

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido zoledrónico Hospira 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril)

Solución transparente e incolora.

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 adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea.
- Tratamiento de pacientes adultos con hipercalcemia inducida por tumor (HIT).

4.2 Posología y forma de administración

Ácido zoledrónico sólo debe ser prescrito y administrado a los pacientes por profesionales sanitarios con experiencia en la administración de bisfosfonatos intravenosos. Debe darse el prospecto y la tarjeta de recuerdo para pacientes a los pacientes tratados con ácido zoledrónico.

Posología

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea.

Adultos y pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea es de 4 mg de ácido zoledrónico 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.

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

Tratamiento de la HIT

Adultos y pacientes 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 una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico.

Insuficiencia renal

HIT:

En los pacientes con HIT que también sufran insuficiencia renal grave el tratamiento con ácido zoledrónico deberá considerarse solamente tras la evaluación de los riesgos y los beneficios del tratamiento. En los ensayos clínicos, se excluyeron a los pacientes con creatinina sérica > 400 $\mu\text{mol/l}$ ó $> 4,5$ mg/dl. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica < 400 $\mu\text{mol/l}$ ó $< 4,5$ mg/dl (ver sección 4.4).

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea:

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

En pacientes con metástasis óseas que presentaban insuficiencia renal de leve a moderada, definida para esta población como CLcr 30–60 ml/min, antes del inicio de tratamiento se recomienda la siguiente dosis de ácido zoledrónico (ver también sección 4.4):

Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	Dosis recomendada de ácido zoledrónico *
> 60	4,0 mg de ácido zoledrónico
50–60	3,5 mg* de ácido zoledrónico
40–49	3,3 mg* de ácido zoledrónico
30–39	3,0 mg* de ácido zoledrónico

* Las dosis se han calculado asumiendo un AUC objetivo de 0,66 (mg•hr/l) (CLcr = 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 ácido zoledrónico 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 $\mu\text{mol/l}$), un aumento de 0,5 mg/dl ó 44 $\mu\text{mol/l}$;
- Para pacientes con creatinina basal anormal ($> 1,4$ mg/dl, ó > 124 $\mu\text{mol/l}$), un aumento de 1,0 mg/dl ó 88 $\mu\text{mol/l}$.

En los ensayos clínicos, el tratamiento con ácido zoledrónico se reanudó únicamente cuando el nivel de creatinina volvió a hallarse dentro de un 10% del valor basal (ver sección 4.4). El tratamiento con ácido zoledrónico deberá reanudarse a la misma dosis administrada antes de la interrupción del tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ácido zoledrónico en niños de 1 año a 17 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Ácido zoledrónico Hospira concentrado para solución para perfusión EFG posteriormente diluido en 100 ml (ver sección 6.6) se debe administrar como una perfusión intravenosa única durante, como mínimo, 15 minutos.

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis reducidas de ácido zoledrónico (ver la sección anterior “Posología” y la sección 4.4).

Instrucciones para preparar dosis reducidas de Ácido zoledrónico Hospira

Extraer un volumen apropiado del concentrado, 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

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. La cantidad de concentrado extraída debe diluirse posteriormente en 100 ml de solución inyectable estéril de cloruro sódico al 0,9% p/v (ver sección 4.4) o en solución de glucosa al 5% p/v. La dosis deberá administrarse como perfusión intravenosa única durante 15 minutos, como mínimo. Ácido zoledrónico Hospira no se debe mezclar con otras soluciones para perfusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de Ringer lactato, y se debe administrar como solución intravenosa única en una vía de perfusión separada.

Los pacientes se deben mantener bien hidratados antes y después de la administración de Ácido zoledrónico Hospira.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros bisfosfonatos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Lactancia (ver sección 4.6)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

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

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

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 ácido zoledrónico. 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.

Existen otros productos indicados en el tratamiento de la osteoporosis y de la enfermedad ósea de Paget que contienen ácido zoledrónico como principio activo. Los pacientes que están siendo tratados con Ácido zoledrónico Hospira no deben ser tratados con estos productos u otro bisfosfonato de forma concomitante, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos agentes.

Insuficiencia 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 ácido zoledrónico 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.

Ácido zoledrónico 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 ácido zoledrónico y otros bisfosfonatos y también el uso de otros medicamentos nefrotóxicos. A pesar de que el riesgo se reduce con una dosis de 4 mg ácido zoledrónico administrada durante 15 minutos, puede presentarse todavía deterioro de la función renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal con progresión a insuficiencia renal y diálisis después de la administración de la dosis inicial o de una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico. En algunos pacientes con administración crónica de ácido zoledrónico 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 ácido zoledrónico 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 ácido zoledrónico. En pacientes que muestren evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, deberá interrumpirse la administración de ácido zoledrónico. Solamente deberá reanudarse el tratamiento con ácido zoledrónico cuando la creatinina sérica vuelva a hallarse dentro de un 10% del valor basal. El tratamiento con ácido zoledrónico se debe reanudar a la misma dosis administrada antes de la interrupción del tratamiento.

En vista del impacto potencial de ácido zoledrónico 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 ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

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.

Osteonecrosis

Osteonecrosis de mandíbula

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) de forma poco frecuente en los ensayos clínicos en pacientes tratados con Ácido Zoledrónico. La experiencia post-comercialización y las publicaciones sugieren una mayor frecuencia de notificaciones de ONM basada en el tipo de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple). Un estudio demostró que la ONM fue mayor en pacientes con mieloma comparado con otros cánceres (ver sección 5.1).

En pacientes con lesiones abiertas sin cicatrizar en los tejidos blandos de la boca debe retrasarse el inicio del tratamiento o un nuevo ciclo de tratamiento, excepto en situaciones de emergencia médica. En pacientes con factores de riesgo concomitantes se recomienda un examen dental con una apropiada odontología preventiva y la evaluación individual del balance beneficio-riesgo antes del tratamiento con bifosfonatos.

Se deben considerar los siguientes factores de riesgo al evaluar el riesgo individual de desarrollar ONM:

- Potencia del bisfosfonato (mayor riesgo para los compuestos más potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulada de bifosfonatos.
- Cáncer, condiciones comórbidas (por ejemplo: anemia, coagulopatías, infecciones), fumadores.
- Terapias concomitantes: quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis (ver sección 4.5), radioterapia en cuello y cabeza, corticoides.
- Antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procedimientos dentales invasivos (como extracciones dentales) y dentaduras postizas mal ajustadas.

Se debe animar a todos los pacientes a mantener una buena higiene oral, someterse a chequeos dentales rutinarios, e informar de inmediato cualquier síntoma oral como movilidad dental, dolor o hinchazón, o la no curación de heridas o descargas durante el tratamiento con ácido zoledrónico.

Durante el tratamiento los procesos dentales invasivos deben realizarse sólo tras una cuidadosa consideración y se debe evitar realizarlos próximos a la administración de ácido zoledrónico. 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.

El plan de manejo de pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular debe establecerse en estrecha colaboración entre el médico prescriptor y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM. Cuando sea posible se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ácido zoledrónico hasta que la condición se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo contribuyentes.

Osteonecrosis otras localizaciones anatómicas

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto 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 conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Además, se han notificado informes esporádicos de osteonecrosis en otras localizaciones, incluyendo la cadera y el fémur, notificadas de forma principal en pacientes adultos con cáncer tratados con Ácido Zoledrónico Hospira.

Dolor musculoesquelético

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular grave y ocasionalmente incapacitante, en pacientes que toman ácido zoledrónico. Sin embargo, estos informes han sido infrecuentes. El tiempo hasta la aparición de los síntomas varió desde un día hasta varios meses tras el inicio del tratamiento. La mayor parte de los pacientes mejoró al suspender el tratamiento. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al administrar otra vez ácido zoledrónico u otro bisfosfonato.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio-riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

Hipocalcemia

Se ha descrito hipocalcemia en pacientes tratados con ácido zoledrónico. Se han notificado arritmias cardíacas y reacciones adversas neurológicas (incluidas convulsiones, hipoestesia y tetania) secundarias a casos de hipocalcemia graves. Se han notificado casos de hipocalcemia grave que han requerido hospitalización. En algunos casos, la hipocalcemia puede resultar potencialmente mortal (ver sección 4.8). Se recomienda precaución cuando se administra ácido zoledrónico con medicamentos que causan hipocalcemia, ya que pueden tener un efecto sinérgico y provocar una hipocalcemia grave (ver sección 4.5). Antes de iniciar el tratamiento con ácido zoledrónico se deberá controlar el nivel de calcio sérico y corregir la hipocalcemia. Los pacientes deberán recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis. Se puede informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento está esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento puede ser diluido con soluciones que contienen sodio (ver sección 4.2) y esto se debe considerar en relación con el sodio total de todas las fuentes que se administrarán a paciente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En ensayos clínicos, ácido zoledrónico se ha administrado simultáneamente con agentes anticancerosos, diuréticos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes. *In vitro*, ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450 (ver sección 5.2), aunque no se han realizado estudios clínicos estrictos de interacciones.

Se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglucósidos, calcitonina o diuréticos de asa, dado que estos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más largos de lo necesario (ver sección 4.4).

Se recomienda precaución cuando se utilice ácido zoledrónico junto con otros medicamentos 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 administre ácido zoledrónico en combinación con talidomida.

Se recomienda precaución cuando se administra ácido zoledrónico Hospira con fármacos antiangiogénicos, dado que un incremento en la incidencia de ONM se ha observado en pacientes tratados de manera concomitante con estos fármacos

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Estudios de reproducción en animales con ácido zoledrónico han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Ácido zoledrónico no debe utilizarse durante el embarazo. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. Ácido zoledrónico está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

Se estudió ácido zoledrónico en ratas para evaluar los potenciales efectos adversos sobre la fertilidad de la generación parental y la F1. Esto provocó unos efectos farmacológicos exagerados que se consideraron relacionados con la inhibición del metabolismo cálcico óseo debida al producto, que dio lugar a hipocalcemia periparturienta, un efecto de clase de los bisfosfonatos, distocia y finalización temprana del estudio. Por lo tanto, estos resultados impiden determinar un efecto claro de ácido zoledrónico sobre la fertilidad en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Las reacciones adversas como mareo y somnolencia pueden tener influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, por lo tanto, se debe tener precaución con el uso de ácido zoledrónico cuando se vaya a conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los tres días posteriores a la administración de ácido zoledrónico se ha notificado de forma frecuente una reacción de fase aguda con síntomas que incluyen dolor óseo, fiebre, fatiga, artralgia, mialgia escalofríos y artritis con subsecuente inflamación de las articulaciones; estos síntomas habitualmente se resuelven en pocos días (ver descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

Los siguientes riesgos importantes son los que se han identificado con ácido zoledrónico en las indicaciones autorizadas:

Alteración de la función renal, osteonecrosis de mandíbula, reacción de fase aguda, hipocalcemia, fibrilación auricular, anafilaxis, enfermedad pulmonar intersticial. En la Tabla 1 se muestran las frecuencias para cada uno de estos riesgos identificados.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, relacionadas en la Tabla 1 se han recopilado de los ensayos clínicos y de las notificaciones post-comercialización, principalmente tras el tratamiento crónico con 4 mg de ácido zoledrónico:

Tabla 1

Las reacciones adversas están agrupadas por frecuencias, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Frecuentes:	Anemia
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, leucopenia
Raras:	Pancitopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Poco frecuentes:	Reacción de hipersensibilidad
Raras:	Edema angioneurótico
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Poco frecuentes:	Ansiedad, alteraciones de sueño
Raras:	Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Mareo, parestesia, disgeusia, , hipoestesia, hiperestesia, temblores, somnolencia
<i>Muy raras:</i>	Convulsiones, hipoestesia y tetania (secundarias a hipocalcemia)
<i>Trastornos oculares</i>	
Frecuentes:	Conjuntivitis
Poco frecuentes:	Visión borrosa, escleritis e inflamación orbital
Raras:	Uveitis
Muy raras:	Episcleritis
<i>Trastornos cardiacos</i>	
Poco frecuentes:	Hipertensión, hipotensión, fibrilación auricular, hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio
Raras:	Bradicardia, arritmias cardiacas (secundarias a hipocalcemia)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Poco frecuentes:	Disnea, tos, broncoconstricción
Raras:	Enfermedad pulmonar intersticial
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, disminución del apetito
Poco frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, sequedad de boca
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Poco frecuentes:	Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuentes:	Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado
Poco frecuentes:	Espasmos musculares, osteonecrosis de

	mandíbula
Muy raras:	Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos) y otras localizaciones anatómicas incluyendo fémur y cadera
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Frecuentes:	Insuficiencia renal
Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria
Raras:	Síndrome adquirido de Fanconi
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y sofocos)
Poco frecuentes:	Astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso, reacción anafiláctica/shock, urticaria
Raras:	Artritis e inflamación de las articulaciones como síntoma de la reacción de la fase aguda
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Muy frecuentes:	Hipofosfatemia
Frecuentes:	Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia
Poco frecuentes:	Hipomagnesemia, hipopotasemia
Raras:	Hiperpotasemia, hipernatremia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Alteración de la función renal

Ácido zoledrónico se ha asociado con notificaciones de alteración renal. En un análisis agrupado de los datos de seguridad de los ensayos para el uso de ácido zoledrónico, en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con procesos malignos avanzados que afectan al hueso, la frecuencia de acontecimientos adversos de insuficiencia renal que se sospechó que estaban relacionados con ácido zoledrónico (reacciones adversas) fue el siguiente: mieloma múltiple (3,2%), cáncer de próstata (3,1%), cáncer de mama (4,3%), pulmón y otros tumores sólidos (3,2%). El potencial deterioro de la función renal puede aumentar por factores que incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de ácido zoledrónico u otros bisfosfonatos, así como un uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o un tiempo de perfusión más corto del actualmente recomendado. Se han notificado casos de deterioro renal, progresión a insuficiencia renal y diálisis en pacientes después de la dosis inicial o de una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico (ver sección 4.4).

Osteonecrosis de mandíbula

Se han descrito casos de osteonecrosis de mandíbula predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como ácido zoledrónico (ver sección 4.4). Muchos de estos pacientes que también recibían quimioterapia y corticoesteroides 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.

Fibrilación auricular

En un ensayo clínico controlado, doble ciego, aleatorizado y de 3 años de duración que evaluó la eficacia y la seguridad de 5 mg de ácido zoledrónico administrados una vez al año frente a placebo en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (OPM), la incidencia global de fibrilación auricular en pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico y placebo fue de un 2,5% (96 de 3.862) y de un 1,9% (75 de 3.852), respectivamente. La proporción de reacciones adversas graves de fibrilación auricular fue de 1,3% (51 de 3.862) y de 0,6% (22 de 3.852) en pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico y placebo, respectivamente. La diferencia observada en este ensayo no se ha observado en otros ensayos con ácido zoledrónico, incluyendo los ensayos con ácido zoledrónico 4 mg administrado cada 3-4 semanas en pacientes oncológicos. Se desconoce el mecanismo causante del aumento de la incidencia de fibrilación auricular en este ensayo clínico en particular.

Reacción de fase aguda

Esta reacción adversa al fármaco consiste en un grupo de síntomas que incluyen fiebre, mialgia, cefalea, dolor en las extremidades, náuseas, vómitos, diarrea artralgia y artritis con subsecuente inflamación de las articulaciones. El tiempo de inicio es ≤ 3 días tras la perfusión de ácido zoledrónico y la reacción también se describe con los términos de síntomas “similares a la gripe” o “post-administración”.

Fracturas atípicas del fémur

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara):

Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos).

Reacciones adversas asociadas con hipocalcemia

La hipocalcemia es un riesgo identificado importante en las indicaciones aprobadas de ácido zoledrónico. En base a la revisión de los casos procedentes de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización, existe evidencia suficiente para establecer una asociación entre el tratamiento con ácido zoledrónico, la hipocalcemia reportada como acontecimiento y el desarrollo secundario de arritmias cardíacas. Existe evidencia también de la asociación de acontecimientos neurológicos secundarios a hipocalcemia que incluyen: convulsiones, hipoestesia y tetania (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia clínica sobre la sobredosis con ácido zoledrónico es limitada. Se ha notificado la administración de dosis de hasta 48 mg de ácido zoledrónico por error. Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas (ver sección 4.2) deben someterse a una monitorización estrecha, dado que se han observado alteración de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). Si se produce una hipocalcemia, debe administrarse perfusiones de gluconato cálcico, según criterio clínico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para el tratamiento de enfermedades óseas, bisfosfonatos, código ATC: M05BA08

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, 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, 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 medicamentos anticancerígenos, actividad antiadhesiva/invasiva.

