incluyó asimismo un subestudio óseo prospectivo ( $n = 415$ ) cuyo criterio de valoración principal fue la variación de la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar entre el inicio y el 12.º mes. En este subestudio se determinó también la DMO en la columna lumbar (a los 36 y los 60 meses) y en el trocánter femoral (a los 12, 36 y 60 meses). Todas las determinaciones de la DMO se llevaron a cabo mediante radioabsorciometría de doble energía (DEXA). El tratamiento con el medicamento de estudio se administró durante los primeros 36 meses.

En las pacientes tratadas con Zometa, se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de comparación en la variación porcentual media de la DMO en la columna lumbar desde el inicio (L1-L4) (1,2%, 0,7% y 5,0% frente a -6,3%, -10,0% y -3,1% a los 12, 36 y 60 meses, respectivamente;  $p < 0,001$  aplicando el análisis de la  $t$  de Student para dos muestras en cada tiempo de valoración). En las pacientes tratadas con Zometa también se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de comparación en la variación porcentual media de la DMO en el trocánter femoral desde el inicio (1,0%, 1,4% y 3,1% frente a -4,2%, -7,0% y -2,7% a los 12, 36 y 60 meses, respectivamente;  $p < 0,001$  aplicando el análisis de la  $t$  de Student para dos muestras en cada tiempo de valoración). Los resultados de los análisis de la DMO coincidían asimismo con los de otros tres estudios de tratamiento adyuvante con Zometa en mujeres posmenopáusicas ( $n = 2194$  pacientes) con cáncer de mama incipiente.

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

Se comparó Zometa con el placebo en la indicación de prevención de las complicaciones óseas (CO) en pacientes adultos con cáncer de próstata: 214 hombres recibieron 4 mg de Zometa, y 208, el placebo. Tras los primeros 15 meses de tratamiento, 186 pacientes siguieron en tratamiento unos 9 meses más, con lo que la duración total del tratamiento con doble

enmascaramiento fue de 24 meses. La dosis de 4 mg de Zometa fue significativamente superior al placebo en cuanto a la proporción de pacientes que sufrieron al menos una complicación ósea (un 38% con 4 mg de Zometa, frente a un 49% con el placebo,  $p = 0,028$ ), la mediana de tiempo transcurrido hasta que se produjo la primera complicación ósea (488 días con 4 mg de Zometa frente a 321 días con el placebo,  $p = 0,009$ ) y la incidencia anual de complicaciones óseas por paciente (tasa de morbilidad ósea de 0,77 con 4 mg de Zometa frente a 1,47 con el placebo,  $p = 0,005$ ). El análisis de complicaciones múltiples mostró una reducción del riesgo de complicaciones óseas del 36% en el grupo de Zometa, en comparación con el placebo ( $p = 0,002$ ). El dolor se determinó al inicio del estudio y periódicamente a lo largo del mismo. Los pacientes tratados con Zometa refirieron un menor aumento del dolor que los tratados con el placebo, y las diferencias fueron significativas a los 3, 9, 21 y 24 meses. En el grupo de Zometa hubo un menor número de pacientes con fracturas patológicas. Los efectos del tratamiento fueron menos pronunciados en los pacientes con lesiones blásticas. Los resultados de eficacia figuran en la Tabla 12-4.

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

**Tabla 12-4: Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de próstata que recibían hormonoterapia)**

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

\* Incluye las fracturas vertebrales y no vertebrales.

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

NA = No se alcanzó.

NP = No procede.

**Tabla 12-5: Resultados de eficacia (tumores sólidos distintos del cáncer de mama o de próstata)**

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

\* Incluye las fracturas vertebrales y no vertebrales.

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

NA = No se alcanzó.

NP = No procede.

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

**Tabla 12-6: Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de mama y pacientes con mieloma múltiple)**

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

\* Incluye las fracturas vertebrales y no vertebrales.

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

NA = No se alcanzó.

NP = No procede.

En los ensayos clínicos realizados en adultos con metástasis óseas o lesiones osteolíticas, el perfil toxicológico global fue similar en todos los grupos de tratamiento (4 mg de ácido zoledrónico, 90 mg de pamidronato y placebo).

