

ZOMETA IV 1FL 4MG 1F 5ML SOLV

principio attivo ACIDO ZOLEDRONICO MONOIDRATO

Altri farmaci con lo stesso principio attivo

gruppo terapeutico FARMACI CHE AGISCONO SU STRUTTURA OSSEA E MINERALIZZAZIONE

tipo prodotto FARMACO SOLO USO OSPEDALIERO

regime ssn NON CONCEDIBILE

classe H

tipo ricetta OSP2-USO OSP/EXTRAOSP DISP.REG

forma farmaceutica PREPARAZIONE INIETTABILE

contenitore SCATOLA

validità 36 MESI

inizio commercial. 11/02/2002

prezzo 393,24 Euro

atc M05BA08

prescrivibilità

glutine

classe doping

note doping

produttore NOVARTIS FARMA SpA

concessionario

nota cuf nota cuf non prevista

MONOGRAFIA

CATEGORIA

Bisfosfonato.

FARMACOTERAPEUTICA

INDICAZIONI

Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all'osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti affetti da tumoral maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso.

CONTROINDICAZIONI

Il farmaco e' controindicato in gravidanza, nelle donne che allattano, nei pazienti con ipersensibilita' nota ad acido zoledronico, ad altribisfosfonati o ad uno qualsiasi degli eccipienti della formulazione.

POSOLOGIA

Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso. La dose raccomandata nella prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso e' di 4 mg come soluzione per infusione ricostituita ulteriormente (diluata con 100 ml di soluzione salina allo 0,9% p/v o soluzione glucosata al 5% p/v) somministrata per infusione endovenosa singola in almeno 15 minuti ogni 3 o 4 settimane. Ai pazienti deve essere somministrato anche un supplemento di 500 mg/die di calcio per via orale e 400 UI/die di vitamina D. Trattamento della TIH. Adulti e anziani: la dose raccomandata nell'ipercalcemia (calcemia corretta con albumina $\geq 12,0$ mg/dl o $3,0$ mmol/l) e' di 4 mg come soluzione per infusione ricostituita ulteriormente (diluata con 100 ml di soluzione salina allo 0,9% p/v o soluzione glucosata al 5% p/v) somministrata per infusione endovenosa singola in almeno 15 minuti. I pazienti devono essere mantenuti in un buono stato di idratazione prima e dopo la somministrazione. Pazienti con compromissione della funzionalita' renale TIH: in pazienti con TIH che manifestano anche una grave compromissione della funzionalita' renale il trattamento deve essere considerato solo dopo valutazione dei rischi e benefici del trattamento. Negli studi clinici sono stati esclusi i pazienti con valori di creatinina sierica > 400 mcml/l o $> 4,5$ mg/dl. Non e' necessario alcun adattamento della dose in pazienti con TIH con valori di creatinina sierica < 400 mcml/l o $< 4,5$ mg/dl. Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato: prima di iniziare il trattamento nei pazienti con mieloma multiplo o con metastasi ossee da tumori solidi devono essere determinate la creatinina sierica e la clearance della creatinina (CrCl). La CrCl e' calcolata dalla creatinina sierica mediante la formula di Cockcroft-Gault. Non e' raccomandato per pazienti che presentano prima dell'inizio della terapia una grave compromissione della funzionalita' renale, definita per questa popolazione come CrCl < 30 ml/min. Negli studi clinici