Resultados de los ensayos clínicos en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea

El primer estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo comparó 4 mg de ácido zoledrónico con placebo para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (ERE) en pacientes con cáncer de próstata. La administración de 4 mg de ácido zoledrónico 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 4 mg de ácido zoledrónico en comparación con placebo. Los pacientes que recibieron 4 mg de ácido zoledrónico 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 4 mg de ácido zoledrónico 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, 4 mg de ácido zoledrónico redujeron 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 4 mg de ácido zoledrónico 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>	
	ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	ácido zoledrónico 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>	
	ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	ácido zoledrónico 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 4 mg de ácido zoledrónico con pamidronato 90 mg cada 3 ó 4 semanas en pacientes con mieloma múltiple o cáncer de mama con, al menos, una lesión ósea. Los resultados demostraron que 4 mg de ácido zoledrónico mostraban 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 4 mg de ácido zoledrónico 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>	
	ácido zoledrónico 4 mg	Pam 90 mg	ácido zoledrónico 4 mg	Pam 90 mg	ácido zoledrónico 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proporción de pacientes con ERE (%)	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

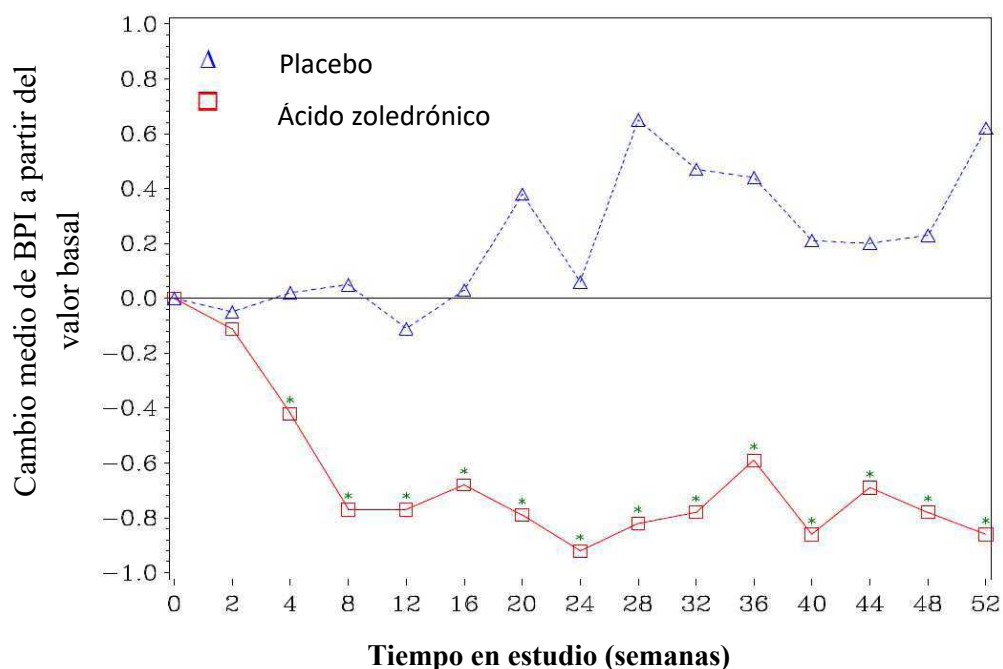
Se estudiaron también 4 mg de ácido zoledrónico en un ensayo controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego en 228 pacientes con metástasis óseas documentadas a partir de cáncer de mama, para evaluar el efecto de 4 mg de ácido zoledrónico sobre la tasa de eventos relacionados con el esqueleto (ERE), calculada como el número total de eventos ERE (excluyendo hipercalcemia y ajustado para

fractura previa), dividido por el periodo total de riesgo. Los pacientes recibieron 4 mg de ácido zoledrónico o placebo cada cuatro semanas durante un año. Los pacientes se distribuyeron a partes iguales entre los grupos tratados con ácido zoledrónico y con placebo.

La tasa de ERE (eventos/persona año) fue 0,628 para ácido zoledrónico y 1,096 para placebo. La proporción de pacientes con, al menos, un ERE (excluyendo hipercalcemia) fue de 29,8% en el grupo tratado con ácido zoledrónico frente a 49,6% en el grupo con placebo ($p=0,003$). La mediana de tiempo hasta el inicio del primer ERE no se alcanzó en el brazo de tratamiento con ácido zoledrónico al final del ensayo y fue significativamente prolongada comparado con placebo ($p=0,007$). En un análisis de evento múltiple 4 mg de ácido zoledrónico redujeron el riesgo de EREs en un 41% ($RR=0,59$; $p=0,019$) comparado con placebo.

En el grupo tratado con ácido zoledrónico, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de medida del dolor (utilizando el “Brief Pain Inventory”, BPI) a las 4 semanas y en cada punto de tiempo posterior durante el estudio, en comparación a placebo (Figura 1). La puntuación en la escala de dolor obtenida con ácido zoledrónico fue consistentemente inferior a la basal y la reducción de dolor se acompañó de una tendencia decreciente en las puntuaciones obtenidas en la escala de uso de analgésicos.

Figura 1: Cambios medios en la puntuación de BPI respecto al valor basal. Las diferencias estadísticamente significativas están marcadas (* $p<0,05$) para las comparaciones entre tratamientos (4 mg de ácido zoledrónico frente a placebo)



Estudio CZOL446EUS122/SWOG

El objetivo principal de este ensayo observacional fue estimar la incidencia acumulada de osteonecrosis de mandíbula (ONM) a los 3 años en pacientes con cáncer con metástasis ósea tratados con ácido zoledrónico. Se llevó a cabo el tratamiento de inhibición de osteoclastos, otros tratamientos del cáncer y de cuidado dental según estaba clínicamente indicado para representar lo mejor posible el manejo teórico y el basado en la comunidad. Se recomendó un examen dental al inicio pero no fue obligatorio.

Entre los 3491 pacientes evaluables, se confirmó un diagnóstico de ONM en 87 casos. La incidencia

acumulada estimada global de ONM confirmada a los 3 años fue 2,8% (IC 95%:2,3-3,5%). Las tasas fueron 0,8% en el año 1 y 2,0% en el año 2. Las tasas de ONM confirmada a los 3 años fueron superiores en pacientes con mieloma (4,3%) y más bajas en pacientes con cáncer de mama (2,4%). Los casos de ONM confirmados en pacientes con mieloma múltiple fueron más elevados, de forma estadísticamente significativa ($p=0,03$), que en otros cánceres combinados.

Resultados de los ensayos clínicos en el tratamiento de la HIT

Los ensayos clínicos en hipercalcemia inducida por tumor (HIT) demostraron que 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 4 mg de ácido zoledrónico 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 ácido zoledrónico, y en el día 7 para 4 mg y 8 mg de ácido zoledrónico. 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
Ácido zoledrónico 4 mg (N=86)	45,3% ($p=0,104$)	82,6% ($p=0,005$)*	88,4% ($p=0,002$)*
Ácido zoledrónico 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 ácido zoledrónico 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 de ácido zoledrónico). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos dosis de ácido zoledrónico.

En los ensayos clínicos a 69 pacientes que recayeron o fueron refractarios al tratamiento inicial (ácido zoledrónico 4 mg, 8 mg o pamidronato 90 mg) se les repitió el tratamiento con 8 mg de ácido zoledrónico. 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 de ácido zoledrónico.

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.

Población pediátrica

Resultados del ensayo clínico en el tratamiento de osteogénesis imperfecta grave en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad

Se compararon los efectos de ácido zoledrónico intravenoso en el tratamiento de pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con osteogénesis imperfecta grave (tipos I, III y IV) con los efectos de pamidronato intravenoso, en un ensayo abierto, internacional, multicéntrico, aleatorizado con 74 y 76 pacientes en cada grupo de tratamiento, respectivamente. El periodo de tratamiento del estudio fue de 12 meses precedidos por un periodo de screening de 4 a 9 semanas durante el cual se tomaron suplementos de vitamina D y calcio elemental durante al menos 2 semanas. En el programa clínico los pacientes de 1 a

< 3 años recibieron 0,025 mg/kg de ácido zoledrónico (hasta una dosis única máxima de 0,35 mg) cada 3 meses y los pacientes de 3 a 17 años recibieron 0,05 mg/kg de ácido zoledrónico (hasta una dosis única máxima de 0,83 mg) cada 3 meses. Se llevó a cabo un ensayo de extensión para examinar la seguridad general y renal a largo plazo de la administración de ácido zoledrónico una vez al año o dos veces al año durante el periodo de tratamiento de la extensión de 12 meses en niños que habían completado un año de tratamiento con ácido zoledrónico o pamidronato en el estudio principal.

La variable principal del estudio fue el porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar desde el inicio hasta después de 12 meses de tratamiento. Los efectos del tratamiento sobre la DMO estimados fueron similares, pero el diseño del ensayo no fue suficientemente robusto para establecer la no inferioridad de eficacia para ácido zoledrónico. En particular, no se observó una evidencia clara de eficacia sobre la incidencia de fracturas o de dolor. Se notificaron efectos adversos de fracturas de los huesos largos en las extremidades inferiores en aproximadamente un 24% (fémur) y 14% (tibia) de los pacientes con osteogénesis imperfecta grave tratados con ácido zoledrónico frente a un 12% y 5% de pacientes tratados con pamidronato, independientemente del tipo de enfermedad y de la causalidad pero la incidencia global de fracturas fue comparable para los pacientes tratados con ácido zoledrónico y con pamidronato: 43% (32/74) frente a 41% (31/76). La interpretación del riesgo de fractura se confunde con el hecho de que las fracturas son acontecimientos frecuentes en pacientes con osteogénesis imperfecta grave, como parte del proceso de la enfermedad.

El tipo de reacciones adversas observadas en esta población fue similar a las observadas anteriormente en adultos con procesos malignos avanzados que afectan al hueso (ver sección 4.8). Las reacciones adversas, agrupadas por frecuencia, se presentan en la Tabla 6. Se utiliza la siguiente clasificación convencional: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 6: Reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta¹	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	Cefalea
<i>Trastornos cardiacos</i>	
Frecuentes:	Taquicardia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Frecuentes:	Nasofaringitis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	Vómitos, náuseas
Frecuentes:	Dolor abdominal
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuentes:	Dolor en las extremidades, artralgia, dolor musculoesquelético
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes:	Pirexia, fatiga
Frecuentes:	Reacción de fase aguda, dolor
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Muy frecuentes:	Hipocalcemia
Frecuentes:	Hipofosfataemia

¹ Las reacciones adversas que aparecieron con frecuencias < 5% se evaluaron médicamente y se demostró que estos casos eran consistentes con el perfil de seguridad bien establecido de ácido zoledrónico (ver sección 4.8).

En pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta grave, ácido zoledrónico parece que está asociado con riesgos más pronunciados de reacción de fase aguda, hipocalcemia y taquicardia no explicada, comparado con pamidronato, pero esta diferencia disminuyó tras las perfusiones posteriores.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene ácido zoledrónico en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor y la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

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 de ácido zoledrónico 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 de ácido zoledrónico el día 28.

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 cada 28 días no hubo acumulación de ácido zoledrónico en plasma. 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 ácido zoledrónico fue elevada, tal como se ha visto con otros bisfosfonatos.

No se dispone de datos farmacocinéticos de ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia ni en pacientes con insuficiencia hepática. 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 de ácido zoledrónico.

El aclaramiento renal de ácido zoledrónico se correlacionó 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).

En un estudio *in vitro* el ácido zoledrónico mostró una baja afinidad por los componentes celulares de la sangre humana, con una media de cociente de concentración en sangre y en plasma de 0,59 en un intervalo de concentración de 30 ng/ml a 5.000 ng/ml. La unión a proteínas plasmáticas es baja, con una fracción no unida que oscila desde el 60% a 2 ng/ml hasta el 77% a 2.000 ng/ml de ácido zoledrónico.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Datos farmacocinéticos limitados en niños con osteogénesis imperfecta grave sugieren que la farmacocinética de ácido zoledrónico en niños de 3 a 17 años es similar a la de los adultos a niveles de dosis mg/kg similares. Parece que la edad, el peso, el género y el aclaramiento de creatinina no tienen ningún efecto sobre la exposición sistémica a 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

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

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. Se observó distocia con la dosis mínima ensayada en ratas (0,01 mg/kg de peso corporal).

Mutagenicidad y potencial carcinogénico

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 preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Para evitar incompatibilidades potenciales, Ácido zoledrónico Hospira se diluye con una solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% p/v o una solución de glucosa al 5% p/v.

Este medicamento no debe mezclarse con otras soluciones para perfusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de Ringer lactato, debiendo administrarse como una solución intravenosa única en una vía de perfusión distinta.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Después de la dilución: Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión diluida se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento durante su uso son responsabilidad del usuario y, en condiciones normales, no deberían superar las 24 horas entre 2°C y 8°C. La solución conservada en nevera debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación de la solución para perfusión diluida, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de 6 ml, tipo I, transparente o vial de plástico de 5 ml, con tapón de halobutilo recubierto de fluoropolímero y sellado con cápsula de aluminio flip-off.

Tamaño del envase

Ácido zoledrónico Hospira se comercializa en envases de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la administración se deberán diluir los 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 inyectable de cloruro sódico al 0,9% p/v o solución de glucosa al 5% p/v).

En la sección 4.2 se adjunta información adicional sobre la manipulación de Ácido zoledrónico Hospira incluyendo instrucciones para la preparación de dosis reducidas.

Durante la preparación de la perfusión se deben utilizar técnicas asépticas. Para un sólo uso.

Sólo se deben utilizar soluciones transparentes libres de partículas y de coloración.

Se advierte a los profesionales sanitarios que no eliminen la porción no utilizada de Ácido zoledrónico Hospira mediante sistema de desagüe doméstico.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/800/001
EU/1/12/800/002

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

Fecha de la primera autorización: 19Noviembre2012
Fecha de la última renovación: 24Agosto2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una bolsa de 100 ml contiene 4 mg de ácido zoledrónico, (como monohidrato).

Cada ml de solución contiene 0,04 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato)

Excipiente con efecto conocido

Ácido zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml contiene 360 mg de sodio por unidad de dosis.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión

Solución transparente e incolora.

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 adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea.
- Tratamiento de pacientes adultos con hipercalcemia inducida por tumor (HIT).

4.2 Posología y forma de administración

Ácido zoledrónico sólo debe ser prescrito y administrado a los pacientes por profesionales sanitarios con experiencia en la administración de bisfosfonatos intravenosos. . Debe darse el prospecto y la tarjeta de recuerdo para pacientes a los pacientes tratados con ácido zoledrónico

Posología

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea.

Adultos y pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea es de 4 mg de ácido zoledrónico 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.

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

Tratamiento de la HIT

Adultos y pacientes 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 una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico.

Insuficiencia renal

HIT:

En los pacientes con HIT que también sufran insuficiencia renal grave el tratamiento con ácido zoledrónico deberá considerarse solamente tras la evaluación de los riesgos y los beneficios del tratamiento. En los ensayos clínicos, se excluyeron a los pacientes con creatinina sérica > 400 $\mu\text{mol/l}$ ó $> 4,5$ mg/dl. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica < 400 $\mu\text{mol/l}$ ó $< 4,5$ mg/dl (ver sección 4.4).

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea:

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

Para pacientes con función renal normal (definida como CLcr > 60 ml/min), ácido zoledrónico 4 mg/100 ml solución para perfusión puede administrarse directamente sin ninguna preparación adicional. En pacientes con metástasis óseas que presentaban insuficiencia renal de leve a moderada, definida para esta población como CLcr 30–60 ml/min, antes del inicio de tratamiento se recomiendan dosis reducidas de ácido zoledrónico Hospira (ver también sección 4.4):

Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	Dosis recomendada de ácido zoledrónico Hospira *
> 60	4,0 mg de ácido zoledrónico
50–60	3,5 mg* de ácido zoledrónico
40–49	3,3 mg* de ácido zoledrónico
30–39	3,0 mg* de ácido zoledrónico

* Las dosis se han calculado asumiendo un AUC objetivo de 0,66 (mg•hr/l) (CLcr = 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 Ácido zoledrónico Hospira 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 $\mu\text{mol/l}$), un aumento de 0,5 mg/dl ó 44 $\mu\text{mol/l}$;
- Para pacientes con creatinina basal anormal ($> 1,4$ mg/dl, ó > 124 $\mu\text{mol/l}$), un aumento de 1,0 mg/dl ó 88 $\mu\text{mol/l}$.

En los ensayos clínicos, el tratamiento con Ácido zoledrónico Hospira se reanudó únicamente cuando el nivel de creatinina volvió a hallarse dentro de un 10% del valor basal (ver sección 4.4). El

tratamiento con ácido zoledrónico deberá reanudarse a la misma dosis administrada antes de la interrupción del tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ácido zoledrónico en niños de 1 año a 17 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Ácido zoledrónico Hospira solución para perfusión se debe administrar como una perfusión intravenosa única durante, como mínimo, 15 minutos.

En pacientes con función renal normal, definida como CLcr > 60 ml/min, ácido zoledrónico 4 mg/100 ml solución para perfusión no debe diluirse.

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis reducidas de ácido zoledrónico Hospira (ver la sección anterior “Posología” y la sección 4.4).

Para preparar dosis reducidas para pacientes con un valor basal de CLcr ≤ 60 ml/min, consultar la Tabla 1 inferior. Extraer de la bolsa el volumen de solución de Ácido zoledrónico Hospira solución indicado antes de la administración.

Tabla 1: Preparación de dosis reducidas de Ácido zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml solución para perfusión

Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	Extraer la siguiente cantidad de Ácido zoledrónico Hospira solución para perfusión (ml)	Dosis ajustada (mg de ácido zoledrónico)
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

Ácido zoledrónico Hospira no se debe mezclar con otras soluciones para perfusión, y se debe administrar como solución intravenosa única en una vía de perfusión separada.