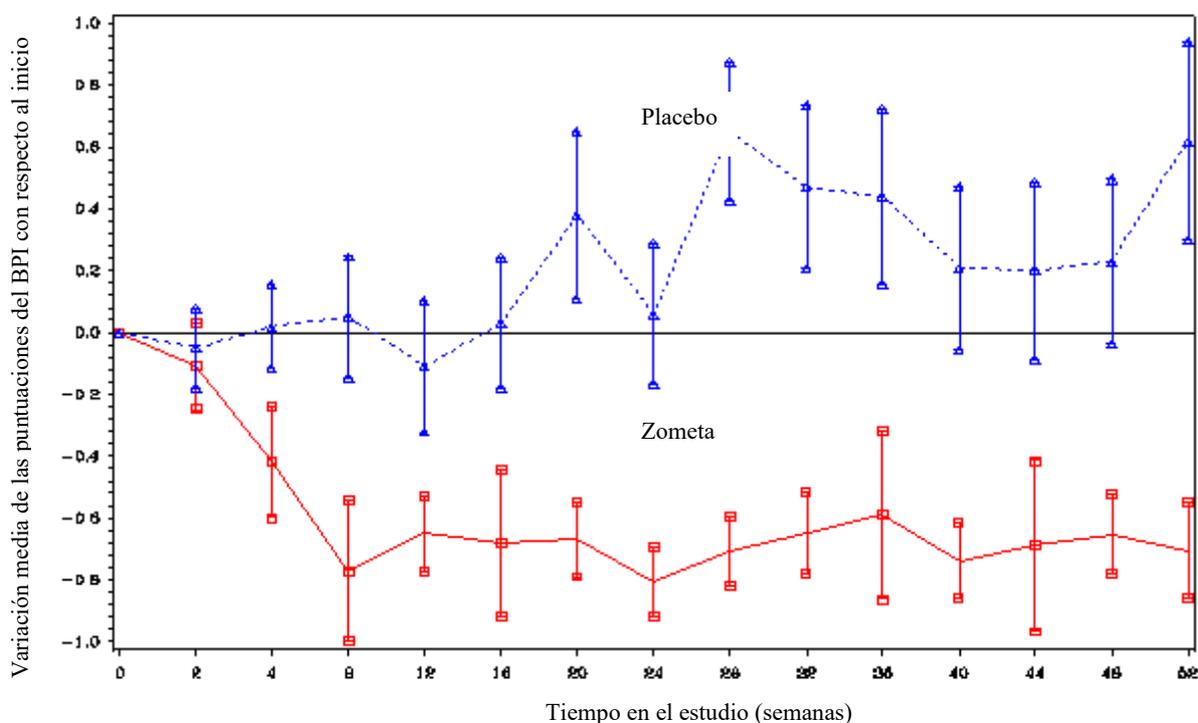
En un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo realizado en 228 pacientes adultas con metástasis óseas comprobadas derivadas de un cáncer de mama, se investigó el efecto de Zometa sobre el cociente de tasas (de incidencia) de complicaciones óseas, que se calculó dividiendo el número total de dichas complicaciones (excluida la hipercalcemia y ajustando los datos en función de las fracturas previas) por el periodo total de

riesgo. Las pacientes recibieron ya sea Zometa (4 mg) o bien el placebo cada 4 semanas durante un año y se las distribuyó de forma pareja entre el grupo de Zometa y el grupo del placebo.

El cociente de tasas de incidencia de complicaciones óseas al cabo de 1 año fue de 0,61, lo que indica que el tratamiento con Zometa redujo la tasa de complicaciones óseas en un 39% en comparación con el placebo ( $p = 0,027$ ). La proporción de pacientes que sufrieron al menos una complicación ósea (excluida la hipercalcemia) fue del 29,8% en el grupo de Zometa y del 49,6% en el tratado con placebo ( $p = 0,003$ ). La mediana de tiempo transcurrido hasta que se produjo la primera complicación ósea no se había alcanzado al final del estudio en el grupo tratado con Zometa y fue significativamente mayor que con el placebo ( $p = 0,007$ ). En un análisis de complicaciones múltiples, Zometa redujo el riesgo de complicaciones óseas en un 41% (razón de riesgos = 0,59;  $p = 0,019$ ) en comparación con el placebo.