sono stati esclusi i pazienti con valori di creatinina sierica > 265 $\mu\text{mol/l}$ o $> 3,0$ mg/dl . Nei pazienti con metastasi ossee che presentano compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata, definita per questa popolazione come CrCl 30-60 ml/min, si raccomanda il seguente dosaggio: CrCl basale > 60 (ml/min): 4,0 mg. CrCl basale 50-60 (ml/min): 3,5 mg. CrCl basale 40-49 (ml/min): 3,3 mg. CrCl basale 30-39 (ml/min): 3,0 mg. Con la somministrazione della dose ridotta nei pazienti con compromissione renale si prevede di raggiungere un valore di AUC uguale a quello osservato in pazienti con clearance della creatinina di 75 ml/min. Dopo l'inizio della terapia, la creatinina sierica deve essere determinata prima di ciascuna somministrazione ed, in caso di peggioramento della funzionalità renale, il trattamento deve essere evitato. Negli studi clinici, il peggioramento della funzionalità renale è stato definito come di seguito riportato: per i pazienti con valori basali di creatinina sierica normali ($< 1,4$ mg/dl o < 124 $\mu\text{mol/l}$), un aumento di 0,5 mg/dl o di 44 $\mu\text{mol/l}$; Per i pazienti con valori basali di creatinina sierica anormali ($> 1,4$ mg/dl o > 124 $\mu\text{mol/l}$), un aumento di 1,0 mg/dl o di 88 $\mu\text{mol/l}$. Negli studi clinici, il trattamento è stato ripristinato solo quando il valore della creatinina è ritornato ad essere non superiore del 10% rispetto al valore basale. Il trattamento deve essere ripristinato con lo stesso dosaggio utilizzato prima dell'interruzione del trattamento. Istruzioni per la preparazione di dosaggi ridotti. Prelevare a seconda della necessità un appropriato volume di della soluzione ricostituita (4 mg/5 ml): 4,4 ml per la dose 3,5 mg. 4,1 ml per la dose 3,3 mg. 3,8 ml per la dose 3,0 mg. La quantità prelevata di soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita in 100 ml di soluzione sterile salina allo 0,9% p/v o di soluzione glucosata al 5% p/v. La dose deve essere somministrata in una singola infusione endovenosa della durata non inferiore a 15 minuti. Non è stato studiato l'uso in pazienti pediatrici.

AVVERTENZE

Prima della somministrazione, i pazienti devono essere valutati attentamente per assicurare loro un adeguato stato di idratazione. Deve essere evitata una eccessiva idratazione in pazienti a rischio di insufficienza cardiaca. Durante la terapia con Zometa, è necessario monitorare attentamente i normali parametri metabolici correlati all'ipercalcemia, quali i livelli sierici di calcio, fosfato e magnesio. Se si verificano ipocalcemia, ipofosfatemia o ipomagnesemia, può rendersi necessaria una terapia integrativa di breve durata. I pazienti con ipercalcemia non trattata presentano generalmente un certo grado di compromissione della funzionalità renale, pertanto deve essere considerato un attento monitoraggio della funzionalità renale. Non è stata determinata la sicurezza e l'efficacia di Zometa in pazienti pediatrici. Insufficienza renale: i pazienti con TIH che presentano segni di compromissione della funzionalità renale devono essere valutati in modo appropriato, considerando se i potenziali benefici del trattamento con Zometa siano superiori agli eventuali rischi. La decisione di trattare i pazienti con metastasi ossee per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico deve tenere in considerazione il fatto che l'effetto del trattamento inizia a manifestarsi dopo 2-3 mesi. Come con altri bisfosfonati, il trattamento con Zometa è stato associato a segnalazioni di disturbi della funzionalità renale. I fattori che possono aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale comprendono la disidratazione, una