Los pacientes se deben mantener bien hidratados antes y después de la administración de Ácido zoledrónico Hospira.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros bisfosfonatos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Lactancia (ver sección 4.6)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

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

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

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 ácido zoledrónico. 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.

Existen otros productos indicados en el tratamiento de la osteoporosis y de la enfermedad ósea de Paget que contienen ácido zoledrónico como principio activo. Los pacientes que están siendo tratados con Ácido zoledrónico Hospira no deben ser tratados con ácido zoledrónico u otro bisfosfonato de forma concomitante, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos agentes.

Insuficiencia 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 ácido zoledrónico 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.

Ácido zoledrónico 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 ácido zoledrónico y otros bisfosfonatos y también el uso de otros medicamentos nefrotóxicos. A pesar de que el riesgo se reduce con una dosis de 4 mg de ácido zoledrónico administrada durante 15 minutos, puede presentarse todavía deterioro de la función renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal con progresión a insuficiencia renal y diálisis después de la administración de la dosis inicial o de una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico. En algunos pacientes con administración crónica de ácido zoledrónico 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 ácido zoledrónico 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 ácido zoledrónico. En pacientes que muestren evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, deberá interrumpirse la administración de ácido zoledrónico. Solamente deberá reanudarse el tratamiento con ácido zoledrónico cuando la creatinina sérica vuelva a hallarse dentro de un 10% del valor basal. El tratamiento con ácido zoledrónico se debe reanudar a la misma dosis administrada antes de la interrupción del tratamiento.

En vista del impacto potencial de ácido zoledrónico 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 ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

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.

Osteonecrosis

Osteonecrosis de mandíbula

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) de forma poco frecuente en los ensayos clínicos

en pacientes tratados con ácido zoledrónico. La experiencia post-comercialización y las publicaciones sugieren una mayor frecuencia de notificaciones de ONM basada en el tipo de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple). Un estudio demostró que la ONM fue mayor en pacientes con mieloma comparado con otros cánceres (ver sección 5.1).

En pacientes con lesiones abiertas sin cicatrizar en los tejidos blandos de la boca debe retrasarse el inicio del tratamiento o un nuevo ciclo de tratamiento, excepto en situaciones de emergencia médica. En pacientes con factores de riesgo concomitantes se recomienda un examen dental con una apropiada odontología preventiva y la evaluación individual del balance beneficio-riesgo antes del tratamiento con bifosfonatos.

Se deben considerar los siguientes factores de riesgo al evaluar el riesgo individual de desarrollar ONM:

- Potencia del bifosfonato (mayor riesgo para los compuestos más potentes), vía de administración, (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulada de bifosfonatos.
- Cáncer, condiciones comórbidas (por ejemplo: anemia, coagulopatías, infecciones), fumadores.
- Terapias concomitantes: quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis (ver sección 4.5), radioterapia en cuello y cabeza, corticoides.
- Antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procedimientos dentales invasivos (como extracciones dentales) y dentaduras postizas mal ajustadas.

Se debe animar a todos los pacientes a mantener una buena higiene oral, someterse chequeos dentales rutinarios, e informar de inmediato cualquier síntoma oral como movilidad dental, dolor o hinchazón, o la no curación de heridas o descargas durante el tratamiento con ácido zoledrónico.

Durante el tratamiento los procesos dentales invasivos deben realizarse sólo tras una cuidadosa consideración y se debe evitar realizarlos próximos a la administración de ácido zoledrónico. 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. El plan de manejo de pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular debe establecerse en estrecha colaboración entre el médico prescriptor y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM. Cuando sea posible se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ácido zoledrónico hasta que la condición se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo contribuyentes.

Osteonecrosis otras localizaciones anatómicas

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto 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 conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Además, se han notificado informes esporádicos de osteonecrosis en otras localizaciones, incluyendo la cadera y el fémur, notificadas de forma principal en pacientes adultos con cáncer tratados con Ácido Zoledrónico Hospira.

Dolor musculoesquelético

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular grave y ocasionalmente incapacitante, en pacientes que toman ácido zoledrónico. Sin embargo, estos

informes han sido infrecuentes. El tiempo hasta la aparición de los síntomas varió desde un día hasta varios meses tras el inicio del tratamiento. La mayor parte de los pacientes mejoró al suspender el tratamiento. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al administrar otra vez ácido zoledrónico u otro bisfosfonato.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio-riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

Hipocalcemia

Se ha descrito hipocalcemia en pacientes tratados con ácido zoledrónico. Se han notificado arritmias cardíacas y reacciones adversas neurológicas (incluidas convulsiones, hipoestesia y tetania) secundarias a casos de hipocalcemia graves. Se han notificado casos de hipocalcemia grave que han requerido hospitalización. En algunos casos, la hipocalcemia puede resultar potencialmente mortal (ver sección 4.8). Se recomienda precaución cuando se administra ácido zoledrónico con medicamentos que causan hipocalcemia, ya que pueden tener un efecto sinérgico y provocar una hipocalcemia grave (ver sección 4.5). Antes de iniciar el tratamiento con ácido zoledrónico se deberá controlar el nivel de calcio sérico y corregir la hipocalcemia. Los pacientes deberán recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

Excipientes

Este medicamento contiene 360 mg de sodio por unidad de dosis, equivalente a 18% de la máxima ingesta diaria recomendada (IDR) de 2 g de sodio por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En ensayos clínicos, ácido zoledrónico se ha administrado simultáneamente con agentes anticancerosos, diuréticos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes. *In vitro*, ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450 (ver sección 5.2), aunque no se han realizado estudios clínicos estrictos de interacciones.

Se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglucósidos, calcitonina o diuréticos de asa, dado que estos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más largos de lo necesario (ver sección 4.4).

Se recomienda precaución cuando se utilice ácido zoledrónico junto con otros medicamentos 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 administre ácido zoledrónico en combinación con talidomida.

Se recomienda precaución cuando se administra ácido zoledrónico Hospira con fármacos antiangiogénicos dado que un incremento en la incidencia de ONM se ha observado en pacientes tratados de manera concomitante con estos fármacos

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Estudios de reproducción en animales con ácido zoledrónico han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Ácido zoledrónico no debe utilizarse durante el embarazo. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. Ácido zoledrónico está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

Se estudió ácido zoledrónico en ratas para evaluar los potenciales efectos adversos sobre la fertilidad de la generación parental y la F1. Esto provocó unos efectos farmacológicos exagerados que se consideraron relacionados con la inhibición del metabolismo cálcico óseo debida al producto, que dio lugar a hipocalcemia periparturienta, un efecto de clase de los bisfosfonatos, distocia y finalización temprana del estudio. Por lo tanto, estos resultados impiden determinar un efecto claro de ácido zoledrónico sobre la fertilidad en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Las reacciones adversas como mareo y somnolencia pueden tener influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, por lo tanto, se debe tener precaución con el uso de ácido zoledrónico cuando se vaya a conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los tres días posteriores a la administración de ácido zoledrónico se ha notificado de forma frecuente una reacción de fase aguda con síntomas que incluyen dolor óseo, fiebre, fatiga, artralgia, mialgia, escalofríos y artritis con subsecuente inflamación de las articulaciones; estos síntomas habitualmente se resuelven en pocos días (ver descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

Los siguientes riesgos importantes son los que se han identificado con ácido zoledrónico en las indicaciones autorizadas:

Alteración de la función renal, osteonecrosis de mandíbula, reacción de fase aguda, hipocalcemia, , fibrilación auricular, anafilaxis, enfermedad pulmonar intersticial. En la Tabla 2 se muestran las frecuencias para cada uno de estos riesgos identificados.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, relacionadas en la Tabla 2 se han recopilado de los ensayos clínicos y de las notificaciones post-comercialización, principalmente tras el tratamiento crónico con 4 mg de ácido zoledrónico:

Tabla 2

Las reacciones adversas están agrupadas por frecuencias, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Frecuentes:	Anemia
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, leucopenia
Raras:	Pancitopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Poco frecuentes:	Reacción de hipersensibilidad
Raras:	Edema angioneurótico
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Poco frecuentes:	Ansiedad, alteraciones de sueño
Raras:	Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Mareo, parestesia, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblores, somnolencia
Muy raras:	Convulsiones, hipoestesia y tetania (secundarias a hipocalcemia)
<i>Trastornos oculares</i>	
Frecuentes:	Conjuntivitis
Poco frecuentes:	Visión borrosa, escleritis e inflamación orbital
Raras:	Uveitis
Muy raras:	Episcleritis
<i>Trastornos cardiacos</i>	
Poco frecuentes:	Hipertensión, hipotensión, fibrilación auricular, hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio
Raras:	Bradycardia, , arritmias cardiacas (secundarias a hipocalcemia)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Poco frecuentes:	Disnea, tos, broncoconstricción
Raras:	Enfermedad pulmonar intersticial
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, , disminución del apetito
Poco frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia estomatitis, sequedad de boca
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Poco frecuentes:	Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuentes:	Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor

	generalizado
Poco frecuentes:	Espasmos musculares, osteonecrosis de mandíbula
Muy raras:	Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos) y otras localizaciones anatómicas incluyendo fémur y cadera
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Frecuentes:	Insuficiencia renal
Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria
Raras:	Síndrome adquirido de Fanconi
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y sofocos)
Poco frecuentes:	Astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso, reacción anafiláctica/shock, urticaria
Raras:	Artritis e inflamación de las articulaciones como síntoma de la reacción de la fase aguda
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Muy frecuentes:	Hipofosfatemia
Frecuentes:	Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia
Poco frecuentes:	Hipomagnesemia, hipopotasemia
Raras:	Hiperpotasemia, hipernatremia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Alteración de la función renal

Ácido zoledrónico se ha asociado con notificaciones de alteración renal. En un análisis agrupado de los datos de seguridad de los ensayos para el uso de ácido zoledrónico, en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con procesos malignos avanzados que afectan al hueso, la frecuencia de acontecimientos adversos de insuficiencia renal que se sospechó que estaban relacionados con ácido zoledrónico (reacciones adversas) fue el siguiente: mieloma múltiple (3,2%), cáncer de próstata (3,1%), cáncer de mama (4,3%), pulmón y otros tumores sólidos (3,2%). El potencial deterioro de la función renal puede aumentar por factores que incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de ácido zoledrónico u otros bisfosfonatos, así como un uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o un tiempo de perfusión más corto del actualmente recomendado. Se han notificado casos de deterioro renal, progresión a insuficiencia renal y diálisis en pacientes después de la dosis inicial o de una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico (ver sección 4.4).

Osteonecrosis de mandíbula

Se han descrito casos de osteonecrosis de las mandíbulas predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como ácido zoledrónico (ver sección 4.4). Muchos de estos pacientes que también recibían quimioterapia y corticoesteroides presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis, y la mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer tras una extracción dentaria u otras cirugías dentales.

Fibrilación auricular

En un ensayo clínico controlado, doble ciego, aleatorizado y de 3 años de duración que evaluó la eficacia y la seguridad de 5 mg de ácido zoledrónico administrados una vez al año frente a placebo en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas (OPM), la incidencia global de fibrilación auricular en pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico y placebo fue de un 2,5% (96 de 3.862) y de un 1,9% (75 de 3.852), respectivamente. La proporción de reacciones adversas graves de fibrilación auricular fue de 1,3% (51 de 3.862) y de 0,6% (22 de 3.852) en pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico y placebo, respectivamente. La diferencia observada en este ensayo no se ha observado en otros ensayos con ácido zoledrónico, incluyendo los ensayos con ácido zoledrónico 4 mg administrado cada 3-4 semanas en pacientes oncológicos. Se desconoce el mecanismo causante del aumento de la incidencia de fibrilación auricular en este ensayo clínico en particular.

Reacción de fase aguda

Esta reacción adversa al fármaco consiste en un grupo de síntomas que incluyen fiebre, mialgia, cefalea, dolor en las extremidades, náuseas, vómitos, diarrea, artralgia y artritis con subsecuente inflamación de las articulaciones. El tiempo de inicio es ≤ 3 días tras la perfusión de ácido zoledrónico, y la reacción también se describe con los términos de síntomas “similares a la gripe” o “post-administración”.

Fracturas atípicas del fémur

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara):

Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos).

Reacciones adversas asociadas con hipocalcemia

La hipocalcemia es un riesgo identificado importante en las indicaciones aprobadas de ácido zoledrónico. En base a la revisión de los casos procedentes de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización, existe evidencia suficiente para establecer una asociación entre el tratamiento con ácido zoledrónico, la hipocalcemia reportada como acontecimiento y el desarrollo secundario de arritmias cardíacas. Existe evidencia también de la asociación de acontecimientos neurológicos secundarios a hipocalcemia que incluyen: convulsiones, hipoestesia y tetania (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión [continuada de la relación beneficio/riesgo](#) del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia clínica sobre la sobredosis con ácido zoledrónico es limitada. Se ha notificado la administración de dosis de hasta 48 mg de ácido zoledrónico por error. Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas (ver sección 4.2) deben someterse a una monitorización estrecha, dado que se han observado alteración de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). Si se produce una hipocalcemia, debe administrarse perfusiones de gluconato cálcico, según criterio clínico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para el tratamiento de enfermedades óseas, bisfosfonatos, código ATC: M05BA08

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, 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, 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 proapoptótica sobre las células tumorales, efecto citostático sinérgico con otros medicamentos anticancerígenos, actividad antiadhesiva/invasiva.

Resultados de los ensayos clínicos en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea

El primer estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo comparó 4 mg de ácido zoledrónico con placebo para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (ERE) en pacientes con cáncer de próstata. La administración de 4 mg de ácido zoledrónico 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 4 mg de ácido zoledrónico en comparación con placebo. Los pacientes que recibieron 4 mg de ácido zoledrónico 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 4 mg de ácido zoledrónico sufrió fracturas patológicas. Los efectos del tratamiento fueron menos pronunciados en pacientes con lesiones blásticas. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 3.

En un segundo estudio, que incluía tumores sólidos diferentes del cáncer de mama y de próstata, 4 mg de ácido zoledrónico redujeron 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 4 mg de ácido zoledrónico en comparación con placebo. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 4.

Tabla 3: 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>	
	ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	ácido zoledrónico 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 4: 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>	
	ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	ácido zoledrónico 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	

Tabla 4: Resultados de eficacia (tumores sólidos distintos de cáncer de mama o próstata)						
	Algún ERE (+HIT)		Fracturas*		Radioterapia en hueso	
	ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	ácido zoledrónico 4 mg	Placebo
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 4 mg de ácido zoledrónico con pamidronato 90 mg cada 3 ó 4 semanas en pacientes con mieloma múltiple o cáncer de mama con al menos una lesión ósea. Los resultados demostraron que 4 mg de ácido zoledrónico mostraban 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 4 mg de ácido zoledrónico en comparación con los pacientes que recibieron pamidronato. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de mama o mieloma múltiple)						
	Algún ERE (+HIT)		Fracturas*		Radioterapia en hueso	
	ácido zoledrónico 4 mg	Pam 90 mg	ácido zoledrónico 4 mg	Pam 90 mg	ácido zoledrónico 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proporción de pacientes con ERE (%)	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

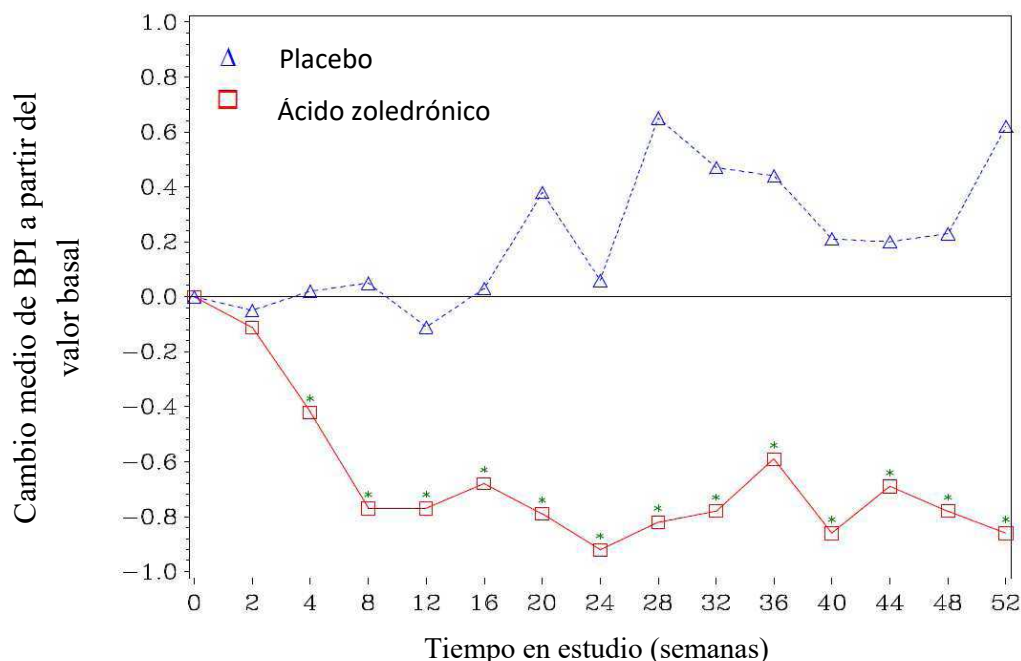
NAp: No aplicable

Se estudiaron también 4 mg de ácido zoledrónico en un ensayo controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego en 228 pacientes con metástasis óseas documentadas a partir de cáncer de mama, para evaluar el efecto de 4 mg de ácido zoledrónico sobre la tasa de eventos relacionados con el esqueleto (ERE), calculada como el número total de eventos ERE (excluyendo hipercalcemia y ajustado para fractura previa), dividido por el periodo total de riesgo. Los pacientes recibieron 4 mg de ácido zoledrónico o placebo cada cuatro semanas durante un año. Los pacientes se distribuyeron a partes iguales entre los grupos tratados con ácido zoledrónico y con placebo.