En el grupo tratado con Zometa, las puntuaciones del Inventario Abreviado del Dolor (BPI) disminuyeron con respecto a los valores iniciales en todas las determinaciones efectuadas después de 4 semanas, mientras que en el grupo del placebo permanecieron inalteradas o aumentaron (Figura 12-2). Zometa frenó el deterioro de la puntuación del consumo de analgésicos más eficazmente que el placebo. Además, la puntuación obtenida al final del estudio en la escala de capacidad funcional del ECOG mejoró o no varió en el 71,8% de las pacientes tratadas con Zometa, frente al 63,1% de las que recibieron el placebo.

**Figura 12-2: Variación media de las puntuaciones del Inventario Abreviado del Dolor (BPI) con respecto al inicio, por grupos de tratamiento y semanas de participación en el estudio**



## Resultados de los ensayos clínicos en el tratamiento de la HEM

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

Para comparar los efectos de Zometa con los de 90 mg de pamidronato, se procedió a un análisis conjunto, planificado de antemano, de los resultados de dos estudios pivotaes (fundamentales) y multicéntricos efectuados en pacientes adultos con HEM. Los resultados revelaron que, en lo que se refiere a la proporción de pacientes con respuesta completa a los 7 y 10 días, el tratamiento con 4 u 8 mg de Zometa fue estadísticamente superior al tratamiento con 90 mg de pamidronato. Hubo una normalización más rápida del calcio sérico corregido al día 4 con 8 mg de Zometa y al día 7 con 4 y 8 mg de Zometa. Las tasas de respuesta se muestran en la Tabla 12-7.

**Tabla 12-7: Proporción de pacientes con respuesta completa en el conjunto de los estudios sobre HEM, por día**

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

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

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

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

## Resultados de los ensayos clínicos en la prevención de fracturas y pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente (CMI) tratadas con inhibidores de la aromatasa (IA)

La eficacia de Zometa (4 mg de ácido zoledrónico por vía intravenosa cada 6 meses) en la prevención de fracturas y pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas con CMI tratadas con IA (una población con una mayor incidencia de fracturas que las mujeres posmenopáusicas de edad comparable de la población general) se evaluó en dos estudios de diseño paralelo que incluyeron 600 y 1065 pacientes, respectivamente. En uno de ellos, la evaluación se llevó a cabo a los 24 meses (n = 391). En un análisis conjunto de la eficacia a los 12 meses, las pacientes que empezaron el tratamiento adyuvante con 2,5 mg al día de Femara (letrozol) fueron aleatorizadas para recibir un tratamiento con 4 mg de Zometa por vía intravenosa cada 6 meses,

ya sea inmediato (832 pacientes) o diferido (833 pacientes). Las pacientes del grupo de tratamiento inmediato empezaron Zometa al mismo tiempo que Femara, mientras que las del grupo de tratamiento diferido empezaron Zometa cuando la puntuación T de la densidad mineral ósea (DMO) era inferior a -2,0 desviaciones estándares en la columna lumbar o la cadera total, o cuando se producía una nueva fractura clínica no debida a un traumatismo.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue la DMO. En las mujeres posmenopáusicas, una baja masa ósea se asocia a un mayor riesgo de fractura. En el periodo de 24 meses, el tratamiento inmediato con Zometa produjo constantemente un aumento gradual de la DMO, mientras que con el tratamiento diferido se observó una disminución gradual de la misma. Desde los 6 meses en adelante, el tratamiento inmediato con Zometa (4 mg por vía i.v. cada 6 meses) produjo una mejora estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) con respecto al tratamiento diferido en la variación porcentual media de la DMO en la columna lumbar (L1-L4) y la cadera total frente al valor inicial. Los resultados de eficacia figuran en la Tabla 12-8. En un estudio del ácido zoledrónico (con dosis de 5 mg administrados por vía i.v. una vez al año) en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica se observó un aumento comparable de la DMO, que correspondió a una reducción del 70% del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales y a una reducción del 40% del riesgo relativo de fracturas de la cadera en un periodo de 3 años. El tratamiento con Zometa permitió una prevención significativa de la pérdida de DMO en las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente tratadas con IA, reduciendo en consecuencia el riesgo de fractura en esta población.