preesistente disfunzione renale, cicli multipli di Zometa e di altri bisfosfonati così come l'uso di altri farmaci nefrotossici. Sebbene il rischio sia ridotto con una somministrazione di 4 mg di Zometa nell'arco di 15 minuti, il peggioramento della funzionalità renale può comunque verificarsi. Sono stati riportati peggioramento della funzionalità renale, progressione ad insufficienza renale e dialisi in pazienti dopo la prima dose o dopo una singola dose di Zometa. Un aumento della creatinina sierica si può anche osservare in alcuni pazienti in cui Zometa viene somministrato a lungo termine e al dosaggio raccomandato per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico, sebbene tali casi siano meno frequenti. Prima della somministrazione di ciascuna dose di Zometa devono essere valutati i livelli sierici di creatinina del paziente. Si raccomanda di iniziare il trattamento con Zometa a dosaggi ridotti nei pazienti con metastasi ossee che presentano compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata. Nei pazienti che mostrano durante il trattamento segni di alterazione renale, il trattamento con Zometa dovrebbe essere sospeso. Zometa dovrebbe essere ripristinato solo quando il valore della creatinina sierica ritorna entro il 10% del valore basale. In considerazione del potenziale impatto dei bisfosfonati, incluso Zometa, sulla funzionalità renale, della mancanza di dati clinici di sicurezza in pazienti con grave insufficienza renale (definita negli studi clinici come creatinina sierica ≥ 400 $\mu\text{mol/l}$ o $\geq 4,5$ mg/dl per i pazienti con TIH e ≥ 265 $\mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0$ mg/dl per pazienti con tumore e metastasi ossee) basale e di dati limitati di farmacocinetica in pazienti con grave insufficienza renale basale (clearance della creatinina < 30 ml/min), l'uso di Zometa non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave. Insufficienza epatica: poiché i dati clinici disponibili nei pazienti con grave insufficienza epatica sono limitati, non è possibile fornire raccomandazioni specifiche in questa popolazione di pazienti. Osteonecrosi della mascella: l'osteonecrosi della mascella è stata riportata in pazienti, soprattutto in quelli con cancro, in trattamento con bifosfonati, incluso Zometa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. La maggioranza delle segnalazioni è stata associata a procedure di chirurgia dentale come estrazione dentaria. Molti hanno presentato segni di infezione locale inclusa osteomielite. Prima di iniziare il trattamento con bifosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) sarebbe opportuno prendere in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive. Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mascella durante la terapia con i bifosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mascella. Il giudizio clinico del medico guiderà la necessità di trattamento di ciascun paziente, sulla base del rischio/beneficio individuale. Dolore muscoloscheletrico: durante l'esperienza post marketing è stato riportato dolore alle ossa, alle articolazioni e/o ai muscoli, grave e occasionalmente invalidante, in pazienti trattati con bisfosfonati. Tali segnalazioni comunque sono state non frequenti. Questa categoria di farmaci comprende Zometa (acido zoledronico). Dopo l'inizio del trattamento il tempo di insorgenza dei sintomi variava da un giorno a diversi mesi. La maggior parte dei pazienti ha avuto un'attenuazione dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento. Un sottogruppo ha avuto una recidiva dei sintomi quando veniva sottoposto ad un'ulteriore trattamento con lo stesso farmaco o con un altro bisfosfonato.