La tasa de ERE (eventos/persona año) fue 0,628 para ácido zoledrónico y 1,096 para placebo. La proporción de pacientes con, al menos, un ERE (excluyendo hipercalcemia) fue de 29,8% en el grupo tratado con ácido zoledrónico frente a 49,6% en el grupo con placebo ($p=0,003$). La mediana de tiempo hasta el inicio del primer ERE no se alcanzó en el brazo de tratamiento con ácido zoledrónico al final del ensayo y fue significativamente prolongada comparado con placebo ($p=0,007$). En un análisis de evento múltiple 4 mg de ácido zoledrónico redujeron el riesgo de EREs en un 41% ($RR=0,59$; $p=0,019$) comparado con placebo.

En el grupo tratado con ácido zoledrónico, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de medida del dolor (utilizando el “Brief Pain Inventory”, BPI) a las 4 semanas y en cada punto de tiempo posterior durante el estudio, en comparación a placebo (Figura 1). La puntuación en la escala de dolor obtenida con ácido zoledrónico fue consistentemente inferior a la basal y la reducción de dolor se acompañó de una tendencia decreciente en las puntuaciones obtenidas en la escala de uso de analgésicos.

Figura 1: Cambios medios en la puntuación de BPI respecto al valor basal. Las diferencias estadísticamente significativas están marcadas ($*p<0,05$) para las comparaciones entre tratamientos (4 mg de ácido zoledrónico frente a placebo)



El objetivo principal de este ensayo observacional fue estimar la incidencia acumulada de osteonecrosis de mandíbula (ONM) a los 3 años en pacientes con cáncer con metástasis ósea tratados con ácido zoledrónico. Se llevó a cabo el tratamiento de inhibición de osteoclastos, otros tratamientos del cáncer y de cuidado dental según estaba clínicamente indicado para representar lo mejor posible el manejo teórico y el basado en la comunidad. Se recomendó un examen dental al inicio pero no fue obligatorio.

Entre los 3491 pacientes evaluables, se confirmó un diagnóstico de ONM en 87 casos. La incidencia acumulada estimada global de ONM confirmada a los 3 años fue 2,8% (IC 95%:2,3-3,5%). Las tasas fueron 0,8% en el año 1 y 2,0% en el año 2. Las tasas de ONM confirmada a los 3 años fueron superiores en pacientes con mieloma (4,3%) y más bajas en pacientes con cáncer de mama (2,4%). Los casos de ONM confirmados en pacientes con mieloma múltiple fueron más elevados, de forma estadísticamente significativa ($p=0,03$), que en otros cánceres combinados.

Resultados de los ensayos clínicos en el tratamiento de la HIT

Los ensayos clínicos en hipercalcemia inducida por tumor (HIT) demostraron que 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 4 mg de ácido zoledrónico 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 ácido zoledrónico, y en el día 7 para 4 mg y 8 mg de ácido zoledrónico. Se observaron las proporciones de respuesta siguientes:

Tabla 6: Proporción de individuos con respuesta completa por día en estudios combinados de HIT			
	Día 4	Día 7	Día 10
Ácido zoledrónico 4 mg (N=86)	45,3% ($p=0,104$)	82,6% ($p=0,005$)*	88,4% ($p=0,002$)*
Ácido zoledrónico 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 ácido zoledrónico 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 de ácido zoledrónico). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos dosis de ácido zoledrónico.

En los ensayos clínicos a 69 pacientes que recayeron o fueron refractarios al tratamiento inicial (ácido zoledrónico 4 mg, 8 mg o pamidronato 90 mg) se les repitió el tratamiento con 8 mg de ácido zoledrónico. 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 de ácido zoledrónico.

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.

Población pediátrica

Resultados del ensayo clínico en el tratamiento de osteogénesis imperfecta grave en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad

Se compararon los efectos de ácido zoledrónico intravenoso en el tratamiento de pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con osteogénesis imperfecta grave (tipos I, III y IV) con los efectos de pamidronato intravenoso, en un ensayo abierto, internacional, multicéntrico, aleatorizado con 74 y 76 pacientes en cada grupo de tratamiento, respectivamente. El periodo de tratamiento del estudio fue de 12 meses precedidos por un periodo de screening de 4 a 9 semanas durante el cual se tomaron suplementos de vitamina D y calcio elemental durante al menos 2 semanas. En el programa clínico los pacientes de 1 a < 3 años recibieron 0,025 mg/kg de ácido zoledrónico (hasta una dosis única máxima de 0,35 mg) cada 3 meses y los pacientes de 3 a 17 años recibieron 0,05 mg/kg de ácido zoledrónico (hasta una dosis única máxima de 0,83 mg) cada 3 meses. Se llevó a cabo un ensayo de extensión para examinar la seguridad general y renal a largo plazo de la administración de ácido zoledrónico una vez al año o dos veces al año durante el periodo de tratamiento de la extensión de 12 meses en niños que habían completado un año de tratamiento con ácido zoledrónico o pamidronato en el estudio principal.

La variable principal del estudio fue el porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar desde el inicio hasta después de 12 meses de tratamiento. Los efectos del tratamiento sobre la DMO estimados fueron similares, pero el diseño del ensayo no fue suficientemente robusto para establecer la no inferioridad de eficacia para ácido zoledrónico. En particular, no se observó una evidencia clara de eficacia sobre la incidencia de fracturas o de dolor. Se notificaron efectos adversos de fracturas de los huesos largos en las extremidades inferiores en aproximadamente un 24% (fémur) y 14% (tibia) de los pacientes con osteogénesis imperfecta grave tratados con ácido zoledrónico frente a un 12% y 5% de pacientes tratados con pamidronato, independientemente del tipo de enfermedad y de la causalidad pero la incidencia global de fracturas fue comparable para los pacientes tratados con ácido zoledrónico y con pamidronato: 43%(32/74) frente a 41% (31/76). La interpretación del riesgo de fractura se confunde con el hecho de que las fracturas son acontecimientos frecuentes en pacientes con osteogénesis imperfecta grave, como parte del proceso de la enfermedad.

El tipo de reacciones adversas observadas en esta población fue similar a las observadas anteriormente en adultos con procesos malignos avanzados que afectan al hueso (ver sección 4.8). Las reacciones adversas, agrupadas por frecuencia, se presentan en la Tabla 7. Se utiliza la siguiente clasificación convencional: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 7: Reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta¹	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	Cefalea
<i>Trastornos cardiacos</i>	
Frecuentes:	Taquicardia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Frecuentes:	Nasofaringitis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	Vómitos, náuseas
Frecuentes:	Dolor abdominal
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuentes:	Dolor en las extremidades, artralgia, dolor musculoesquelético
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes:	Pirexia, fatiga
Frecuentes:	Reacción de fase aguda, dolor
<i>Exploraciones complementarias</i>	

Muy frecuentes:	Hipocalcemia
Frecuentes:	Hipofosfataemia

¹ Las reacciones adversas que aparecieron con frecuencias <5% se evaluaron médicamente y se demostró que estos casos eran consistentes con el perfil de seguridad bien establecido de ácido zoledrónico (ver sección 4.8).

En pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta grave, ácido zoledrónico parece que está asociado con riesgos más pronunciados de reacción de fase aguda, hipocalcemia y taquicardia no explicada, comparado con pamidronato, pero esta diferencia disminuyó tras las perfusiones posteriores.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene ácido zoledrónico en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor y la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

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 de ácido zoledrónico 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 de ácido zoledrónico el día 28.

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 cada 28 días no hubo acumulación de ácido zoledrónico en plasma. 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 ácido zoledrónico fue elevada, tal como se ha visto con otros bisfosfonatos.

No se dispone de datos farmacocinéticos de ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia ni en pacientes con insuficiencia hepática. 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 de ácido zoledrónico.

El aclaramiento renal de ácido zoledrónico se correlacionó 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).

En un estudio *in vitro* el ácido zoledrónico mostró una baja afinidad por los componentes celulares de la sangre humana, con una media de cociente de concentración en sangre y en plasma de 0,59 en un intervalo de concentración de 30 ng/ml a 5.000 ng/ml. La unión a proteínas plasmáticas es baja, con una fracción no unida que oscila desde el 60% a 2 ng/ml hasta el 77% a 2.000 ng/ml de ácido zoledrónico.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Datos farmacocinéticos limitados en niños con osteogénesis imperfecta grave sugieren que la farmacocinética de ácido zoledrónico en niños de 3 a 17 años es similar a la de los adultos a niveles de dosis mg/kg similares. Parece que la edad, el peso, el género y el aclaramiento de creatinina no tienen ningún efecto sobre la exposición sistémica a 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

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

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. Se observó distocia con la dosis mínima ensayada en ratas (0,01 mg/kg de peso corporal).

Mutagenicidad y potencial carcinogénico

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
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe entrar en contacto con otras soluciones que contengan calcio, y no se debe mezclar ni administrar por vía intravenosa con ningún otro medicamento en la misma vía de perfusión.

6.3 Periodo de validez

Bolsa no abierta: 2 años.

Después de la primera apertura: Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento durante su uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar en condiciones normales las 24 horas entre 2°C y 8°C. La solución conservada en nevera debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bolsa de 100 ml de polipropileno con un puerto twist-off de polipropileno, con tapón integrado, y envoltura de poliéster/polipropileno.

Tamaño del envase

Ácido zoledrónico Hospira se comercializa en envases de 1 bolsa.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Durante la preparación de la perfusión se deben utilizar técnicas asépticas. Para un sólo uso.

Sólo se deben utilizar soluciones transparentes libres de partículas y de coloración.

Se advierte a los profesionales sanitarios que no eliminen la porción no utilizada de Ácido zoledrónico Hospira mediante sistema de desagüe doméstico.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/800/003

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

Fecha de la primera autorización: 19 Noviembre 2012

Fecha de la última renovación: 24 Agosto 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información [detallada de este medicamento](#) está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido zoledrónico Hospira 5 mg/100 ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada bolsa con 100 ml de solución contiene 5 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).

Cada ml de solución contiene 0,05 mg de ácido zoledrónico anhidro (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Se debe hidratar adecuadamente a los pacientes antes de la administración de ácido zoledrónico. Esto es especialmente importante para los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y para los que reciben tratamiento con diuréticos.

Se recomienda un adecuado aporte de calcio y vitamina D asociado con la administración de ácido zoledrónico.

Para el tratamiento de la enfermedad de Paget, ácido zoledrónico sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. La dosis recomendada es una perfusión intravenosa única de 5 mg de ácido zoledrónico. En pacientes con enfermedad de Paget, es muy recomendable asegurar un adecuado suplemento de calcio correspondiente al menos a 500 mg de calcio elemental dos veces al día durante al menos 10 días después de la administración de ácido zoledrónico (ver sección 4.4).

Repetición del tratamiento de la enfermedad de Paget: Tras el inicio del tratamiento de la enfermedad de Paget con ácido zoledrónico se observa un periodo de remisión prolongado en pacientes respondedores. La repetición del tratamiento consiste en una perfusión intravenosa adicional de 5 mg de ácido zoledrónico después de un intervalo de un año o superior desde el tratamiento inicial en pacientes que hayan sufrido alguna recidiva. Se dispone de datos limitados de la repetición del tratamiento en la enfermedad de Paget (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Ácido zoledrónico está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 35 ml/min (ver

secciones 4.3 y 4.4).

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 35 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ningún ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis puesto que la biodisponibilidad, distribución y eliminación fueron similares en pacientes ancianos y en individuos más jóvenes.

Población pediátrica

Ácido Zoledrónico Hospira no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos para niños menores de 5 años de edad. Los datos actualmente disponibles para niños de 5 a 17 años están descritos en la sección 5.1.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Ácido zoledrónico Hospira (5 mg en 100 ml de solución para perfusión lista para uso) se administra mediante un sistema de perfusión con toma de aire y lentamente a una velocidad de perfusión constante. El tiempo de perfusión no debe ser inferior a 15 minutos. Para más información sobre la perfusión de Ácido zoledrónico Hospira, ver sección 6.6.

Debe darse el prospecto y la tarjeta de recuerdo para pacientes a los pacientes tratados con ácido zoledrónico Hospira.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier bisfosfonato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con hipocalcemia (ver sección 4.4).
- Insuficiencia renal grave con un aclaramiento de creatinina < 35 ml/min (ver sección 4.4).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Función renal

El uso de Ácido zoledrónico Hospira en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 35 ml/min) está contraindicado debido al incremento del riesgo de insuficiencia renal en esta población.

Después de la administración de ácido zoledrónico (ver sección 4.8) se ha observado insuficiencia renal, especialmente en pacientes con disfunción renal preexistente u otros riesgos, incluyendo edad avanzada, el uso simultáneo de medicamentos nefrotóxicos, terapia diurética concomitante (ver sección 4.5), o deshidratación producida después de la administración de ácido zoledrónico. Se ha observado insuficiencia renal en pacientes tras una única administración. Raramente se ha producido

insuficiencia renal que requiera diálisis o con un desenlace mortal en pacientes con insuficiencia renal subyacente o con alguno de los factores de riesgo descritos arriba.

Para minimizar el riesgo de reacciones adversas renales, deben considerarse las siguientes precauciones:

- El aclaramiento de creatinina debe calcularse en base al peso corporal usando la fórmula Cockcroft-Gault antes de cada dosis de ácido zoledrónico.
- El incremento transitorio de la creatinina sérica puede ser mayor en pacientes con disfunción renal subyacente.
- Debe considerarse la monitorización de la creatinina sérica en pacientes de riesgo.
- Ácido zoledrónico debe utilizarse con precaución cuando se utilice concomitantemente con otros medicamentos que puedan afectar a la función renal (ver sección 4.5).
- Debe hidratarse adecuadamente a los pacientes antes de la administración de ácido zoledrónico, especialmente a los pacientes de edad avanzada y aquellos pacientes que reciben tratamiento con diuréticos.
- Una dosis única de ácido zoledrónico no debe exceder los 5 mg y la duración de la perfusión debe de ser como mínimo de 15 minutos (ver sección 4.2).

Hipocalcemia

Antes de iniciar el tratamiento con ácido zoledrónico debe tratarse la hipocalcemia pre-existente mediante el aporte adecuado de calcio y vitamina D (ver sección 4.3). También deben tratarse eficazmente otras alteraciones del metabolismo mineral (p.ej. disminución en la reserva paratiroidea, malabsorción intestinal de calcio). Los médicos deben considerar la monitorización clínica de estos pacientes.

Una característica de la enfermedad ósea de Paget es la elevada tasa de recambio óseo. Debido al inicio rápido del efecto de ácido zoledrónico sobre el recambio óseo, puede aparecer una hipocalcemia transitoria, algunas veces sintomática, y que normalmente alcanza su máximo en los primeros 10 días después de la perfusión de ácido zoledrónico (ver sección 4.8).

Se recomienda un adecuado aporte de calcio y vitamina D asociado con la administración de ácido zoledrónico. Además, en pacientes con enfermedad de Paget, se recomienda asegurar un adecuado suplemento de calcio correspondiente al menos a 500 mg de calcio elemental dos veces al día, durante al menos 10 días después de la administración de ácido zoledrónico (ver sección 4.2).

Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la hipocalcemia y deben recibir una monitorización clínica adecuada durante el periodo de riesgo. En pacientes con enfermedad de Paget se recomienda la determinación del calcio sérico antes de la perfusión de ácido zoledrónico.

En pacientes tratados con bisfosfonatos, incluyendo ácido zoledrónico, se han notificado de forma poco frecuente casos graves y ocasionalmente incapacitantes de dolor óseo, articular y/o muscular (ver sección 4.8).

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

En la experiencia post-comercialización se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con ácido zoledrónico para la osteoporosis (ver sección 4.8).

En pacientes con lesiones abiertas sin cicatrizar en los tejidos blandos de la boca debe retrasarse el inicio del tratamiento o un nuevo ciclo de tratamiento. En pacientes con factores de riesgo concomitantes se recomienda un examen dental con una apropiada odontología preventiva y la evaluación individual del balance beneficio-riesgo antes del tratamiento con Ácido Zoledrónico Hospira.

Se deben considerar los siguientes factores de riesgo al evaluar el riesgo individual de desarrollar ONM:

- Potencia del medicamento inhibidor de la resorción ósea (mayor riesgo para los compuestos más potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulada del inhibidor de la resorción ósea.
- Cáncer, condiciones comórbidas (por ejemplo: anemia, coagulopatías, infecciones), fumadores.
- Terapias concomitantes: corticoesteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cuello y cabeza.
- Higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, dentaduras postizas mal ajustadas, antecedentes de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos como extracciones dentales.