**Tabla 12-8: Variación porcentual media mínimo-cuadrática de la DMO en la columna lumbar y la cadera total al cabo de 12 y 24 meses de tratamiento con respecto al inicio**

Mes	Grupo de tratamiento inmediato <sup>#</sup> (N)	Grupo de tratamiento diferido <sup>##</sup> (N)	Diferencia media mínimo-cuadrática (IC del 95%)
Mes 12 Columna lumbar	+2,03 (715)	-3,11 (719)	5,2* (4,8; 5,6)
Mes 12 Cadera	+1,23 (713)	-2,20 (723)	3,5* (3,2; 3,8)
Mes 24 Columna lumbar	+3,06 (200)	-2,89 (191)	5,9* (5,0; 6,8)
Mes 24 Cadera	+1,47 (201)	-3,24 (190)	4,7* (4,1; 5,3)

<sup>#</sup> Tratamiento inmediato: todas las pacientes empezaron el tratamiento con Zometa (4 mg por vía i.v. cada 6 meses).

<sup>##</sup> Tratamiento diferido: las pacientes empezaron el tratamiento con Zometa (4 mg por vía i.v. cada 6 meses) cuando la puntuación T de la DMO posterior al inicio del tratamiento fue inferior a -2,0 DE o cuando se produjo una nueva fractura clínica no debida a un traumatismo.

\*  $p < 0,0001$

### Marcadores del recambio óseo

Se determinó la fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP) ( $n = 464$ ) y el N-telopéptido (NTX) sérico ( $n = 182$ ) en un subgrupo de pacientes a los 12 meses. El tratamiento con 4 mg de Zometa i.v. cada 6 meses redujo significativamente los marcadores del recambio óseo en las pacientes del grupo de tratamiento inmediato y mantuvo estos marcadores dentro del intervalo

normal de valores premenopáusicos durante todo el periodo de 12 meses, lo cual indicaba una supresión suficiente, pero no excesiva, del recambio óseo.

## 13 Datos sobre toxicidad preclínica

### Estudios de toxicidad

En los estudios con bolos parenterales, el ácido zoledrónico fue bien tolerado cuando se administró por vía subcutánea (ratas) o intravenosa (perros) en dosis diarias de hasta 0,02 mg/kg durante 4 semanas. La administración de 0,001 mg/kg/día por vía subcutánea a ratas y de 0,005 mg/kg/día por vía intravenosa cada 2-3 días a perros durante un máximo de 52 semanas también fue bien tolerada.

El hallazgo más frecuente en los estudios con dosis repetidas fue un aumento de la sustancia esponjosa primaria en las metafisis de los huesos largos de los animales en desarrollo con casi todas las dosis, que se explica por la acción antirresortiva del fármaco.

El riñón fue identificado como el principal órgano blanco de la toxicidad en los estudios de administración parenteral de ácido zoledrónico. En los estudios de infusión intravenosa, se observó toxicidad renal en las ratas que recibieron seis infusiones en dosis de hasta 0,6 mg/kg cada tres días, pero los perros toleraron bien cinco infusiones de 0,25 mg/kg administradas cada 2-3 semanas.

### Toxicidad para la función reproductora

Para obtener información sobre la toxicidad para la función reproductora, consulte el apartado 9 Embarazo, lactancia y mujeres y varones con capacidad de procrear.

### Mutagenia

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

### Carcinogenia

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

## 14 Información farmacéutica

### Incompatibilidades

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

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

El concentrado de Zometa no debe mezclarse ni entrar en contacto con soluciones de infusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de lactato de Ringer, y debe administrarse como solución intravenosa única mediante una guía de infusión separada de otros medicamentos.

### **Precauciones especiales de conservación**

Las formas farmacéuticas no abiertas no precisan ningunas precauciones especiales de conservación.

**Almacenar a no más de 30 °C.**

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

### **Instrucciones de uso y manipulación**

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

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

Tras la dilución en condiciones asépticas es preferible usar de inmediato el producto diluido. El tiempo de conservación y las condiciones de conservación previos al uso del producto son responsabilidad del profesional sanitario. No deben transcurrir más de 24 horas entre la dilución, la conservación a 2-8 °C y el final de la administración del producto. La solución, si se ha refrigerado, debe alcanzar la temperatura ambiente antes de su administración (véase también el apartado 4 Posología y administración).

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

### **Precauciones especiales de eliminación**

Zometa 4 mg/5 ml concentrado para solución de infusión se suministra en envases de 1, 4 o 10 viales. Vial: vial de plástico incoloro de 5 ml con tapón de goma y tapa desprendible.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las exigencias locales.

### **Fabricante**

Ver envase secundario

**Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza**

**Tracking Nr: N/A (27-Jun 2022)**