INTERAZIONI

Negli studi clinici Zometa e' stato somministrato in concomitanza a farmaci antitumorali comunemente usati, diuretici, antibiotici e analgesici, senza che fossero osservate interazioni clinicamente significative. In vitro l'acido zoledronico ha dimostrato di non legarsi alle proteine plasmatiche e non inibisce gli enzimi del citocromo P450 ma non sono stati effettuati studi clinici specifici di interazione con altri farmaci. Si consiglia particolare cautela nel caso in cui i bisfosfonati sono somministrati con aminoglicosidi poiche' entrambi i farmaci possono avere un effetto additivo che da' luogo ad una diminuzione dell'calcemia per periodi piu' prolungati di quanto richiesto. Si raccomanda cautela quando Zometa viene somministrato con altri farmaci potenzialmente nefrotossici. Prestare attenzione anche all'eventuale comparsa di ipomagnesemia durante il trattamento. Nei pazienti con mieloma multiplo, il rischio di disfunzioni renali puo' essere aumentato quando i bisfosfonati i.v. sono usati in combinazione con la talidomide.

EFFETTI

L'effetto piu' comunemente associato alla somministrazione endovenosa di Zometa e' stata una sindrome simil-influenzale in circa il 9% dei pazienti, incluso dolore alle ossa (9,1%), febbre (7,2%), affaticamento (4,1%) e brividi (2,9%). Occasionalmente sono stati riportati casi di diarrea e mialgia approssimativamente nel 3% dei pazienti. Non sono disponibili informazioni sulla reversibilita' di queste reazioni avverse. Frequentemente, la ridotta escrezione renale di calcio e' accompagnata da una diminuzione dei livelli sierici di fosfato (approssimativamente nel 20% dei pazienti) che e' asintomatica e non richiede interventi terapeutici. La calcemia puo' diminuire fino a livelli di ipocalcemia asintomatica in circa il 3% dei pazienti. In seguito a somministrazione endovenosa di Zometa, sono stati riferiti casi di reazioni gastrointestinali, come ad esempio nausea (5,8%) e vomito (2,6%). Occasionalmente, in meno dell'1% dei pazienti, sono state osservate anche reazioni locali nel sito di infusione come ad esempio arrossamenti o edemie/o dolore. E' stata osservata la comparsa di anoressia nell'1,5% dei pazienti trattati con Zometa 4 mg. Sono stati osservati pochi casi di rash o prurito (inferiori all'1%). Come con gli altri bisfosfonati, sono stati riportati casi di congiuntivite in circa l'1% dei casi. Sono stati riportati alcuni casi di compromissione della funzionalita' renale (2,3%), sebbene in molti casi l'etiologia risulti essere multifattoriale. Dall'analisi di un pool di dati riferiti a studi controllati verso placebo, e' stata riportata grave anemia (Hb < 8,0 g/dl) nel 5,2% dei pazienti in trattamento con Zometa 4 mg rispetto al 4,2% dei pazienti in trattamento con placebo. I seguenti effetti indesiderati, elencati in Tabella 1, sono stati tratti dagli studi clinici eseguiti con il zoledronico somministrato prevalentemente in modo cronico. Effetti indesiderati: molto comune: ipofosfatemia; comune: anemia, cefalea, congiuntivite, nausea, vomito, anoressia, dolori alle ossa, mialgia, artralgia, dolore diffuso, compromissione della funzionalita' renale, febbre, sindrome simil-influenzale (inclusa fatica, brividi, malessere, arrossamento), aumento della creatinemia e dell'azotemia, ipocalcemia. Non comune: trombocitopenia, leucopenia, capogiri, parestesia, alterazione del gusto, ipoestesia, iperestesia, tremori, ansia, disturbi del sonno, visione confusa, diarrea, stipsi, dolori addominali, dispepsia, stomatite, secchezza delle fauci, dispnea, tosse, prurito, rash (compreso rash eritematoso e maculare), aumento della sudorazione, crampi muscolari, ipertensione, ipotensione, insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria, reazioni di ipersensibilita', astenia, edema periferico, reazioni al sito di iniezione (inclusi dolore, irritazione, gonfiore, indurimento), dolore al torace, aumento del peso corporeo, ipomagnesemia, ipocalcemia. Raro: pancitopenia, confusione, bradicardia, edema angioneurotico, ipercaliemia e ipernatriemia. Molto raro: uveite, episclerite. Gli effetti indesiderati sono classificati in ordine di frequenza decrescente utilizzando i seguenti parametri convenzionali: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$; $< 1/1000$); $< 1/10000$; $< 1/100000$ e segnalazioni isolate. Esperienza post-marketing: Sono stati riportati casi di osteonecrosi (soprattutto della mascella), principalmente in pazienti con cancro trattati con bisfosfonati, incluso Zometa. Molti di questi pazienti hanno avuto evidenze di infezione localizzata, inclusa osteomielite, e la maggioranza delle segnalazioni riguarda pazienti con cancro sottoposti ad estrazioni dentarie o ad altre chirurgie dentali. L'osteonecrosi della mascella ha diversi fattori di rischio ben documentati che comprendono la diagnosi di cancro, le terapie concomitanti (come chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi) e le malattie concomitanti (come anemia, coagulopatie, infezione, malattia al cavo orale gia' in essere). Anche se non e' stata stabilita una causalita', e' consigliabile evitare la chirurgia dentale poiche' la guarigione potrebbe richiedere tempi piu' lunghi. In casi rarissimi, sono stati riportati i seguenti eventi: ipotensione che ha portato a sincope o a collasso circolatorio, principalmente in pazienti in cui erano presenti fattori di rischio, sonnolenza, broncoostrizione.

GRAVIDANZA

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di acido zoledronico in donne in gravidanza. Gli studi sulla riproduzione effettuati con acido zoledronico su animali hanno evidenziato una tossicita' riproduttiva. Alla dose piu' bassa testata nel ratto (0,01 mg/kg di peso corporeo) e' stata osservata distocia. Il rischio potenziale per gli esseri umani non e' noto. Zometa non deve essere usato durante la gravidanza. Non e' noto se l'acido zoledronico e' escreto nel latte materno. Zometa non deve essere somministrato a donne che allattano.

E

ALLATTAMENTO