Se debe animar a todos los pacientes a mantener una buena higiene oral, someterse chequeos dentales rutinarios, e informar de inmediato cualquier síntoma oral como movilidad dental, dolor o hinchazón, o la no curación de heridas o descargas durante el tratamiento con ácido zoledrónico. Durante el tratamiento los procesos dentales invasivos deben realizarse sólo tras una cuidadosa consideración y se debe evitar realizarlos próximos a la administración de ácido zoledrónico.

El plan de manejo de pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular debe establecerse en estrecha colaboración entre el médico prescriptor y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM. Cuando sea posible se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ácido zoledrónico hasta que la condición se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo contribuyentes.

Osteonecrosis del canal auditivo externo

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto 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 conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

Reacciones de fase aguda

Se han observado reacciones de fase aguda (RFAs) o síntomas post-administración tales como fiebre, mialgia, síntomas parecidos a la gripe, artralgia y cefalea, la mayoría de los cuales aparecieron durante los tres días posteriores a la administración de Ácido Zoledrónico Hospira.

Las RFAs a veces pueden ser graves o prolongadas en el tiempo. La incidencia de síntomas post-administración se puede reducir mediante la administración de paracetamol o ibuprofeno poco después de la administración de Ácido Zoledrónico Hospira. También es aconsejable posponer el tratamiento si el paciente está clínicamente inestable debido a una afección médica aguda ya que una RFA podría ser problemática (ver sección 4.8).

General

Existen otros productos que contienen ácido zoledrónico como principio activo, para indicaciones oncológicas. Pacientes que estén siendo tratados con Ácido zoledrónico Hospira no deben ser tratados con estos productos u otro bifosfonato de forma concomitante, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos agentes.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis. Se puede informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento está esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos. Ácido zoledrónico no se metaboliza sistémicamente y no afecta las enzimas humanas del citocromo P450 *in vitro* (ver sección 5.2). Ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas (aproximadamente un 43-55% unido) y por lo tanto son improbables las interacciones debidas al desplazamiento de medicamentos altamente unidos a proteínas.

Ácido zoledrónico se elimina mediante excreción renal. Se indica precaución cuando se administra ácido zoledrónico conjuntamente con medicamentos que pueden afectar significativamente a la función renal (p.ej. aminoglucósidos o diuréticos que pueden causar deshidratación) (ver sección 4.4).

En pacientes con alteraciones de la función renal, la exposición sistémica a medicamentos concomitantes que se excretan primariamente por vía renal, puede verse incrementada.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No se recomienda el uso de ácido zoledrónico en mujeres en edad fértil.

Embarazo

Ácido zoledrónico está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). No existen datos suficientes sobre la utilización de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con ácido zoledrónico han mostrado efectos de toxicidad en la reproducción incluyendo malformaciones (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Lactancia

Ácido zoledrónico está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Se desconoce si ácido zoledrónico se excreta en la leche materna.

Fertilidad

Se estudió ácido zoledrónico en ratas para evaluar las posibles reacciones adversas sobre la fertilidad de la generación parenteral y la generación F1. El resultado fueron reacciones farmacológicas exageradas que se consideran relacionadas con la inhibición de compuestos de la movilización del calcio óseo, como resultado de la hipocalcemia puerperal, efecto de clase de los bisfosfonatos, distocia y terminación anticipada del estudio. Por lo tanto, estos resultados no permitieron concluir que ácido zoledrónico tenga un efecto definitivo sobre la fertilidad en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ciertas reacciones adversas como el mareo, pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El porcentaje global de pacientes que experimentaron reacciones adversas fue de un 44,7%, 16,7% y 10,2% después de la primera, segunda y tercera perfusión, respectivamente. La incidencia de reacciones adversas individuales después de la primera perfusión fue: pirexia (17,1%), mialgia (7,8%), enfermedad parecida a la influenza (6,7%), artralgia (4,8%) y cefalea (5,1%), ver a continuación “reacciones de fase aguda”.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 1 se describen según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1

<i>Infecciones e infestaciones</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Influenza, nasofaringitis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Anemia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	<i>No conocida**</i>	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos raros de broncoespasmos, urticaria y angioedema, y casos muy raros de shock/reacción anafiláctica
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	<i>Frecuentes</i>	Hipocalcemia*
	<i>Poco frecuentes</i>	Disminución del apetito
	<i>Raras</i>	Hipofosfatemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Insomnio
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<i>Frecuentes</i>	Cefalea, mareos
	<i>Poco frecuentes</i>	Letargia, parestesia, somnolencia, temblores, síncope, disgeusia
<i>Trastornos oculares</i>	<i>Frecuentes</i>	Hiperemia ocular

	<i>Poco frecuentes</i>	Conjuntivitis, dolor ocular
	<i>Raras</i>	Uveítis, episcleritis, iritis
	<i>No conocida**</i>	Escleritis y paroftalmia
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Poco frecuentes</i>	Vértigo
Trastornos cardiacos	<i>Frecuentes</i>	Fibrilación auricular
	<i>Poco frecuentes</i>	Palpitaciones
Trastornos vasculares	<i>Poco frecuentes</i>	Hipertensión, rubor
	<i>No conocida**</i>	Hipotensión (alguno de los pacientes tenían factores de riesgo subyacentes)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Poco frecuentes</i>	Tos, disnea
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes</i>	Náuseas, vómitos, diarrea
	<i>Poco frecuentes</i>	Dispepsia, dolor abdominal superior, dolor abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de boca, esofagitis, dolor dental, gastritis#
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Poco frecuentes</i>	Erupción cutánea, hiperhidrosis, prurito, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Frecuentes</i>	Mialgia, artralgia, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en las extremidades
	<i>Poco frecuentes</i>	Dolor de cuello, rigidez musculoesquelética, inflamación de las articulaciones, espasmos musculares, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, rigidez articular, artritis, debilidad muscular
	<i>Raras</i>	Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur † (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos)
	<i>Muy raras</i>	Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos)
	<i>No conocida**</i>	Osteonecrosis de mandíbula (ver sección 4.4 y Efectos de clase en sección 4.8)
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes</i>	Aumento de creatinina en sangre, polaquiuria, proteinuria
	<i>No conocida**</i>	Alteraciones de la función renal. Raramente se han notificado casos de insuficiencia renal que precisen diálisis y casos con desenlace mortal en pacientes con disfunción renal preexistente u otros factores de riesgo como edad avanzada, el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, terapia diurética concomitante, o deshidratación durante el periodo post-perfusión

		(ver sección 4.4 y Efectos de clase en sección 4.8)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Muy frecuentes</i>	Pirexia
	<i>Frecuentes</i>	Enfermedad parecida a la influenza, resfriado, fatiga, astenia, dolor, malestar, reacción en el lugar de la perfusión
	<i>Poco frecuentes</i>	Edema periférico, sed, reacción de fase aguda, dolor torácico no cardíaco
	<i>No conocida**</i>	Deshidratación secundaria debida a reacciones de fase aguda (síntomas post-administración tales como pirexia, vómitos y diarrea)
Exploraciones complementarias	<i>Frecuentes</i>	Proteína C reactiva aumentada
	<i>Poco frecuentes</i>	Disminución de calcio en sangre

Observado en pacientes que reciben tratamiento concomitante con glucocorticoides

* Frecuente sólo en la enfermedad de Paget.

** Basado en notificaciones post-comercialización. La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

† Identificadas durante la experiencia post-comercialización.

Descripción de efectos adversos seleccionados

Fibrilación atrial

En el ensayo HORIZON sobre Fractura en pacientes Postmenopáusicas [PFT], (ver sección 5.1), la incidencia global de fibrilación auricular en pacientes que recibieron tratamiento con ácido zoledrónico y placebo fue de un 2,5% (96 de 3.862) y 1,9% (75 de 3.852), respectivamente. La proporción de reacciones adversas graves de fibrilación auricular se incrementó en pacientes que recibieron ácido zoledrónico (1,3%) (51 de 3.862) comparado con los pacientes que recibieron placebo (0,6%) (22 de 3.852) Se desconoce el mecanismo causante del aumento de la incidencia de fibrilación auricular. En los ensayos sobre osteoporosis (PFT, HORIZON – Ensayo sobre Fracturas Recurrentes [RFT]) las incidencias conjuntas de fibrilación auricular fueron comparables entre ácido zoledrónico (2,6%) y placebo (2,1%). Para las reacciones adversas graves de fibrilación auricular las incidencias conjuntas fueron de 1,3% para ácido zoledrónico y 0,8% para placebo.

Efectos de clase

Insuficiencia renal

Ácido zoledrónico se ha asociado con insuficiencia renal manifestada como deterioro de la función renal (es decir aumento de creatinina sérica) y en casos raros insuficiencia renal aguda. La insuficiencia renal se ha observado tras la administración de ácido zoledrónico, especialmente en pacientes con disfunción renal previa o factores de riesgo adicionales (p.ej. edad avanzada, pacientes oncológicos con quimioterapia, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, terapia diurética concomitante, deshidratación grave), la mayoría de ellos recibieron una dosis de 4 mg cada 3-4 semanas, pero se ha observado en pacientes tras una única administración.

En ensayos clínicos en osteoporosis, el cambio en el aclaramiento de creatinina (determinado anualmente antes de la administración) y la incidencia de insuficiencia renal y alteración renal fue comparable para los grupos tratados con ácido zoledrónico y con placebo a lo largo de los tres años. Se

observó un aumento transitorio de la creatinina sérica dentro de los 10 días en un 1,8% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico frente a un 0,8% de los pacientes tratados con placebo.

Hipocalcemia

En ensayos clínicos en osteoporosis, aproximadamente un 0,2% de los pacientes tuvieron un descenso notable de los niveles séricos de calcio (menos de 1,87 mmol/l) después de la administración de ácido zoledrónico. No se observaron casos sintomáticos de hipocalcemia.

En los ensayos con enfermedad de Paget, se observó hipocalcemia sintomática en aproximadamente un 1% de los pacientes, en todos los cuales se resolvió.

Basado en evaluaciones de laboratorio, en un 2,3% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico en un amplio ensayo clínico aparecieron de forma transitoria y asintomática niveles de calcio por debajo del intervalo normal de referencia (menos de 2,10 mmol/l), comparado con el 21% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico en los ensayos realizados en pacientes con enfermedad de Paget. La frecuencia de la hipocalcemia fue mucho menor en las subsiguientes perfusiones.

Todos los pacientes recibieron un adecuado suplemento con vitamina D y calcio en el ensayo de osteoporosis postmenopáusica, en el ensayo de la prevención de fracturas clínicas después de una fractura de cadera y en los ensayos en enfermedad de Paget (ver también sección 4.2). En el ensayo de la prevención de fracturas clínicas después de una fractura de cadera reciente, no se determinaron de forma rutinaria los niveles de vitamina D, pero previamente a la administración de ácido zoledrónico, la mayoría de pacientes recibieron una dosis de carga de vitamina D (ver sección 4.2).

Reacciones locales

En un ensayo clínico con un número elevado de pacientes, se notificaron reacciones locales en el lugar de perfusión (0,7%) después de la administración de ácido zoledrónico, tales como enrojecimiento, hinchazón y/o dolor.

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han descrito casos de osteonecrosis de mandíbula, predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, incluyendo ácido zoledrónico (ver sección 4.4). En un ensayo clínico con un número elevado de pacientes en 7.736 pacientes, se notificaron casos de osteonecrosis de la mandíbula en un paciente tratado con ácido zoledrónico y un paciente tratado con placebo. En la experiencia post-comercialización se han notificado casos de OMN con ácido zoledrónico.

Reacciones de fase aguda

El porcentaje global de pacientes que notificaron reacciones de fase aguda o síntomas post-administración (incluyendo casos graves) después de la administración de ácido zoledrónico fueron (frecuencias derivadas del estudio en tratamiento de osteoporosis postmenopáusica): fiebre (18,1%), mialgia (9,4%), síntomas parecidos a la gripe (7,8%), artralgia (6,8%) y cefalea (6,5%), la mayoría de los cuales aparecieron durante los tres primeros días posteriores a la administración de ácido zoledrónico. La mayoría de estos síntomas fueron leves a moderados y se resolvieron dentro de los tres días posteriores a su inicio. La incidencia de estos síntomas disminuyó con las dosis posteriores anuales de ácido zoledrónico. El porcentaje de pacientes que experimentaron reacciones adversas fue menor en un estudio más pequeño (19,5%, 10,4%, 10,7% después de la primera, segunda y tercera perfusión, respectivamente), en el que se utilizó profilaxis contra reacciones adversas (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a [notificar las sospechas](#) de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia clínica con sobredosis aguda es limitada. Los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser vigilados cuidadosamente. Si se produce una sobredosis que suponga una hipocalcemia clínicamente significativa, puede revertirse con un suplemento oral de calcio y/o una perfusión intravenosa de gluconato cálcico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para el tratamiento de enfermedades óseas, bisfosfonatos, código ATC: M05BA08

Mecanismo de acción

Ácido zoledrónico pertenece a la clase de los bisfosfonatos que contienen nitrógeno y actúa principalmente en el hueso. Es un inhibidor de la resorción ósea mediada por osteoclastos.

Efectos farmacodinámicos

La acción selectiva de los bisfosfonatos en los huesos se basa en su alta afinidad por el tejido óseo mineralizado.

La principal diana molecular de ácido zoledrónico en el osteoclasto es la enzima farnesil pirofosfato sintasa. La larga duración de la acción de ácido zoledrónico es atribuible a su gran afinidad a unirse al lugar activo de la farnesil pirofosfato (FPF) sintasa y su fuerte afinidad para unirse al tejido óseo mineralizado.

El tratamiento con ácido zoledrónico redujo rápidamente la tasa de recambio óseo desde los niveles postmenopáusicos elevados, alcanzando el punto más bajo para los marcadores de resorción a los 7 días, y para los marcadores de formación a las 12 semanas. Posteriormente los marcadores óseos se estabilizaron dentro del intervalo premenopáusico. No se observó una reducción progresiva de marcadores de recambio óseo con la administración anual repetida.

Eficacia clínica en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget

Ácido zoledrónico se estudió en pacientes hombres y mujeres mayores de 30 años con enfermedad ósea de Paget principalmente de leve a moderada (mediana de los niveles de fosfatasa alcalina en suero 2,6–3,0 veces por encima del límite superior del intervalo de referencia normal específico de la edad al entrar en el ensayo), confirmada por evidencia radiográfica.

En dos ensayos comparativos de 6 meses de duración, se demostró la eficacia de una perfusión de 5 mg de ácido zoledrónico frente a dosis diarias de 30 mg de risedronato durante 2 meses. Después de 6 meses, ácido zoledrónico mostró una respuesta del 96% (169/176) y una tasa de normalización de la fosfatasa alcalina sérica (SAP) de 89% (156/176), comparado con el 74% (127/171) y 58% (99/171), respectivamente, para risedronato (todas las $p < 0,001$).

En los resultados agrupados, se observó un descenso similar en la valoración de la gravedad del dolor y la interferencia del dolor respecto al valor basal durante más de 6 meses para ácido zoledrónico y risedronato.

Los pacientes que fueron clasificados como respondedores al final del ensayo pivotal de 6 meses fueron aptos para entrar en un periodo de extensión de seguimiento. De los 153 pacientes tratados con ácido zoledrónico y los 115 pacientes tratados con risedronato que entraron en un estudio de extensión observacional, tras una duración media de seguimiento de 3,8 años desde el momento de la administración, la proporción de pacientes que finalizaron el Periodo de Observación Prolongado debido a la necesidad de repetir el tratamiento (según criterio clínico) fue superior en risedronato (48 pacientes, o 41,7%) comparado con ácido zoledrónico (11 pacientes o 7,2%). El tiempo medio para finalizar el Periodo de Observación Prolongado debido a la necesidad de repetir el tratamiento fue superior para ácido zoledrónico (7,7 años) que para risedronato (5,1 años).

Seis pacientes que alcanzaron respuesta terapéutica 6 meses después de recibir tratamiento con ácido zoledrónico y que posteriormente experimentaron recaída de la enfermedad durante el periodo extenso de seguimiento fueron tratados nuevamente con ácido zoledrónico después de un tiempo promedio de 6,5 años desde el tratamiento inicial a la repetición del tratamiento. Cinco de los 6 pacientes mostraron niveles de fosfatasa alcalina sérica (SAP) dentro del rango normal a los 6 meses (análisis de la última observación, LOCF de sus siglas en inglés).

Se evaluó la histología del hueso en 7 pacientes con enfermedad de Paget tras 6 meses del tratamiento con 5 mg de ácido zoledrónico. Los resultados de la biopsia ósea mostraron un hueso de calidad normal sin evidencia de alteración en el remodelado óseo ni defectos en la mineralización. Estos resultados fueron consecuentes con la evidencia de normalización de los marcadores bioquímicos del recambio óseo.

Población pediátrica

Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes pediátricos de 5 a 17 años tratados con glucocorticoides que sufrieron un descenso de la densidad mineral ósea (puntuación Z de -0,5 o menor de la DMO en la columna lumbar) y una fractura de bajo impacto/fragilidad. La población de pacientes aleatorizada en este ensayo (población por ITT) incluía pacientes con varios subtipos de enfermedades reumáticas, enfermedad inflamatoria intestinal, o distrofia muscular de Duchenne. Se planeó el ensayo para incluir 92 pacientes, sin embargo, solo se reclutaron 34 pacientes y se aleatorizaron a recibir una perfusión de ácido zoledrónico intravenoso de 0,05 mg/kg (máx. 5 mg) dos veces al año o placebo durante un año. Todos los pacientes necesitaron recibir un tratamiento de base de vitamina D y calcio.

La perfusión de ácido zoledrónico dió como resultado un aumento de la diferencia media de mínimos cuadrados (LS) en la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar de 0,41 al mes 12 con respecto al valor basal comparado con placebo (IC95%: 0,02, 0,81, 18 y 16 pacientes, respectivamente). No hubo efecto evidente sobre la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar después de 6 meses de tratamiento. En el mes 12 se observó una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en tres marcadores de recambio óseo (PINP, BSAP, NTX) en el grupo de ácido zoledrónico comparado con el grupo placebo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el contenido mineral óseo corporal total entre pacientes tratados con ácido zoledrónico en comparación con placebo a los 6 ó 12 meses. No hay una evidencia clara que establezca un vínculo entre los cambios en la DMO y la prevención de fracturas en niños con esqueletos en crecimiento.

No se observaron nuevas fracturas vertebrales en el grupo de ácido zoledrónico comparado con dos nuevas fracturas en el grupo placebo.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia después de la perfusión de ácido zoledrónico fueron artralgia (28%), pirexia (22%), vómitos (22%), cefaleas (22%), náuseas (17%), mialgia (17%), dolor (17%), diarrea (11%) e hipocalcemia (11%).

Más pacientes en el grupo de ácido zoledrónico notificaron reacciones adversas graves que en el grupo de placebo (5 [27,8%] pacientes en comparación con 1 [6,3%] paciente).

En el ensayo abierto de 12 meses, de extensión del ensayo central mencionado anteriormente, no se observaron nuevas fracturas clínicas. Sin embargo, 2 pacientes, uno en cada grupo de tratamiento del ensayo central (grupo de ácido zoledrónico: 1/9, 11,1% y grupo placebo: 1/14, 7,1%), presentaron nuevas fracturas vertebrales morfométricas. No se observaron nuevos datos de seguridad.

No se han podido establecer, a partir de estos ensayos y en esta población, datos de seguridad a largo plazo.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene ácido zoledrónico en todos los grupos de la población pediátrica en la enfermedad ósea de Paget (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

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 dieron como resultado los datos farmacocinéticos siguientes, observándose que son independientes de la dosis.

Distribución

Después de iniciar la perfusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del principio activo 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.

Eliminación

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 cada 28 días no hubo acumulación del principio activo en plasma. Las fases de disposición tempranas (α y β , con valores $t_{1/2}$ anteriores) representan presumiblemente una captación rápida por el hueso y la excreción renal.

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. Esta captación por el hueso es común en todos los bisfosfonatos y presumiblemente es consecuencia de la analogía estructural al pirofosfato. Como con los otros bisfosfonatos, el tiempo de retención de ácido zoledrónico en los huesos es muy largo. 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. Se observó que la variabilidad inter- e intra- individual del aclaramiento plasmático de ácido zoledrónico fue del 36% y 34%, respectivamente. 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 (AUC).

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos con ácido zoledrónico. Dado que ácido zoledrónico no se metaboliza en humanos y que se ha hallado que tiene un potencial escaso o nulo de actuar directamente y/o como inhibidor irreversible y dependiente del metabolismo de las enzimas del P450, es improbable que ácido zoledrónico reduzca el aclaramiento metabólico de las sustancias que se metabolizan mediante los sistemas enzimáticos del citocromo P450. Ácido zoledrónico no se une de forma significativa a las proteínas plasmáticas (aproximadamente un 43-55%

unido) y la unión es independiente de la concentración. Por lo tanto, son improbables las interacciones resultantes de un desplazamiento de medicamentos unidos fuertemente a proteínas.

Poblaciones especiales (ver sección 4.2)

Insuficiencia renal

El aclaramiento renal de ácido zoledrónico se correlacionó con el aclaramiento de creatinina, representando el aclaramiento renal un $75 \pm 33\%$ del aclaramiento de creatinina, cuya media fue de 84 ± 29 ml/min (intervalo 22 a 143 ml/min) en los 64 pacientes estudiados. Se observaron pequeños incrementos en el AUC(0-24hr), de alrededor del 30% al 40% en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, comparado con pacientes con función renal normal, y una ausencia de acumulación del medicamento tras dosis múltiples independientemente de la función renal, sugieren que no son necesarios los ajustes de dosis de ácido zoledrónico en caso de insuficiencia renal leve (Clcr = 50–80 ml/min) y moderada hasta un aclaramiento de creatinina de 35 ml/min. El uso de ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 35 ml/min) está contraindicado debido a un incremento del riesgo de insuficiencia renal en esta población.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

La dosis única máxima no letal por vía intravenosa fue de 10 mg/kg de peso corporal en ratones y 0,6 mg/kg en ratas. En estudios en perros, una dosis única de 1,0 mg/kg (6 veces la exposición terapéutica humana recomendada basada en el AUC) administrada como perfusión durante 15 minutos, fue bien tolerada, sin efectos renales.

Toxicidad crónica y subcrónica

En los estudios de perfusión intravenosa, se estableció la tolerabilidad renal de ácido zoledrónico en ratas a las que se administraron 0,6 mg/kg como perfusiones de 15 minutos a intervalos de 3 días, seis veces en total (para una dosis acumulada que corresponde a niveles del AUC de aproximadamente 6 veces la exposición terapéutica humana) mientras que cinco perfusiones de 15 minutos de 0,25 mg/kg administradas a intervalos de 2–3 semanas (una dosis acumulada que corresponde a 7 veces la exposición terapéutica humana) fueron bien toleradas en perros. En los estudios de administración intravenosa en bolo, las dosis que fueron bien toleradas disminuyeron al aumentar la duración del estudio: 0,2 y 0,02 mg/kg diarios fueron bien toleradas durante 4 semanas en ratas y perros, respectivamente pero sólo 0,01 mg/kg y 0,005 mg/kg en ratas y perros, respectivamente, cuando se administraron durante 52 semanas.

La administración repetida a plazos más largos con exposiciones acumuladas que exceden la exposición humana máxima prevista, produjo efectos toxicológicos en otros órganos, incluyendo el tracto gastrointestinal, el hígado y el lugar de la administración intravenosa. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. El hallazgo más frecuente en los estudios de dosis repetida consistió en un aumento de la sustancia esponjosa primaria en las metafisis de huesos largos de animales en crecimiento con prácticamente todas las dosis, hecho que refleja la actividad antiresortiva del fármaco.

Toxicidad en la reproducción

Se realizaron estudios de teratogenicidad en dos especies, en ambas mediante administración subcutánea. Se observó teratogenicidad en ratas a dosis $\geq 0,2$ mg/kg y se manifestó por malformaciones externas, viscerales y esqueléticas. Se observó distocia a la menor dosis (0,01 mg/kg de peso corporal) estudiada en ratas. No se observaron efectos teratógenos o embriofetales en conejos, aunque la toxicidad materna fue pronunciada a 0,1 mg/kg debido a un descenso en los niveles séricos de calcio.

Mutagenicidad y potencial carcinogénico

Ácido zoledrónico no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad realizados y los ensayos de carcinogénesis no revelaron ninguna evidencia de potencial carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol

Citrato de sodio

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No se debe dejar que este medicamento entre en contacto con soluciones que contengan calcio. No se debe mezclar ni administrar Ácido zoledrónico Hospira conjuntamente por vía intravenosa con cualquier otro medicamento.

6.3 Periodo de validez

Bolsa sin abrir: 2 años

Después de abrir: 24 horas entre 2°C y 8°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del manipulador y no deberían superar normalmente las 24 horas entre 2°C y 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bolsa de 100 ml de polipropileno con un puerto twist-off de polipropileno, con tapón integrado, y envoltura de poliéster/polipropileno.

Tamaño de envase

Ácido zoledrónico Hospira se comercializa en envases de una bolsa.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un único uso.

Sólo debe utilizarse la solución transparente, libre de partículas e incolora.

La solución, si se ha refrigerado, debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración. Durante la preparación de la perfusión deben seguirse técnicas asépticas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8 NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/800/004

9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 Noviembre 2012
Fecha de la última renovación: 24 Agosto 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información [detallada de este medicamento](http://www.ema.europa.eu) está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC se asegurará de que una tarjeta de recordatorio para el paciente en relación con la osteonecrosis de la mandíbula se implementa.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ESTUCHE CON 1 VIAL**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión EFG
ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 4 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
4 mg/5 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Solo para vía intravenosa
Diluir antes de usar
Para un único uso

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Estable entre 2°C y 8°C durante 24 horas tras la dilución

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/800/001
EU/1/12/800/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

ETIQUETA DEL VIAL

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

Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión EFG
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

Diluir antes de usar

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE PARA 1 BOLSA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml solución para perfusión EFG
ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada bolsa contiene 4 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene manitol, citrato de sodio, agua para preparaciones inyectables y cloruro de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión
4 mg/100 ml (*aparece en un círculo*)
1 bolsa intravenosa

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Solo para vía intravenosa
Para un único uso

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/800/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

ETIQUETA DE LA BOLSA

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

Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml solución para perfusión EFG
ácido zoledrónico
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

(Incluido en la sección 1)

6. OTROS

Pfizer Europe MA EEIG

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

ESTUCHE PARA 1 BOLSA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Zoledrónico Hospira 5 mg/100 ml solución para perfusión EFG
ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada bolsa de 100 ml contiene 5 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión

1 bolsa intravenosa

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Solo para vía intravenosa

Para un único uso

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Después de abierto: 24 horas entre 2°C y 8°C

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/800/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

ETIQUETA DE LA BOLSA

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

Ácido Zoledrónico Hospira 5 mg/100 ml solución para perfusión EFG
ácido zoledrónico
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

(Incluido en la sección 1)

6. OTROS

Pfizer Europe MA EEIG

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Ácido zoledrónico Hospira 4 mg/5ml concentrado para solución para perfusión EFG ácido zoledrónico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le sea administrado este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero. Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

Contenido del prospecto

1. Qué es Ácido zoledrónico Hospira y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le sea administrado Ácido zoledrónico Hospira
3. Cómo usar Ácido zoledrónico Hospira
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ácido zoledrónico Hospira
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ácido zoledrónico Hospira y para qué se utiliza

El principio activo de Ácido zoledrónico Hospira es ácido zoledrónico, que pertenece a un grupo de sustancias llamadas bisfosfonatos. Ácido zoledrónico actúa uniéndose a los huesos y reduciendo la velocidad del remodelamiento óseo. Se utiliza para:

- **Prevenir las complicaciones óseas**, p. ej. fracturas, en pacientes adultos con metástasis óseas (diseminación del cáncer desde el lugar primario hasta el hueso).
- **Reducir la cantidad de calcio** en la sangre en pacientes adultos 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 se conoce como hipercalcemia inducida por tumor (HIT).

2. Qué necesita saber antes de que le sea administrado Ácido zoledrónico Hospira

Siga cuidadosamente todas las instrucciones que le dé su médico.

Su médico le realizará análisis de sangre antes de empezar el tratamiento con Ácido zoledrónico Hospira y controlará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares.

No se le debe administrar Ácido zoledrónico Hospira:

- si está en periodo de lactancia.
- si es alérgico al ácido zoledrónico, otro bisfosfonato (grupo de sustancias a las que pertenece ácido zoledrónico), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencia y precauciones

Antes de que se le administre Ácido zoledrónico Hospira, informe a su médico:

- si tiene o ha tenido un **problema de riñón**.
- si tiene o ha tenido **dolor, hinchazón o adormecimiento** de la mandíbula, o una sensación de pesadez en la mandíbula o se le mueve un diente. Su médico le recomendará exámenes dentales antes de comenzar el tratamiento con Ácido Zoledrónico Hospira.

- si está recibiendo **tratamiento dental** o va a someterse a cirugía dental, informe a su dentista que está siendo tratado con Ácido zoledrónico Hospira además informe a su médico sobre sus tratamientos dentales.

Mientras esté en tratamiento con ácido zoledrónico Hospira, debe mantener una buena higiene oral (incluyendo un cepillado de dientes regular) y chequeos dentales rutinarios.

Contacte inmediatamente con su médico y dentista si tiene algún problema con la boca o los dientes como los dientes sueltos, dolor o hinchazón, o la no curación de heridas o descargas, ya que estos síntomas pueden ser de una enfermedad llamada osteonecrosis de la mandíbula.

Pueden tener un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula los pacientes que se someten a quimioterapia y / o radioterapia, que tomen esteroides, que se sometan a cirugía dental, que no reciben atención dental de rutina, que tienen enfermedades de las encías, que son fumadores, o que fueron tratados previamente con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir los trastornos óseos).

Se han descrito niveles reducidos de calcio en la sangre (hipocalcemia), que a veces se manifiestan con calambres musculares, piel seca y sensación de quemazón en pacientes que han recibido ácido zoledrónico. Se ha descrito ritmo irregular del corazón (arritmia cardiaca), convulsiones, espasmos y contracciones musculares involuntarias (tetania) secundarios a hipocalcemia grave. En algunos casos, la hipocalcemia puede resultar potencialmente mortal. Si tiene alguna de las condiciones descritas, informe a su médico inmediatamente. Si sufre una hipocalcemia previa, esta se deberá corregir antes de recibir la primera dosis de ácido zoledrónico. Le proporcionarán suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

Pacientes de 65 años y mayores

Ácido Zoledrónico Hospira se puede administrar a personas de 65 años y mayores. No existen evidencias que sugieran que son necesarias precauciones adicionales.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Ácido Zoledrónico Hospira en adolescentes y niños menores de 18 años.

Otros medicamentos y Ácido zoledrónico Hospira

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Es especialmente importante que informe a su médico si está tomando:

- Aminoglucósidos (medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones graves), calcitonina (un tipo de medicamento utilizado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y la hipercalcemia), diuréticos de asa (un tipo de medicamento para el tratamiento de la tensión arterial alta o edema) u otros medicamentos que disminuyen el calcio dado que la combinación de éstos con bisfosfonatos puede disminuir acentuadamente la concentración de calcio en sangre.
- Talidomida (un medicamento utilizado para tratar un tipo de cáncer de la sangre que afecta al hueso) o cualquier otro medicamento que pueda perjudicar los riñones.
- Otros medicamentos que también contienen ácido zoledrónico y que se utilizan para tratar la osteoporosis y otras enfermedades no cancerosas del hueso, o cualquier otro bisfosfonato, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos medicamentos administrados junto a Ácido zoledrónico Hospira.
- Medicamentos antiangiogénicos (utilizados para tratar el cáncer), puesto que la combinación de estos medicamentos con ácido zoledrónico se ha asociado con notificaciones de osteonecrosis de la mandíbula (ONM).

Embarazo y lactancia

No le deben administrar Ácido zoledrónico Hospira si está embarazada. Informe a su médico si está embarazada o cree que podría estarlo.

No le deben administrar Ácido zoledrónico Hospira si está en periodo de lactancia.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

En casos muy raros se ha observado somnolencia y adormecimiento con el uso de Ácido zoledrónico Hospira. Por lo tanto deberá tener cuidado al conducir, utilizar máquinas o realizar otras actividades que requieran mucha atención.

Ácido zoledrónico Hospira contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar Ácido zoledrónico Hospira

- Ácido zoledrónico Hospira sólo debe ser administrado por profesionales sanitarios experimentados en la administración de bisfosfonatos intravenosos, es decir, administrados en la vena.
- Su médico le recomendará beber una cantidad suficiente de agua antes de cada tratamiento para ayudar a prevenir la deshidratación.
- Siga exactamente todas las demás instrucciones indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero.

Qué cantidad de Ácido zoledrónico Hospira se administra

- La dosis única habitual 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.

Con qué frecuencia se administra Ácido zoledrónico Hospira

- Si está siendo tratado para la prevención de complicaciones óseas debidas a metástasis óseas, le administrarán una perfusión de Ácido zoledrónico Hospira cada tres a cuatro semanas.
- Si está siendo tratado para reducir la cantidad de calcio en la sangre, normalmente sólo le administrarán una perfusión de Ácido zoledrónico Hospira.

Cómo se administra Ácido zoledrónico Hospira

- Ácido zoledrónico Hospira se administra como un goteo (perfusión) en vena que debe durar como mínimo 15 minutos y que debe administrarse como una solución intravenosa única en una vía de perfusión separada.

A los pacientes que no tienen niveles de calcio en la sangre demasiado altos también se les prescribirá suplementos de calcio y vitamina D para tomar cada día.

Si usa más Ácido zoledrónico Hospira del que debe

Si ha recibido dosis superiores a las recomendadas debe ser controlado estrechamente por su médico. Esto se debe a que puede desarrollar alteraciones de los electrolitos séricos (p. ej. valores anormales de calcio, fósforo y magnesio en sangre) y/o cambios en la función del riñón, incluyendo insuficiencia renal grave. Si el nivel de calcio llega a ser demasiado bajo, puede ser necesario que le administren un suplemento de calcio mediante perfusión.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los más frecuentes son generalmente leves y probablemente desaparecerán después de un corto intervalo de tiempo.

Informe a su médico inmediatamente si sufre alguno de los siguientes efectos adversos:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Alteración grave del riñón (normalmente lo determinará su médico con un análisis de sangre específico).
- Nivel bajo de calcio en la sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca que no cicatrizan, descarga mandibular, adormecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, o pérdida de un diente. Estos pueden ser signos de daño en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis). Informe a su médico y dentista inmediatamente si presenta estos síntomas durante el tratamiento con Ácido Zoledrónico Hospira o después de haber suspendido el tratamiento.
- Se ha observado ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular) en pacientes tratados con ácido zoledrónico para osteoporosis postmenopáusicas. Se desconoce actualmente si ácido zoledrónico causa este ritmo cardíaco irregular pero debe informar a su médico si presenta estos síntomas después de haber recibido ácido zoledrónico.
- Reacción alérgica grave: dificultad para respirar, hinchazón sobretodo de la cara y la garganta.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): A consecuencia de niveles de calcio bajos: ritmo irregular del corazón (arritmia cardíaca; secundaria a hipocalcemia).

- Una alteración del riñón conocida como síndrome Fanconi (normalmente lo determinará su médico con un análisis de orina específico).

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas): Como consecuencia de los niveles de calcio bajos: convulsiones, adormecimiento y tetania (secundarias a hipocalcemia). Consulte a su médico si usted tiene dolor de oído, el oído le supura o sufre una infección de oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.

- También se han observado de forma rara casos de osteonecrosis en otros huesos a parte de la mandíbula, especialmente en la cadera o el muslo. Informe a su médico inmediatamente si tiene síntomas como la aparición o un empeoramiento de molestias, dolor o rigidez mientras está recibiendo tratamiento con Ácido Zoledrónico Hospira o después de interrumpir el tratamiento.

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Bajo nivel de fosfatos en la sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza y síndrome similar a la gripe que consiste en 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 desaparecen después de un corto periodo de tiempo (un par de horas o días).
- Reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, así como pérdida de apetito.
- Conjuntivitis.
- Nivel bajo de glóbulos rojos en la sangre (anemia).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Reacciones de hipersensibilidad.
- Tensión arterial baja.
- Dolor en el pecho.
- Reacciones en la piel (enrojecimiento e hinchazón) en el lugar de la perfusión, erupción, picor.
- Tensión arterial elevada, dificultad para respirar, mareo, ansiedad, trastornos del sueño, alteraciones del gusto, temblores, hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de la boca.
- Disminución del número de glóbulos blancos y plaquetas.
- Nivel bajo de magnesio y potasio en la sangre. Su médico lo controlará y tomará cualquier medida necesaria.
- Aumento de peso.
- Aumento de la sudoración.
- Adormecimiento.
- Visión borrosa, lagrimeo en los ojos, sensibilidad de los ojos a la luz.
- Repentino enfriamiento con desmayo, flojedad o colapso.
- Dificultad para respirar con silbidos o tos.
- Urticaria.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Disminución del ritmo cardiaco.
- Confusión.
- Fracturas atípicas del fémur (hueso del muslo) que pueden ocurrir en raras ocasiones sobre todo en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Informe a su médico si nota dolor, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle, ya que pueden ser síntomas precoces e indicativos de una posible fractura del fémur.
- Enfermedad intersticial del pulmón (inflamación del tejido que rodea los sacos de aire de los pulmones).
- Síntomas parecidos a la gripe incluyendo artritis e inflamación de las articulaciones.
- Enrojecimiento doloroso del ojo y/o hinchazón.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Desvanecimiento debido a una tensión arterial baja.
- Dolor intenso en los huesos, las articulaciones y/o los músculos, ocasionalmente incapacitante.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ácido zoledrónico Hospira

Su médico, farmacéutico o enfermero sabe cómo conservar Ácido zoledrónico Hospira (ver sección 6).

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ácido zoledrónico Hospira

- El principio activo de Ácido zoledrónico Hospira es ácido zoledrónico. Un vial contiene 4 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).
- Los demás componentes son: manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ácido zoledrónico Hospira se suministra como un concentrado líquido (referido como “concentrado para solución para perfusión” o “concentrado estéril”) en un vial. Un vial contiene 4 mg de ácido zoledrónico.

Cada envases contiene 1 vial con concentrado.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Responsable de la fabricación

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL SANITARIO**Como preparar y administrar Ácido zoledrónico Hospira**

- Para preparar la solución para perfusión conteniendo 4 mg de ácido zoledrónico, diluir el concentrado de Ácido zoledrónico Hospira (5ml) con 100 ml de solución para perfusión exenta de calcio u otro catión divalente. Si se requiere una dosis más baja de Ácido

zoledrónico Hospira, 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 una solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% p/v) o una solución de glucosa al 5% p/v.

No mezclar Ácido zoledrónico Hospira concentrado con soluciones que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de Ringer lactato.

Instrucciones para la preparación de dosis más bajas de Ácido zoledrónico Hospira:

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

- Para un solo uso. Cualquier parte de la solución no utilizada se debe eliminar. Sólo se deben utilizar soluciones transparentes libres de partículas y de coloración. Durante la preparación de la perfusión se deben utilizar técnicas asépticas.

- Desde el punto de vista microbiológico, la solución diluida para perfusión debe ser utilizada inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación durante su uso antes de su administración son responsabilidad del usuario y no deberían superar en condiciones normales las 24 horas a entre 2°C y 8°C. la solución refrigerada debe alcanzar la temperatura ambiente antes de su administración.

- La solución que contiene ácido zoledrónico se administra como una única perfusión intravenosa en 15 minutos en una vía de perfusión separada. Los pacientes deben ser evaluados antes y después de la administración de Ácido zoledrónico Hospira para asegurar que están adecuadamente hidratados.

- Los estudios realizados con vías de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno no mostraron incompatibilidad con Ácido zoledrónico Hospira.

- Dado que no se dispone de datos sobre la compatibilidad de Ácido zoledrónico Hospira con otras sustancias administradas por vía intravenosa, Ácido zoledrónico Hospira no debe mezclarse con otros medicamentos/sustancias y siempre debe administrarse por una vía de perfusión separada.

Conservación de Ácido zoledrónico Hospira

- Mantener Ácido zoledrónico Hospira fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y en el envase después de CAD.
- El vial sin abrir no requiere condiciones especiales de conservación.
- La solución para perfusión de Ácido zoledrónico Hospira diluida se debe utilizar inmediatamente para evitar la contaminación microbiana.

Prospecto: información para el usuario

Ácido zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml solución para perfusión EFG ácido zoledrónico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le sea administrado este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ácido zoledrónico Hospira y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le sea administrado Ácido zoledrónico Hospira
3. Cómo usar Ácido zoledrónico Hospira
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ácido zoledrónico Hospira
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ácido zoledrónico Hospira y para qué se utiliza

El principio activo de Ácido zoledrónico Hospira es ácido zoledrónico, que pertenece a un grupo de sustancias llamadas bisfosfonatos. Ácido zoledrónico actúa uniéndose a los huesos y reduciendo la velocidad del remodelamiento óseo. Se utiliza para:

- **Prevenir las complicaciones óseas**, p. ej. fracturas, en pacientes adultos con metástasis óseas (diseminación del cáncer desde el lugar primario hasta el hueso).
- **Reducir la cantidad de calcio** en la sangre en pacientes adultos 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 se conoce como hipercalcemia inducida por tumor (HIT).

2. Qué necesita saber antes de que le sea administrado Ácido zoledrónico Hospira

Siga cuidadosamente todas las instrucciones que le dé su médico.

Su médico le realizará análisis de sangre antes de empezar el tratamiento con Ácido zoledrónico Hospira y controlará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares.

No se le debe administrar Ácido zoledrónico Hospira:

- si está en periodo de lactancia.
- si es alérgico al ácido zoledrónico, otro bisfosfonato (grupo de sustancias a las que pertenece ácido zoledrónico), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencia y precauciones

Antes de que se le administre Ácido zoledrónico Hospira, informe a su médico:

- si tiene o ha tenido un problema de riñón.
- si tiene o ha tenido dolor, hinchazón o adormecimiento de la mandíbula, o una sensación de pesadez en la mandíbula o se le mueve un diente. Su médico le recomendará exámenes dentales antes de comenzar el tratamiento con Ácido Zoledrónico Hospira
- Si está recibiendo tratamiento dental o va a someterse a cirugía dental, informe a su dentista que está siendo tratado con Ácido zoledrónico Hospira además informe a su médico sobre sus

tratamientos dentales.

Mientras esté en tratamiento con ácido zoledrónico Hospira, debe mantener una buena higiene oral (incluyendo un cepillado de dientes regular) y chequeos dentales rutinarios.

Contacte inmediatamente con su médico y dentista si tiene algún problema con la boca o los dientes como los dientes sueltos, dolor o hinchazón, o la no curación de heridas o descargas, ya que estos síntomas pueden ser de una enfermedad llamada osteonecrosis de la mandíbula.

Pueden tener un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula los pacientes que se someten a quimioterapia y / o radioterapia, que tomen esteroides, que se sometan a cirugía dental, que no reciben atención dental de rutina, que tienen enfermedades de las encías, que son fumadores, o que fueron tratados previamente con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir los trastornos óseos).

Se han descrito niveles reducidos de calcio en la sangre (hipocalcemia), que a veces se manifiestan con calambres musculares, piel seca y sensación de quemazón en pacientes que han recibido ácido zoledrónico. Se ha descrito ritmo irregular del corazón (arritmia cardíaca), convulsiones, espasmos y contracciones musculares involuntarias (tetania) secundarios a hipocalcemia grave. En algunos casos, la hipocalcemia puede resultar potencialmente mortal. Si tiene alguna de las condiciones descritas, informe a su médico inmediatamente. Si sufre una hipocalcemia previa, esta se deberá corregir antes de recibir la primera dosis de ácido zoledrónico. Le proporcionarán suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

Pacientes de 65 años y mayores

Ácido Zoledrónico Hospira se puede administrar a personas de 65 años y mayores. No existen evidencias que sugieran que son necesarias precauciones adicionales.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Ácido Zoledrónico Hospira en adolescentes y niños menores de 18 años.

Otros medicamentos y Ácido zoledrónico Hospira

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Es especialmente importante que informe a su médico si está tomando:

- Aminoglucósidos (medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones graves), calcitonina (un tipo de medicamento utilizado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y la hipercalcemia), diuréticos de asa (un tipo de medicamento para el tratamiento de la tensión arterial alta o edema) u otros medicamentos que disminuyen el calcio que la combinación de éstos con bisfosfonatos puede disminuir acentuadamente la concentración de calcio en sangre.
- Talidomida (un medicamento utilizado para tratar un tipo de cáncer de la sangre que afecta al hueso) o cualquier otro medicamento que pueda perjudicar los riñones.
- Otros medicamentos que también contienen ácido zoledrónico y que se utilizan para tratar la osteoporosis y otras enfermedades no cancerosas del hueso, o cualquier otro bisfosfonato, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos medicamentos administrados junto a Ácido zoledrónico Hospira.
- Medicamentos antiangiogénicos (utilizados para tratar el cáncer), puesto que la combinación de estos medicamentos con ácido zoledrónico se ha asociado con notificaciones de osteonecrosis de la mandíbula (ONM).

Embarazo y lactancia

No le deben administrar Ácido zoledrónico Hospira si está embarazada. Informe a su médico si está embarazada o cree que podría estarlo.

No le deben administrar Ácido zoledrónico Hospira si está en periodo de lactancia.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

En casos muy raros se ha observado somnolencia y adormecimiento con el uso de Ácido zoledrónico Hospira. Por lo tanto deberá tener cuidado al conducir, utilizar máquinas o realizar otras actividades que requieran mucha atención.

Ácido zoledrónico Hospira contiene sodio.

Este medicamento contiene 360 mg mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada unidad de dosis. Esto equivale al 18% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo usar Ácido zoledrónico Hospira

- Ácido zoledrónico Hospira sólo debe ser administrado por profesionales sanitarios experimentados en la administración de bisfosfonatos intravenosos, es decir, administrados en la vena.
- Su médico le recomendará beber una cantidad suficiente de agua antes de cada tratamiento para ayudar a prevenir la deshidratación.
- Siga exactamente todas las demás instrucciones indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero.

Qué cantidad de Ácido zoledrónico Hospira se administra

- La dosis única habitual 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.

Con qué frecuencia se administra Ácido zoledrónico Hospira

- Si está siendo tratado para la prevención de complicaciones óseas debidas a metástasis óseas, le administrarán una perfusión de Ácido zoledrónico Hospira cada tres a cuatro semanas.
- Si está siendo tratado para reducir la cantidad de calcio en la sangre, normalmente sólo le administrarán una perfusión de Ácido zoledrónico Hospira.

Cómo se administra Ácido zoledrónico Hospira

- Ácido zoledrónico Hospira se administra como un goteo (perfusión) en vena que debe durar como mínimo 15 minutos y que debe administrarse como una solución intravenosa única en una vía de perfusión separada.

A los pacientes que no tienen niveles de calcio en la sangre demasiado altos también se les prescribirá suplementos de calcio y vitamina D para tomar cada día.

Si usa más Ácido zoledrónico Hospira del que debe

Si ha recibido dosis superiores a las recomendadas debe ser controlado estrechamente por su médico. Esto se debe a que puede desarrollar alteraciones de los electrolitos séricos (p. ej. valores anormales de calcio, fósforo y magnesio en sangre) y/o cambios en la función del riñón, incluyendo insuficiencia renal grave. Si el nivel de calcio llega a ser demasiado bajo, puede ser necesario que le administren un suplemento de calcio mediante perfusión.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los más frecuentes son generalmente leves y probablemente desaparecerán después de un corto intervalo de tiempo.

Informe a su médico inmediatamente si sufre alguno de los siguientes efectos adversos:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Alteración grave del riñón (normalmente lo determinará su médico con un análisis de sangre específico).
- Nivel bajo de calcio en la sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca que no cicatrizan, descarga mandibular, adormecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, o pérdida de un diente. Estos pueden ser signos de daño en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis). Informe a su médico y dentista inmediatamente si presenta estos síntomas durante el tratamiento con Ácido Zoledrónico Hospira o después de haber suspendido el tratamiento.
- Se ha observado ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular) en pacientes tratados con ácido zoledrónico para osteoporosis postmenopáusicas. Se desconoce actualmente si ácido zoledrónico causa este ritmo cardíaco irregular pero debe informar a su médico si presenta estos síntomas después de haber recibido ácido zoledrónico.
- Reacción alérgica grave: dificultad para respirar, hinchazón sobretodo de la cara y la garganta.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- A consecuencia de niveles de calcio bajos: ritmo irregular del corazón (arritmia cardíaca; secundaria a hipocalcemia).
- Un trastorno de la función renal denominada síndrome de Fanconi (normalmente será determinado por su médico con ciertos análisis de orina).

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Como consecuencia de los niveles de calcio bajos: convulsiones, adormecimiento y tetania (secundarias a hipocalcemia).
- Consulte a su médico si usted tiene dolor de oído, el oído le supura o sufre una infección de oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.
- También se han observado de forma rara casos de osteonecrosis en otros huesos a parte de la mandíbula, especialmente en la cadera o el muslo. Informe a su médico inmediatamente si tiene síntomas como la aparición o un empeoramiento de molestias, dolor o rigidez mientras está recibiendo tratamiento con Ácido Zoledrónico Hospira o después de interrumpir el tratamiento.

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Bajo nivel de fosfatos en la sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza y síndrome similar a la gripe que consiste en 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 desaparecen después de un corto periodo de tiempo (un par de horas o días).
- Reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, así como pérdida de apetito.
- Conjuntivitis.
- Nivel bajo de glóbulos rojos en la sangre (anemia).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Reacciones de hipersensibilidad.
- Tensión arterial baja.

- Dolor en el pecho.
- Reacciones en la piel (enrojecimiento e hinchazón) en el lugar de la perfusión, erupción, picor.
- Tensión arterial elevada, dificultad para respirar, mareo, ansiedad, trastornos del sueño, alteraciones del gusto, temblores, hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca.
- Disminución del número de glóbulos blancos y plaquetas.
- Nivel bajo de magnesio y potasio en la sangre. Su médico lo controlará y tomará cualquier medida necesaria.
- Aumento de peso
- Aumento de la sudoración
- Adormecimiento.
- Visión borrosa, lagrimeo en los ojos, sensibilidad de los ojos a la luz.
- Repentino enfriamiento con desmayo, flojedad o colapso.
- Dificultad para respirar con silbidos o tos.
- Urticaria.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Disminución del ritmo cardiaco.
- Confusión.
- Fracturas atípicas del fémur (hueso del muslo) que pueden ocurrir en raras ocasiones sobre todo en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Informe a su médico si nota dolor, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle, ya que pueden ser síntomas precoces e indicativos de una posible fractura del fémur.
- Enfermedad intersticial del pulmón (inflamación del tejido que rodea los sacos de aire de los pulmones).
- Síntomas parecidos a la gripe incluyendo artritis e inflamación de las articulaciones.
- Enrojecimiento doloroso del ojo y/o hinchazón.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Desvanecimiento debido a una tensión arterial baja.
- Dolor intenso en los huesos, las articulaciones y/o los músculos, ocasionalmente incapacitante.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o [enfermero](#), incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ácido zoledrónico Hospira

Su médico, farmacéutico o enfermero sabe cómo conservar Ácido zoledrónico Hospira (ver sección 6).

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ácido zoledrónico Hospira

- El principio activo de Ácido zoledrónico Hospira 4mg/100 ml solución para perfusión, es ácido zoledrónico. Cada bolsa de 100 ml de solución contiene 4 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).
Un ml de solución contiene 0,04 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).
- Los demás componentes son: manitol, citrato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables. (ver sección 2, Ácido zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml solución para perfusión contiene sodio)

Aspecto del producto y contenido del envase

Ácido zoledrónico Hospira es una solución transparente e incolora. Se suministra en bolsas de plástico de 100 ml de solución para perfusión lista para ser usada. Cada envase contiene una bolsa con 4mg de ácido zoledrónico.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Responsable de la fabricación

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL SANITARIO

Como preparar y administrar Ácido zoledrónico Hospira

- Ácido zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml solución para perfusión contiene 4mg de ácido zoledrónico en 100 ml de solución para perfusión para uso inmediato en pacientes con función renal normal.
- Para un solo uso. Cualquier parte de la solución no utilizada se debe eliminar. Sólo se deben utilizar soluciones transparentes libres de partículas y de coloración. Durante la preparación de la perfusión se deben utilizar técnicas asépticas
- Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente después de la primera apertura. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento durante su uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar en condiciones normales las 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. La solución conservada en nevera debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.
- La solución que contiene ácido zoledrónico se administra (sin posterior dilución o mezcla con otras soluciones de perfusión) como una única perfusión intravenosa en 15 minutos en una vía de perfusión separada. Los pacientes deben ser evaluados antes y después de la administración de ácido zoledrónico para asegurar que están adecuadamente hidratados.
- En pacientes con función renal normal, ácido zoledrónico 4 mg/100 ml solución para perfusión puede ser usado inmediatamente sin ninguna preaparación adicional. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis reducidas de ácido zoledrónico Hospira preparadas según las instrucciones a continuación.

Para preparar dosis reducidas para pacientes con un valor basal de $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min, consultar la Tabla 1 inferior. Extraer de la bolsa el volumen de solución de Ácido zoledrónico Hospira solución indicado antes de la administración.

Tabla 1: Preparación de dosis reducidas de ácido zoledrónico 4 mg/100 ml solución para perfusión

Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	Extraer la siguiente cantidad de Ácido zoledrónico Hospira solución para perfusión (ml)	Dosis ajustada (mg de ácido zoledrónico)
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

* Las dosis se han calculado asumiendo un AUC objetivo de 0,66 (mg•hr/l) ($CL_{Cr} = 75$ 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.

- Los estudios realizados con vías de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno no mostraron incompatibilidad con Ácido zoledrónico Hospira.
- Dado que no se dispone de datos sobre la compatibilidad de Ácido zoledrónico Hospira con otras sustancias administradas por vía intravenosa, Ácido zoledrónico Hospira no debe mezclarse con otros medicamentos/sustancias y siempre debe administrarse por una vía de perfusión separada.

Conservación de Ácido zoledrónico Hospira

- Mantener Ácido zoledrónico Hospira fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD.
- La bolsa no requiere condiciones especiales de conservación.
- Después de la apertura de la bolsa, el producto se debe usar inmediatamente para evitar la contaminación microbiana.

Prospecto: información para el usuario

Ácido zoledrónico Hospira 5 mg / 100 ml solución para perfusión EFG ácido zoledrónico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le sea administrado este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ácido zoledrónico Hospira y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le sea administrado Ácido zoledrónico Hospira
3. Cómo se administra Ácido zoledrónico Hospira
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ácido zoledrónico Hospira
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ácido zoledrónico Hospira y para qué se utiliza

Ácido zoledrónico Hospira contiene ácido zoledrónico como sustancia activa. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados bisfosfonatos y se utiliza para tratar la enfermedad ósea de Paget en adultos.

Es normal que el hueso viejo se elimine y sea sustituido por material de hueso nuevo. Este proceso se llama remodelado óseo. En la enfermedad de Paget, el proceso de remodelado óseo es demasiado rápido y el nuevo hueso se forma de una manera desordenada, lo que lo hace más frágil de lo normal. Si no se trata la enfermedad, los huesos pueden deformarse, causar dolor y romperse. Ácido zoledrónico Hospira funciona normalizando el proceso de remodelado óseo, asegurando la formación de hueso normal y de esta manera restaurando la resistencia del hueso.

2. Qué necesita saber antes de que le sea administrado Ácido zoledrónico Hospira

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico, farmacéutico o enfermera antes de que le administren Ácido zoledrónico Hospira.

No se le debe administrar Ácido zoledrónico Hospira

- si es alérgico al ácido zoledrónico, a otros bisfosfonatos o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene hipocalcemia (niveles de calcio en la sangre demasiado bajos).
- si tiene problemas graves de riñón.
- si está embarazada.
- si está en periodo de lactancia.
-

Advertencias y precauciones

Antes de que se le administre Ácido zoledrónico Hospira, informe a su médico:

- si está siendo tratado con cualquier medicamento que contenga ácido zoledrónico, que es también la sustancia activa de Ácido Zoledronico Hospira (el ácido zoledrónico se utiliza en pacientes adultos con ciertos tipos de cáncer para prevenir las complicaciones óseas o reducir la

- cantidad de calcio).
- si tiene o ha tenido un problema de riñón.
- si no puede tomar suplementos de calcio diarios.
- si le han extraído quirúrgicamente parcial o totalmente las glándulas paratiroides del cuello.
- si le han extirpado algún segmento de intestino.

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de un efecto adverso llamado osteonecrosis de mandíbula (ONM) (daño en los huesos de la mandíbula) en los pacientes que recibieron ácido zoledrónico para el tratamiento de la osteoporosis. La ONM también puede ocurrir después de suspender el tratamiento.

Es importante tratar de evitar el desarrollo de la ONM, ya que es una condición dolorosa que puede ser difícil de tratar. Con el fin de reducir el riesgo de desarrollar osteonecrosis de mandíbula, debe tomar algunas precauciones.

Antes de recibir tratamiento con Ácido zoledrónico Hospira, dígame a su médico, farmacéutico o enfermera si:

- Tiene algún problema en la boca o en los dientes, como una mala salud dental, enfermedades de las encías, o si tiene prevista una extracción dental;
- Si no recibe atención dental de rutina o no ha tenido un chequeo dental desde hace mucho tiempo;
- Si es fumador (ya que esto puede aumentar el riesgo de problemas dentales);
- Si previamente ha sido tratado con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir los trastornos óseos);
- Si está tomando medicamentos llamados corticosteroides (como prednisona o dexametasona)
- Si tiene cáncer.

Su médico puede pedirle que se someta a un examen dental antes de comenzar el tratamiento con ácido zoledrónico Hospira.

Mientras esté en tratamiento con ácido zoledrónico Hospira, debe mantener una buena higiene oral (incluyendo un cepillado de dientes regular) y recibir chequeos dentales rutinarios. Si usa dentadura postiza debe asegurarse de que esta se ajusta adecuadamente. Si está en tratamiento dental o tiene que someterse a una cirugía dental (por ejemplo, extracción dental), informe a su médico sobre su tratamiento dental y dígame a su dentista que está recibiendo tratamiento con ácido zoledrónico Hospira. Contacte con su médico y dentista de inmediato si tiene algún problema con la boca o los dientes como los dientes flojos, dolor o hinchazón, o la no curación de heridas o descargas, ya que estos pueden ser signos de osteonecrosis de mandíbula.

Pruebas de control

Su médico le deberá realizar un análisis de sangre para comprobar su función renal (niveles de creatinina) antes de cada dosis de ácido zoledrónico. Es importante que beba por lo menos dos vasos de líquido (como el agua), unas pocas horas antes de recibir ácido zoledrónico, tal como le indicó su médico.

Niños y adolescentes

No está recomendado el uso de Ácido zoledrónico Hospira en menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Ácido zoledrónico Hospira

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Es importante para su médico saber todos los medicamentos que está tomando, especialmente si está tomando algún medicamento que pueda afectar a sus riñones (p. ej. aminoglucósidos) o diuréticos que pueden causar deshidratación.

Embarazo y lactancia

No se le debe administrar ácido zoledrónico si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene la intención de quedarse embarazada.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Si se siente mareado mientras está recibiendo Ácido zoledrónico Hospira, no conduzca ni use máquinas hasta que se sienta mejor.

Ácido zoledrónico Hospira contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo se administra Ácido zoledrónico Hospira

Siga exactamente todas las instrucciones indicadas por su médico o enfermera. Consulte a su médico o enfermero si tiene dudas.

Para el tratamiento de la enfermedad de Paget, Ácido Zoledrónico Hospira solo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget.

La dosis normal es de 5 mg, que se le administra como una perfusión inicial en vena, por su médico o enfermero. La perfusión dura al menos 15 minutos. Ácido zoledrónico Hospira puede actuar durante más de un año y su médico le informará si necesita ser tratado de nuevo.

Su médico puede aconsejarle que tome suplementos de calcio y de vitamina D (p.ej. comprimidos) durante al menos los diez primeros días después de la administración de Ácido zoledrónico Hospira. Es importante que siga estrictamente esta recomendación para que el nivel de calcio en la sangre no disminuya demasiado (hipocalcemia), en el periodo después de la perfusión. Su médico le informará respecto de los síntomas asociados con la hipocalcemia.

Uso de ácido zoledrónico con alimentos y bebidas

Asegúrese de que bebe suficiente cantidad de líquidos (al menos uno o dos vasos) antes y después del tratamiento con Ácido zoledrónico, tal como le indicó su médico. Esto le va a ayudar a prevenir la deshidratación. El día que le administren ácido zoledrónico puede comer con normalidad. Esto es especialmente importante en pacientes que toman diuréticos y en pacientes de edad avanzada (de más de 65 años de edad).

Si olvidó una dosis de Ácido zoledrónico Hospira

Contacte con su médico u hospital tan pronto como sea posible para acordar otro día para su visita.

Antes de interrumpir el tratamiento con Ácido zoledrónico Hospira

Si está considerando la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Ácido zoledrónico Hospira, acuda a su próxima visita y consúltelo con su médico. Su médico le informará y decidirá durante cuánto tiempo debe recibir tratamiento con Ácido zoledrónico Hospira.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos relacionados con la primera perfusión son muy frecuentes (aparecen en más del 30% de los pacientes) pero son menos frecuentes después de las siguientes perfusiones. La mayoría de estos efectos adversos, como fiebre y resfriado, dolor en los músculos o articulaciones y dolor de cabeza, aparecen en los tres primeros días después de la administración de Ácido zoledrónico Hospira. Los síntomas son normalmente de leves a moderados y desaparecen a los tres días. Su médico puede recomendarle un analgésico débil, como ibuprofeno o paracetamol, para reducir estos efectos adversos. La posibilidad de que aparezcan estos efectos adversos disminuye con las posteriores dosis de Ácido zoledrónico Hospira.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

En pacientes a los que se les administra ácido zoledrónico para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica se ha observado ritmo cardiaco irregular (fibrilación auricular). Aun no está claro que ácido zoledrónico cause el ritmo cardiaco irregular pero si sufre estos síntomas tras haberle administrado ácido zoledrónico debe de informar de ello a su médico.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Hinchazón, enrojecimiento, dolor y picor de ojos o sensibilidad de los ojos a la luz

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

Consulte a su médico si usted tiene dolor de oído, el oído le supura o sufre una infección de oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dolor en la boca y/o mandíbula, hinchazón o úlceras en la boca que no cicatrizan, descarga de la mandíbula, adormecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula o pérdida de un diente; estos pueden ser signos de un daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis). Si sufre estos síntomas durante el tratamiento con Ácido Zoledrónico hospira o después de haber suspendido el tratamiento, informe inmediatamente a su médico y dentista.

Puede sufrir alteraciones en los riñones (p. ej. disminución de la cantidad de orina). Su médico deberá hacerle un análisis de sangre para comprobar el funcionamiento de sus riñones antes de cada dosis de ácido zoledrónico. Es importante que beba al menos 2 vasos de líquido (como agua), unas pocas horas antes de recibir ácido zoledrónico, tal y como le indicó el profesional sanitario.

Si sufre alguno de los síntomas anteriores, ha de contactar inmediatamente con su médico.

Ácido zoledrónico puede causar otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Fiebre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Dolor de cabeza, mareo, sensación de mareo, vómitos, diarrea, dolor muscular, dolor en los huesos y/o articulaciones, dolor en la espalda, brazos o piernas, síntomas parecidos a la gripe (p.e. cansancio, resfriado, dolor muscular y de las articulaciones) escalofríos, sensación de cansancio y pérdida de interés, debilidad, dolor, malestar, hinchazón y/o dolor en el lugar de inyección.

Se han notificado en pacientes con enfermedad de Paget, síntomas debidos a niveles de calcio bajos en sangre, como espasmos musculares o adormecimiento o una sensación de hormigueo especialmente en la zona alrededor de la boca.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Gripe, infecciones del tracto respiratorio superior, disminución del recuento de células rojas, pérdida de apetito, insomnio, somnolencia que puede provocar reducción de la alerta y la conciencia, sensación de hormigueo o adormecimiento, cansancio extremo, temblor, pérdida temporal de la conciencia, infección del ojo o irritación o inflamación con dolor y enrojecimiento, , sensación de mareo en la que todo gira alrededor, presión sanguínea aumentada, rubor, tos, falta de aire (disnea), molestia estomacal, dolor abdominal, estreñimiento, sequedad de boca, acidez gástrica, erupción cutánea, sudoración excesiva, picor, enrojecimiento de la piel, dolor de cuello, rigidez en los músculos, huesos y/o articulaciones, hinchazón de las articulaciones, espasmos musculares, dolor en el hombro, dolor en los músculos del pecho o en la caja torácica, inflamación de las articulaciones, debilidad muscular, resultados alterados de la analítica renal, frecuencia alterada de la necesidad de orinar, hinchazón de las manos, tobillos o pies, sed, dolor dental, alteración del gusto.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

Fracturas atípicas del fémur (hueso del muslo) que pueden ocurrir en raras ocasiones sobre todo en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis.

Informe a su médico si nota dolor, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle, ya que pueden ser síntomas precoces e indicativos de una posible fractura del fémur. Niveles bajos de fosfato en la sangre.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Reacciones alérgicas graves incluidas vértigo y dificultad en la respiración, hinchazón principalmente de la cara y garganta, disminución de la presión sanguínea, deshidratación secundaria a reacciones de fase aguda (síntomas post-administración tales como fiebre, vómitos y diarrea).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. **También puede** comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ácido zoledrónico Hospira

Su médico, farmacéutico o enfermero saben cómo se debe conservar correctamente Ácido zoledrónico Hospira.

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche y en la

- bolsa después de CAD.
- La bolsasin abrir no requiere condiciones especiales de conservación.
 - - Después de abrir la bolsa, el producto se debe utilizar inmediatamente para evitar la contaminación microbiana. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar normalmente las 24 horas entre 2°C y 8°C. La solución, si se ha refrigerado, debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ácido zoledrónico Hospira

- El principio activo es ácido zoledrónico. Cada bolsa de 100 ml de solución contiene 5 mg de ácido zoledrónico anhidro (como monohidrato).
- Un ml de solución contiene 0,05 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).
- Los demás componentes son manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ácido zoledrónico Hospira es una solución transparente e incolora. Se presenta en bolsas de plástico de 100 ml como solución para perfusión lista para su uso. Se presenta en envases unitarios que contienen una bolsa.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Responsable de la fabricación

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

DE
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

NL
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

EE
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

AT
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

ES
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

PT
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

HR
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

RO
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

IE
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

SI
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

SK
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

FI
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

UK
Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL SANITARIO

Cómo preparar y administrar Ácido zoledrónico Hospira

- Ácido zoledrónico Hospira está preparado para el uso.

Para un único uso. Deberá descartarse cualquier parte de solución no utilizada. Sólo deberá utilizarse la solución transparente y libre de partículas y de coloración. Ácido zoledrónico Hospira no se debe mezclar o administrar por vía intravenosa con ningún otro medicamento y debe administrarse mediante una línea de perfusión con toma de aire separada a una velocidad de perfusión constante. El tiempo de perfusión no debe ser inferior a 15 minutos. No se debe dejar que Ácido zoledrónico Hospira entre en contacto con cualquier solución que contenga calcio. Si se ha refrigerado, dejar que la solución refrigerada alcance la temperatura ambiente antes de la administración. Durante la preparación de la perfusión deberán seguirse técnicas asépticas. La perfusión debe realizarse según la práctica clínica habitual.

Cómo conservar Ácido zoledrónico Hospira

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la bolsa después de CAD.
- Las bolsas no abiertas no requieren condiciones especiales de conservación.
- Tras abrir la bolsa, el producto debe utilizarse inmediatamente con el fin de evitar contaminación microbiana. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar normalmente las 24 horas entre 2°C y 8°C. La solución, si se ha refrigerado, debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración