

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Solución transparente 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 medac solo debe ser prescrito y administrado a los pacientes por profesionales sanitarios con experiencia en la administración de bisfosfonatos intravenosos.

Posología

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

Adultos y personas 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 a 4 semanas.

También 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 personas de edad avanzada

La dosis recomendada en hipercalcemia (concentración corregida de calcio sérico respecto a la albúmina $\geq 12,0$ mg/dl o $3,0$ 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 µmol/l o > 4,5 mg/dl. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica < 400 µmol/l o < 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, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 265 µmol/l o > 3,0 mg/dl.

En pacientes con metástasis óseas que presentan 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
50-60	3,5 mg*
40-49	3,3 mg*
30-39	3,0 mg*

*Las dosis se han calculado asumiendo un AUC objetivo de 0,66 (mg•h/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 o 124 µmol/l), un aumento de 0,5 mg/dl o 44 µmol/l;
- Para pacientes con creatinina basal anormal (> 1,4 mg/dl o > 124 µmol/l), un aumento de 1,0 mg/dl u 88 µmol/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 que antes de la interrupción del tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del 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 medac 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión, posteriormente diluido en 100 ml (ver sección 6.6), se debe administrar como una perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo.

Después de la dilución del concentrado, la solución preparada debe ser transparente, incolora y sin partículas visibles.

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis reducidas de ácido zoledrónico (ver la sección anterior “Posología” y la sección 6.3).

Instrucciones para preparar dosis reducidas de Ácido zoledrónico medac

Retirar un volumen apropiado del concentrado necesario de la siguiente manera:

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

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

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

La cantidad de solución para perfusión retirada deberá diluirse posteriormente hasta 100 ml utilizando solución inyectable de cloruro sódico estéril 9 mg/ml (0,9%) o solución de glucosa al 5% p/V. La dosis deberá administrarse como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo.

Ácido zoledrónico medac 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.

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 que contienen ácido zoledrónico como principio activo para las indicaciones de la osteoporosis y el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. Los pacientes que están siendo tratados con Ácido zoledrónico medac no deben recibir tratamiento concomitante con dichos medicamentos ni con ningún otro bisfosfonato, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos agentes.

Insuficiencia renal

Deberá evaluarse apropiadamente a los pacientes con HIT con 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.

Al igual que sucede con otros bisfosfonatos, el ácido zoledrónico se ha asociado con casos 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, progresión a insuficiencia renal y diálisis después de la administración de la dosis inicial o de una dosis única 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 (ver sección 4.2). El tratamiento con Ácido zoledrónico medac se debe reanudar a la misma dosis administrada antes de la interrupción del tratamiento.

En vista del impacto potencial del 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 solo se dispone de datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave, no pueden darse recomendaciones específicas para esta población de pacientes.

Osteonecrosis de mandíbula

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer, tratados con bisfosfonatos, incluido el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos descritos se han asociado con procesos dentales, tales como una extracción dental. Muchos mostraron signos de infección local, incluida osteomielitis.

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

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

Dolor musculoesquelético

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y/o muscular grave y ocasionalmente incapacitante en pacientes que toman bisfosfonatos. Sin embargo, estos informes han sido infrecuentes. Esta categoría de medicamentos incluye el ácido zoledrónico. 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 presentó un alivio de los síntomas al suspender el tratamiento. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al administrar otra vez el mismo medicamento 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 la relación 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglucósidos, dado que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más largos de los necesarios.

Se recomienda precaución cuando se utilice 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 administren bisfosfonatos por vía intravenosa en combinación con talidomida.

Se han recibido notificaciones de ONM en pacientes tratados con ácido zoledrónico y medicamentos antiangiogénicos de forma concomitante.

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 posible riesgo en seres humanos. No debe utilizarse Ácido zoledrónico medac durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

Se estudió el 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 del 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 del ácido zoledrónico en la conducción y utilización de 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 y escalofríos; 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 la mandíbula, reacción de fase aguda, hipocalcemia, efectos adversos oculares, fibrilación auricular, anafilaxis. En la Tabla 1 se muestran las frecuencias para cada uno de estos riesgos identificados.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, relacionadas en la Tabla 1, se han recopilado de los ensayos clínicos y de las notificaciones poscomercialización, principalmente tras el tratamiento crónico con 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 del sueño
Raras:	Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Mareo, parestesia, alteración del gusto, hipoestesia, hiperestesia, temblores, somnolencia
<i>Trastornos oculares</i>	
Frecuentes:	Conjuntivitis
Poco frecuentes:	Visión borrosa, escleritis, inflamación orbital
Muy raras:	Uveítis, episcleritis
<i>Trastornos cardiacos</i>	
Poco frecuentes:	Hipertensión, hipotensión, fibrilación auricular, hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio
Raras:	Bradycardia

<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Poco frecuentes:	Disnea, tos, broncoconstricción
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, anorexia
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 (incluida 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:	Calambres musculares, osteonecrosis de la mandíbula*
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Frecuentes:	Insuficiencia renal
Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluidos fatiga, escalofríos, malestar y sofocos)
Poco frecuentes:	Astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección (incluidos dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso, reacción anafiláctica/shock, urticaria
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Muy frecuentes:	Hipofosfatemia
Frecuentes:	Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia
Poco frecuentes:	Hipomagnesemia, hipopotasemia
Raras:	Hiperpotasemia, hipernatremia
* Basado en ensayos clínicos con adjudicación de posibles casos de osteonecrosis de la mandíbula. Puesto que estas notificaciones están sujetas a factores que pueden causar confusión, no es posible establecer de forma fiable la relación causal con la exposición al medicamento.	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Alteración de la función renal

El ácido zoledrónico se ha asociado con notificaciones de alteración renal. En un análisis agrupado de los datos de seguridad de los ensayos de registro del ácido zoledrónico para 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 el ácido zoledrónico (reacciones adversas) fue la siguiente: mieloma múltiple (3,2%), cáncer de próstata (3,1%), cáncer de mama (4,3%), cáncer de pulmón y otros tumores sólidos (3,2%). El potencial de 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 la mandíbula

Se han descrito casos de osteonecrosis (especialmente de la mandíbula) predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes presentaron signos de infección local incluida osteomielitis, y

la mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer tras una extracción dentaria u otras cirugías dentales. La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo documentados, incluidos cáncer diagnosticado, tratamientos concomitantes (p.ej.: quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y situaciones comórbidas (p.ej.: anemia, coagulopatías, infección, afección oral preexistente). Aunque no se ha determinado la causalidad, se recomienda evitar la cirugía dental ya que la recuperación puede ser larga (ver sección 4.4).

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 posmenopáusica (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, incluidos los ensayos con 4 mg de ácido zoledrónico, administrados 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 y artralgia. 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 “posadministración”.

Fracturas atípicas del fémur

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara):

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

4.9 Sobredosis

La experiencia clínica sobre la sobredosis aguda 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 (incluida insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluidos calcio, fósforo y magnesio). Si se produce una hipocalcemia, deben administrarse perfusiones de gluconato cálcico, según criterio clínico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas, bisfosfonatos
Código ATC: M05BA08

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

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

Además de ser un potente inhibidor de la resorción ósea, el ácido zoledrónico también posee varias

propiedades antitumorales que pueden contribuir a su eficacia general en el tratamiento de la metástasis ósea. Se han demostrado las siguientes propiedades en ensayos preclínicos:

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

Resultados de los ensayos clínicos en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con 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, 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, retrasaron la mediana de tiempo hasta el primer ERE en más de 2 meses y redujeron 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)

	Algún ERE (+HIT)		Fracturas*		Radioterapia en hueso	
	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 90 mg de pamidronato cada 3 a 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 90 mg de pamidronato 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

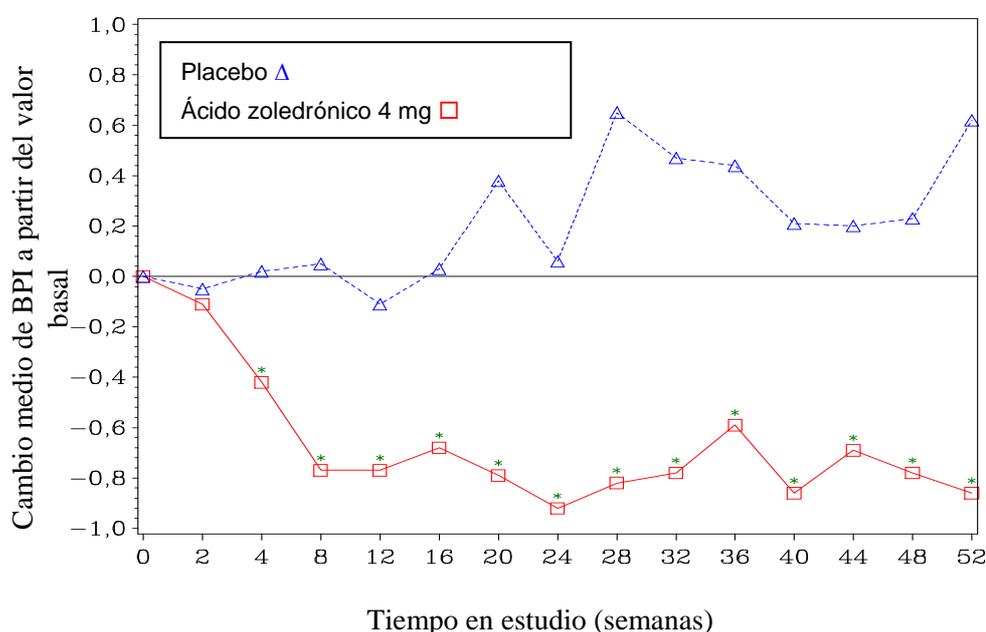
NAp No aplicable

Se estudiaron también 4 mg de ácido zoledrónico en un ensayo controlado con placebo, randomizado 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 en comparación con placebo (p=0,007). En un análisis de evento múltiple 4 mg de ácido zoledrónico redujeron el riesgo de ERE en un 41% (RR=0,59, p=0,019) en comparación 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 con placebo (Figura 1). La puntuación en la escala de dolor obtenida con ácido zoledrónico fue constantemente 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 (ácido zoledrónico frente a placebo)



Resultados de los ensayos clínicos en el tratamiento de la HIT

Los ensayos clínicos en hipercalcemia inducida por tumor (HIT) demostraron que el efecto del 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 tasas 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). 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 del 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 selección 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 desde el inicio en la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar 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 el 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 imperfecta grave¹

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Nasofaringitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Vómitos, náuseas
Frecuentes:	Dolor abdominal
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Dolor en las extremidades, artralgia, dolor musculoesquelético
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Pirexia, fatiga
Frecuentes:	Reacción de fase aguda, dolor
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Hipocalcemia
Frecuentes:	Hipofosfatemia

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

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el producto 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.

El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina por un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con semividas de $t_{1/2\alpha}$ 0,24 y $t_{1/2\beta}$ 1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una semivida de eliminación terminal de $t_{1/2\gamma}$ 146 horas. Después de dosis múltiples cada 28 días no hubo acumulación de ácido zoledrónico en plasma. El ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que la restante se une principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente volviendo a la circulación sistémica y se elimina por vía renal. El aclaramiento corporal total es $5,04 \pm 2,5$ l/h, independiente de la dosis, y no está afectado por el sexo, edad, raza ni peso corporal. Incrementando el tiempo de

perfusión de 5 a 15 minutos se produjo un descenso del 30% en la concentración de ácido zoledrónico al final de la perfusión, sin afectar al área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo.

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

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

El aclaramiento renal del ácido zoledrónico se correlacionó 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% o 72%, respectivamente, del de un paciente con un aclaramiento de creatinina de 84 ml/min. Solo se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

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

Población especial

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 sexo y el aclaramiento de creatinina no tienen ningún efecto sobre la exposición sistémica al ácido zoledrónico.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

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

Toxicidad crónica y subcrónica

El ácido zoledrónico fue bien tolerado cuando se administró por vía subcutánea a ratas y por vía intravenosa a perros en dosis de hasta 0,02 mg/kg diarios durante 4 semanas. La administración de 0,001 mg/kg/día por vía subcutánea a ratas y 0,005 mg/kg por vía intravenosa una vez cada 2-3 días a perros durante un máximo de 52 semanas 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 antirresortiva 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 incluidos el tracto gastrointestinal, hígado, bazo y pulmones y en los lugares de inyección intravenosa.

Toxicidad en la reproducción

El ácido zoledrónico fue teratogénico en ratas a 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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Citrato de sodio
Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

No se debe permitir que este medicamento entre en contacto con ninguna solución que contenga calcio y no se debe mezclar ni administrar por vía intravenosa con ningún otro medicamento en la misma vía de perfusión.

Los estudios con frascos de cristal, así como con varios tipos de bolsas de perfusión y vías de perfusión hechas de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno (precargadas con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml [0,9%] o solución de glucosa al 5% p/V), no mostraron incompatibilidades con ácido zoledrónico.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir: 30 meses.

Estabilidad durante el uso: Se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso después de la dilución durante 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C y a 25°C.

Después de la dilución: Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa 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 entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No congelar.

Si se conserva en nevera, la solución debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 ml de concentrado en un vial de plástico hecho de copolímero de cicloolefina transparente, incoloro, con un tapón de caucho de bromobutilo de tipo I y sellado con una cápsula de aluminio y polipropileno.

Ácido zoledrónico medac se presenta en envases que contienen 1 vial o en envases múltiples de 4 o 10 envases que contienen 1 vial cada uno. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la administración, 5 ml de concentrado de un vial o el volumen del concentrado extraído requerido se debe diluir posteriormente con 100 ml de una solución para perfusión exenta de calcio (solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml [0,9%] o solución de glucosa al 5% p/V).

Después de la dilución del concentrado, la solución preparada debe ser transparente, incolora y sin partículas visibles.

En la sección 4.2 se adjunta información adicional sobre la manipulación de Ácido zoledrónico medac, incluidas instrucciones para la preparación de dosis reducidas.

Durante la preparación de la perfusión se deben utilizar técnicas asépticas. Para un único uso. La solución debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

Solo se deben utilizar soluciones transparentes sin partículas visibles.

Se advierte a los profesionales sanitarios que no eliminen la porción no utilizada de Ácido zoledrónico medac por el 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

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Fecha de la primera autorización:

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 medac 4 mg/100 ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un frasco con 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).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión
Solución transparente 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 medac solo debe ser prescrito y administrado a los pacientes por profesionales sanitarios con experiencia en la administración de bisfosfonatos intravenosos.

Posología

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

Adultos y personas 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 a 4 semanas.

También 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 personas de edad avanzada

La dosis recomendada en hipercalcemia (concentración corregida de calcio sérico respecto a la albúmina $\geq 12,0$ mg/dl o 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 µmol/l o > 4,5 mg/dl. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica < 400 µmol/l o < 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, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 265 µmol/l o > 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 presentan 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
50–60	3,5 mg*
40–49	3,3 mg*
30–39	3,0 mg*

*Las dosis se han calculado asumiendo un AUC objetivo de 0,66 (mg•h/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 o 124 µmol/l), un aumento de 0,5 mg/dl o 44 µmol/l;
- Para pacientes con creatinina basal anormal (> 1,4 mg/dl o > 124 µmol/l), un aumento de 1,0 mg/dl u 88 µmol/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 que antes de la interrupción del tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del 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 medac 4 mg/100 ml solución para perfusión se debe administrar como una perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo.

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 medac 4 mg/100 ml solución para perfusión (ver la sección anterior “Posología” y la

sección 6.3).

Para preparar dosis reducidas para pacientes con un valor basal de $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min, consultar la Tabla 1 a continuación. Extraer del frasco el volumen de solución de Ácido zoledrónico medac 4 mg/100 ml solución para perfusión indicado y sustituirlo por un volumen igual de solución inyectable de cloruro de sodio estéril 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa al 5%.

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

Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	Extraer la siguiente cantidad de Ácido zoledrónico medac solución para perfusión (ml)	Sustituir con el siguiente volumen de solución inyectable de cloruro de sodio estéril 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa al 5% (ml)	Dosis ajustada (mg de ácido zoledrónico en 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Ácido zoledrónico medac 4 mg/100 ml solución para perfusión 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 medac 4 mg/100 ml.

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 que contienen ácido zoledrónico como principio activo para las indicaciones de la osteoporosis y el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. Los pacientes que están siendo tratados con Ácido zoledrónico medac no deben recibir tratamiento concomitante con dichos medicamentos ni con ningún otro bisfosfonato, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos agentes.

Insuficiencia renal

Deberá evaluarse apropiadamente a los pacientes con HIT con 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.

Al igual que sucede con otros bisfosfonatos, el ácido zoledrónico se ha asociado con casos 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 4 mg 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, progresión a insuficiencia renal y diálisis después de la administración de la dosis inicial o de una dosis única 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 medac se debe reanudar a la misma dosis administrada antes de la interrupción del tratamiento.

En vista del impacto potencial del 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 solo se dispone de datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave, no pueden darse recomendaciones específicas para esta población de pacientes.

Osteonecrosis de mandíbula

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer, tratados con bisfosfonatos, incluido el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos descritos se han asociado con procesos dentales, tales como una extracción dental. Muchos mostraron signos de infección local incluida osteomielitis.

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

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

Dolor musculoesquelético

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y/o muscular grave y ocasionalmente incapacitante en pacientes que toman bisfosfonatos. Sin embargo, estos informes han sido infrecuentes. Esta categoría de medicamentos incluye el ácido zoledrónico. 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 presentó un alivio de los síntomas al suspender el tratamiento. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al administrar otra vez el mismo medicamento 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 la relación 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglucósidos, dado que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más largos de los necesarios.

Se recomienda precaución cuando se utilice 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 administren bisfosfonatos por vía intravenosa en combinación con talidomida.

Se han recibido notificaciones de ONM en pacientes tratados con ácido zoledrónico y medicamentos antiangiogénicos de forma concomitante.

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 posible riesgo en seres humanos. No debe utilizarse Ácido zoledrónico medac durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

Se estudió el 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 del 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 del ácido zoledrónico en la conducción y utilización de 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 y escalofríos; 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 la mandíbula, reacción de fase aguda, hipocalcemia, efectos adversos oculares, fibrilación auricular, anafilaxis. En la Tabla 2 se muestran las frecuencias para cada uno de estos riesgos identificados.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, relacionadas en la Tabla 2, se han recopilado de los ensayos clínicos y de las notificaciones poscomercialización, principalmente tras el tratamiento crónico con 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 del sueño
Raras:	Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Mareo, parestesia, alteración del gusto, hipoestesia, hiperestesia, temblores, somnolencia
<i>Trastornos oculares</i>	

	Frecuentes:	Conjuntivitis
	Poco frecuentes:	Visión borrosa, escleritis, inflamación orbital
	Muy raras:	Uveítis, episcleritis
<i>Trastornos cardiacos</i>		
	Poco frecuentes:	Hipertensión, hipotensión, fibrilación auricular, hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio
	Raras:	Bradycardia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
	Poco frecuentes:	Disnea, tos, broncoconstricción
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
	Frecuentes:	Náuseas, vómitos, anorexia
	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 (incluida 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:	Calambres musculares, osteonecrosis de la mandíbula*
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		
	Frecuentes:	Insuficiencia renal
	Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
	Frecuentes:	Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluidos fatiga, escalofríos, malestar y sofocos)
	Poco frecuentes:	Astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección (incluidos dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso, reacción anafiláctica/shock, urticaria
<i>Exploraciones complementarias</i>		
	Muy frecuentes:	Hipofosfatemia
	Frecuentes:	Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia
	Poco frecuentes:	Hipomagnesemia, hipopotasemia
	Raras:	Hiperpotasemia, hipernatremia
*	Basado en ensayos clínicos con adjudicación de posibles casos de osteonecrosis de la mandíbula. Puesto que estas notificaciones están sujetas a factores que pueden causar confusión, no es posible establecer de forma fiable la relación causal con la exposición al medicamento.	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Alteración de la función renal

El ácido zoledrónico se ha asociado con notificaciones de alteración renal. En un análisis agrupado de los datos de seguridad de los ensayos de registro del ácido zoledrónico para 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 el ácido zoledrónico (reacciones adversas) fue la siguiente: mieloma múltiple (3,2%), cáncer de próstata (3,1%), cáncer de mama (4,3%), cáncer de pulmón y otros tumores sólidos (3,2%). El potencial de 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 la mandíbula

Se han descrito casos de osteonecrosis (especialmente de la mandíbula) predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes presentaron signos de infección local, incluida osteomielitis, y la mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer tras una extracción dentaria u otras cirugías dentales. La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo documentados, incluidos cáncer diagnosticado, tratamientos concomitantes (p.ej.: quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y situaciones comórbidas (p.ej.: anemia, coagulopatías, infección, afección oral preexistente). Aunque no se ha determinado la causalidad, se recomienda evitar la cirugía dental ya que la recuperación puede ser larga (ver sección 4.4).

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 posmenopáusica (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, incluidos los ensayos con 4 mg de ácido zoledrónico, administrados 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 y artralgia. 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 “posadministración”.

Fracturas atípicas del fémur

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara):

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

4.9 Sobredosis

La experiencia clínica sobre la sobredosis aguda 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 (incluida insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluidos calcio, fósforo y magnesio). Si se produce una hipocalcemia, deben administrarse perfusiones de gluconato cálcico, según criterio clínico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas, bisfosfonatos
Código ATC: M05BA08

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

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

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

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

Resultados de los ensayos clínicos en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con 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, 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, retrasaron la mediana de tiempo hasta el primer ERE en más de 2 meses y redujeron 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	
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 90 mg de pamidronato cada 3 a 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 90 mg de pamidronato 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)

	<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

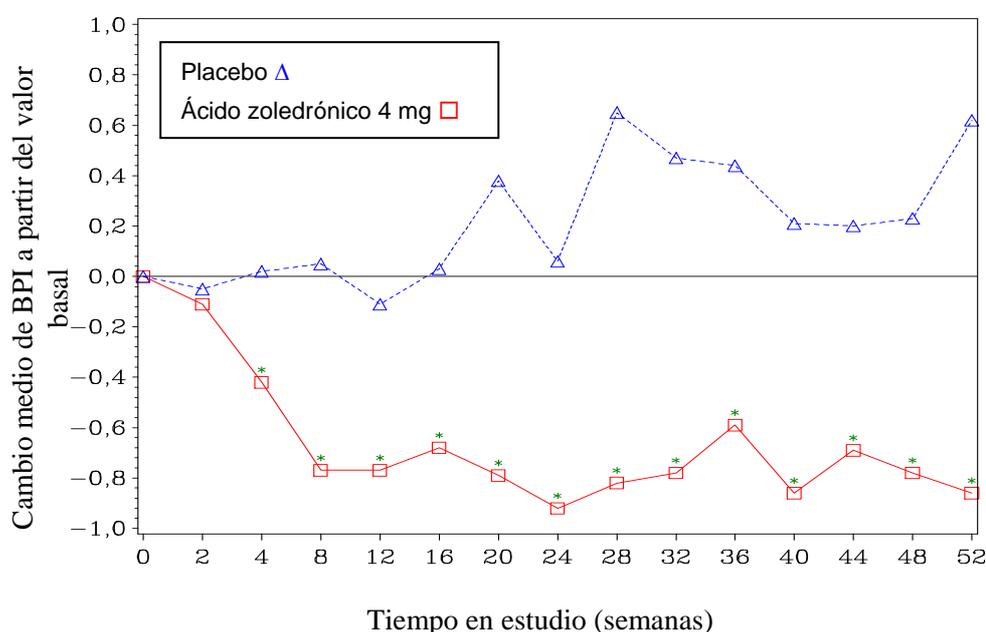
NAp No aplicable

Se estudiaron también 4 mg de ácido zoledrónico en un ensayo controlado con placebo, randomizado 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 en comparación con placebo (p=0,007). En un análisis de evento múltiple 4 mg de ácido zoledrónico redujeron el riesgo de ERE en un 41% (RR=0,59, p=0,019) en comparación 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 con placebo (Figura 1). La puntuación en la escala de dolor obtenida con ácido zoledrónico fue constantemente 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 (ácido zoledrónico frente a placebo)



Resultados de los ensayos clínicos en el tratamiento de la HIT

Los ensayos clínicos en hipercalcemia inducida por tumor (HIT) demostraron que el efecto del 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 tasas 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 del 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 selección 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 desde el inicio en la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar 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 el 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 imperfecta grave¹

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Nasofaringitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Vómitos, náuseas
Frecuentes:	Dolor abdominal
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Dolor en las extremidades, artralgia, dolor musculoesquelético
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Pirexia, fatiga
Frecuentes:	Reacción de fase aguda, dolor
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Hipocalcemia
Frecuentes:	Hipofosfatemia

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

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el producto 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.

El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina por un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con semividas de $t_{1/2\alpha}$ 0,24 y $t_{1/2\beta}$ 1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una semivida de eliminación terminal de $t_{1/2\gamma}$ 146 horas. Después de dosis múltiples cada 28 días no hubo acumulación de ácido zoledrónico en plasma. El ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que la restante se une principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente volviendo a la circulación sistémica y se elimina por vía renal. El aclaramiento corporal total es $5,04 \pm 2,5$ l/h, independiente de la dosis, y no está afectado por el sexo, edad, raza ni peso corporal. Incrementando el tiempo de

perfusión de 5 a 15 minutos se produjo un descenso del 30% en la concentración de ácido zoledrónico al final de la perfusión, sin afectar al área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo.

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

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

El aclaramiento renal del ácido zoledrónico se correlacionó 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% o 72%, respectivamente, del de un paciente con un aclaramiento de creatinina de 84 ml/min. Solo se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

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

Población especial

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 sexo y el aclaramiento de creatinina no tienen ningún efecto sobre la exposición sistémica al ácido zoledrónico.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

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

Toxicidad crónica y subcrónica

El ácido zoledrónico fue bien tolerado cuando se administró por vía subcutánea a ratas y por vía intravenosa a perros en dosis de hasta 0,02 mg/kg diarios durante 4 semanas. La administración de 0,001 mg/kg/día por vía subcutánea a ratas y 0,005 mg/kg por vía intravenosa una vez cada 2–3 días a perros durante un máximo de 52 semanas 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 antirresortiva 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 incluido el tracto gastrointestinal, hígado, bazo y pulmones y en los lugares de inyección intravenosa.

Toxicidad en la reproducción

El ácido zoledrónico fue teratogénico en ratas a 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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Citrato de sodio
Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

No se debe permitir que este medicamento entre en contacto con ninguna solución que contenga calcio y no se debe mezclar ni administrar por vía intravenosa con ningún otro medicamento en la misma vía de perfusión.

Los estudios con frascos de cristal, así como con varios tipos de bolsas de perfusión y vías de perfusión hechas de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno (precargadas con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml [0,9%] o solución de glucosa al 5% p/V), no mostraron incompatibilidades con ácido zoledrónico.

6.3 Periodo de validez

Frasco sin abrir: 30 meses.

Después de la primera apertura: Se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso durante 4 días a una temperatura entre 2°C y 8°C y a 25°C.

Se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso de los frascos de cristal, bolsas de perfusión y vías de perfusión de polietileno, cloruro de polivinilo y polipropileno (precargadas con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml [0,9%] o solución de glucosa al 5% p/V), durante 96 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C y a 25°C.

Después de la primera apertura y dilución: Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa 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 entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No congelar.

Si se conserva en nevera, la solución debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

100 ml de solución en un frasco de cristal incoloro de tipo I con un tapón de goma de halobutilo recubierto de polímero fluorado y una cápsula de aluminio.

Ácido zoledrónico medac se presenta en envases que contienen 1 frasco o en envases múltiples de 4 o 10 envases que contienen 1 frasco cada uno. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

En la sección 4.2 se adjunta información adicional sobre la manipulación de Ácido zoledrónico medac 4 mg/100 ml solución para perfusión, incluidas instrucciones para la preparación de dosis reducidas utilizando el frasco de Ácido zoledrónico medac listo para su uso.

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

Solo 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 medac por el 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

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Fecha de la primera autorización:

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/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml solución para perfusión

Sanochemia Pharmazeutika AG

Landeggerstrasse 7

A-2491 Neufeld/Leitha

Austria

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemania

Zoledronic acid medac 4 mg/5 ml concentrado solución para perfusión

Strides Arcolab Polska Sp.z o.o.

ul. Daniszewska 10

03 – 230 Varsovia

Polonia

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

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

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, presentado en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC se compromete a realizar las actividades de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad

- vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

IPSs

El calendario de presentación de los IPS debe estar en línea con el calendario de presentación de IPS del medicamento de referencia.

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA 1 VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

Ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión.

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Diluir antes del uso.

Para un único uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

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

Leer el prospecto para consultar el periodo de validez del medicamento diluido.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No congelar.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR (SIN LA “BLUE BOX”)

CAJA PARA 1 VIAL COMO PARTE DE UN ENVASE MÚLTIPLE QUE CONTIENE 4 VIALES
CAJA PARA 1 VIAL COMO PARTE DE UN ENVASE MÚLTIPLE QUE CONTIENE
10 VIALES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

Ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión.

1 vial. Componente de un envase múltiple. No se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Diluir antes del uso.

Para un único uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

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

Leer el prospecto para consultar el periodo de validez del medicamento diluido.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No congelar.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

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

Ácido zoledrónico medac 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión
Ácido zoledrónico
Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Diluir antes del uso.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DE LOS ENVASES MÚLTIPLES CON 4 VIALES ENVUELTOS EN UNA LÁMINA TRANSPARENTE (INCLUYE LA “BLUE BOX”)

ETIQUETA DE LOS ENVASES MÚLTIPLES CON 10 VIALES ENVUELTOS EN UNA LÁMINA TRANSPARENTE (INCLUYE LA “BLUE BOX”)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión.

Envase múltiple: 4 x 1 vial

Envase múltiple: 10 x 1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Diluir antes del uso.

Para un único uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

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

No congelar.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA 1 FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido zoledrónico medac 4 mg/100 ml solución para perfusión

Ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión.

1 frasco.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un único uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

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

Leer el prospecto para consultar el periodo de validez del medicamento tras la primera apertura.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No congelar.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR (SIN LA “BLUE BOX”)

CAJA PARA 1 FRASCO COMO PARTE DE UN ENVASE MÚLTIPLE QUE CONTIENE 4 FRASCOS

CAJA PARA 1 FRASCO COMO PARTE DE UN ENVASE MÚLTIPLE QUE CONTIENE 10 FRASCOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido zoledrónico medac 4 mg/100 ml solución para perfusión

Ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 frasco contiene 4 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión.

1 frasco. Componente de un envase múltiple. No se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un único uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

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

Leer el prospecto para consultar el periodo de validez del medicamento tras la primera apertura.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No congelar.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido zoledrónico medac 4 mg/100 ml solución para perfusión

Ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 frasco contiene 4 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un único uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

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

No congelar.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DE LOS ENVASES MÚLTIPLES CON 4 FRASCOS ENVUELTOS EN UNA LÁMINA TRANSPARENTE (INCLUYE LA “BLUE BOX”)

ETIQUETA DE LOS ENVASES MÚLTIPLES CON 10 FRASCOS ENVUELTOS EN UNA LÁMINA TRANSPARENTE (INCLUYE LA “BLUE BOX”)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido zoledrónico medac 4 mg/100 ml solución para perfusión
Ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 frasco contiene 4 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión.

Envase múltiple: 4 x 1 frasco

Envase múltiple: 10 x 1 frasco

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un único uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

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

No congelar.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

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

Ácido zoledrónico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le sea administrado Ácido zoledrónico medac, 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.

Contenido del prospecto:

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

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

El principio activo de Ácido zoledrónico medac es el ácido zoledrónico, que pertenece a un grupo de sustancias llamadas bisfosfonatos. El 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 medac

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 medac y controlará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares.

No se le debe administrar Ácido zoledrónico medac:

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que le administren Ácido zoledrónico medac, si

- tiene o ha tenido un **problema de riñón**.
- 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.
- está recibiendo **tratamiento dental** o va a someterse a cirugía dental; informe a su dentista que está siendo tratado con Ácido zoledrónico medac.

Pacientes de 65 años y mayores

Ácido zoledrónico medac puede ser administrado 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 medac en adolescentes y niños menores de 18 años.

Uso de Ácido zoledrónico medac con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Es especialmente importante que informe a su médico si también está tomando:

- aminoglucósidos (medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones graves), dado que la combinación de estos 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 medac.
- medicamentos antiangiogénicos (utilizados para tratar el cáncer), puesto que la combinación de estos medicamentos con Ácido zoledrónico medac se ha asociado con notificaciones de osteonecrosis de mandíbula (ONM).

Embarazo y lactancia

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

No le deben administrar Ácido zoledrónico medac 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. Por lo tanto deberá tener cuidado al conducir, utilizar máquinas o realizar otras actividades que requieran mucha atención.

Ácido zoledrónico medac contiene sodio

Este medicamento contiene sodio, menos de 1 mmol (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Ácido zoledrónico medac

- Ácido zoledrónico medac solo 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, enfermero o farmacéutico.

Qué cantidad de Ácido zoledrónico medac se administra

- La dosis usual única 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 medac

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

Cómo se administra Ácido zoledrónico medac

- Ácido zoledrónico medac 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 distinta.

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 le administran más Ácido zoledrónico medac del que debiera

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, incluida 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, Ácido zoledrónico medac 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 graves:

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, adormecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, o un diente que se mueve. Estos pueden ser signos de daño en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis). Informe a su médico y dentista inmediatamente si presenta estos síntomas.
- Se ha observado ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular) en pacientes tratados con ácido zoledrónico para osteoporosis posmenopáusica. Se desconoce actualmente si el 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.

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, trastornos del sueño, hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies, diarrea.
- 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.
- Adormecimiento.
- 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.

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.
- Enrojecimiento doloroso del ojo y/o hinchazón.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Ácido zoledrónico medac

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

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Si se conserva en nevera, la solución debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

No congelar.

Estabilidad durante el uso: Se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso después de la dilución durante 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C y a 25°C.

Después de la dilución: Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa 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 entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ácido zoledrónico medac

- El principio activo es el ácido zoledrónico. Un vial contiene 4 mg de ácido zoledrónico.
- Los demás componentes son: manitol, citrato de sodio, agua para inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ácido zoledrónico medac se suministra como un concentrado para solución para perfusión en un vial de plástico de 5 ml hecho de plástico transparente incoloro (copolímero de cicloolefina), con un tapón de goma (bromobutilo de tipo I) y sellado con una cápsula (aluminio y polipropileno). Un vial contiene 5 ml de concentrado para solución para perfusión.

Ácido zoledrónico medac se suministra en envases que contienen 1 vial o en envases múltiples de 4 o 10 envases que contienen 1 vial cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemania

Responsable de la fabricación

Strides Arcolab Polska Sp.z o.o

ul. Daniszewska 10

03-230 Varsovia

Polonia

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario

Cómo preparar y administrar Ácido zoledrónico medac

- Para preparar la solución para perfusión que contiene 4 mg de Ácido zoledrónico medac, se debe diluir Ácido zoledrónico medac concentrado (5,0 ml) con 100 ml de solución para perfusión exenta de calcio u otro catión divalente.

Si se requiere una dosis más baja de Ácido zoledrónico medac, 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 solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o bien solución de glucosa al 5% p/V.

Después de la dilución del concentrado, la solución preparada debe ser transparente, incolora y sin partículas visibles.

No mezclar Ácido zoledrónico medac 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 medac:

Retirar el volumen apropiado de la solución necesaria 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 único uso. Cualquier parte de la solución no utilizada se debe eliminar. Solo 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 para perfusión diluida se debe utilizar 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 deben 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.
- La solución que contiene Ácido zoledrónico medac se administra como perfusión intravenosa única durante 15 minutos. Antes y después de la administración de Ácido zoledrónico medac deberá valorarse el estado de hidratación de los pacientes para asegurar que están adecuadamente hidratados.
- Los estudios con frascos de cristal, varios tipos de bolsas de perfusión y vías de perfusión hechas de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno (precargadas con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml [0,9%] o solución de glucosa al 5% p/V), no mostraron incompatibilidades con el ácido zoledrónico.
- Dado que no hay datos disponibles de la compatibilidad de Ácido zoledrónico medac con otras sustancias administradas por vía intravenosa, Ácido zoledrónico medac no debe mezclarse con otros medicamentos/sustancias y debe administrarse siempre por una vía de perfusión separada.

Cómo conservar Ácido zoledrónico medac

- Mantener Ácido zoledrónico medac fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice Ácido zoledrónico medac después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y en la caja después de CAD.

- La solución para perfusión de Ácido zoledrónico medac recién preparada se debe utilizar preferiblemente de forma inmediata. Si no se utiliza inmediatamente, la conservación antes del uso es responsabilidad del usuario y se debe conservar en nevera entre 2°C y 8°C.
- El tiempo total entre la dilución, la conservación en nevera y el final de la administración no debe superar las 24 horas.
- No congelar.

Prospecto: información para el usuario

Ácido zoledrónico medac 4 mg/100 ml solución para perfusión

Ácido zoledrónico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le sea administrado Ácido zoledrónico medac, 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.

Contenido del prospecto:

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

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

El principio activo de Ácido zoledrónico medac es el ácido zoledrónico, que pertenece a un grupo de sustancias llamadas bisfosfonatos. El 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 medac

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 medac y controlará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares.

No se le debe administrar Ácido zoledrónico medac:

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que le administren Ácido zoledrónico medac, si

- tiene o ha tenido un **problema de riñón**.
- 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.
- está recibiendo **tratamiento dental** o va a someterse a cirugía dental; informe a su dentista que está siendo tratado con Ácido zoledrónico medac.

Pacientes de 65 años y mayores

Ácido zoledrónico medac puede ser administrado 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 medac en adolescentes y niños menores de 18 años.

Uso de Ácido zoledrónico medac con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Es especialmente importante que informe a su médico si también está tomando:

- aminoglucósidos (medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones graves), dado que la combinación de estos 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 medac.
- medicamentos antiangiogénicos (utilizados para tratar el cáncer), puesto que la combinación de estos medicamentos con Ácido zoledrónico medac se ha asociado con notificaciones de osteonecrosis de mandíbula (ONM).

Embarazo y lactancia

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

No le deben administrar Ácido zoledrónico medac 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. Por lo tanto deberá tener cuidado al conducir, utilizar máquinas o realizar otras actividades que requieran mucha atención.

Ácido zoledrónico medac contiene sodio

Este medicamento contiene sodio, menos de 1 mmol (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Ácido zoledrónico medac

- Ácido zoledrónico medac solo 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, enfermero o farmacéutico.

Qué cantidad de Ácido zoledrónico medac se administra

- La dosis usual única 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 medac

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

Cómo se administra Ácido zoledrónico medac

- Ácido zoledrónico medac 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 distinta.

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 le administran más Ácido zoledrónico medac del que debiera

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, incluida 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, Ácido zoledrónico medac 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 graves:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 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 a 1 de cada 100 personas):

- Dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca, adormecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, o un diente que se mueve. Estos pueden ser signos de daño en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis). Informe a su médico y dentista inmediatamente si presenta estos síntomas.
- Se ha observado ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular) en pacientes tratados con ácido zoledrónico para osteoporosis posmenopáusica. Se desconoce actualmente si el 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.

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, trastornos del sueño, hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies, diarrea.
- 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.
- Adormecimiento.
- 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.

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.
- Enrojecimiento doloroso del ojo y/o hinchazón.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Ácido zoledrónico medac

Su médico, enfermero o farmacéutico sabe como conservar Ácido zoledrónico medac adecuadamente (ver sección 6).

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Si se conserva en nevera, la solución debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

No congelar.

Después de la primera apertura: Se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso durante 96 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C y a 25°C.

Se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso de los frascos de cristal, bolsas de perfusión y vías de perfusión de polietileno, cloruro de polivinilo y polipropileno (precargadas con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml [0,9%] o solución de glucosa al 5% p/V), durante 96 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C y a 25°C.

Después de la primera apertura y de la dilución: Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa 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 entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ácido zoledrónico medac

- El principio activo es el ácido zoledrónico. Un frasco contiene 4 mg de ácido zoledrónico.
- Los demás componentes son: manitol, citrato de sodio y agua para inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ácido zoledrónico medac se suministra como una solución para perfusión en un frasco de cristal (tipo I) incoloro, de 100 ml, con un tapón de goma (halobutilo recubierto de polímero fluorado) y una cápsula de aluminio. Un frasco contiene 100 ml de solución.

Ácido zoledrónico medac se suministra en envases que contienen un frasco o en envases múltiples de 4 o 10 envases que contienen 1 frasco cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la Autorización de Comercialización

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemania

Responsable de la fabricación

Sanochemia Pharmazeutika AG

Landegger Straße 7

2491 Neufeld / Leitha

Austria

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario

Cómo preparar y administrar Ácido zoledrónico medac

- Ácido zoledrónico medac 4 mg/100 ml solución para perfusión contiene 4 mg de ácido zoledrónico en 100 ml de solución para perfusión para el uso inmediato en pacientes con función renal normal.
- Para un único uso. Cualquier parte de la solución no utilizada se debe eliminar. Solo 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 para perfusión se debe utilizar inmediatamente después de la primera apertura. 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 deben superar en condiciones normales las 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar 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 no se debe diluir ni mezclar con otras soluciones para perfusión. Se administra como perfusión intravenosa única durante 15 minutos en una vía de perfusión separada. Antes y después de la administración de Ácido zoledrónico medac deberá valorarse el estado de hidratación de los pacientes para asegurar que están adecuadamente hidratados.
- Ácido zoledrónico medac 4 mg/100 ml solución para perfusión se puede utilizar inmediatamente sin requerir una dilución adicional en pacientes con función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se deben preparar dosis reducidas, tal como se detalla a continuación.

Para preparar dosis reducidas para pacientes con un valor basal de $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min, ver la Tabla 1 a continuación. Extraer el volumen indicado de solución de Ácido zoledrónico medac del frasco y sustituirlo con un volumen igual de solución inyectable de cloruro de sodio estéril 9 mg/ml (0,9%) o de solución inyectable de glucosa al 5% p/V.

Ácido zoledrónico medac no se debe mezclar con otras soluciones que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de Ringer lactato.

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

Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	Extraer la siguiente cantidad de Ácido zoledrónico medac solución para perfusión (ml)	Sustituir con el siguiente volumen de solución inyectable de cloruro de sodio estéril 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa al 5% (ml)	Dosis ajustada (mg de ácido zoledrónico en 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

*Las dosis se han calculado asumiendo un objetivo de AUC de 0,66 (mg•h/l) ($CL_{Cr} = 75$ ml/min). Se espera que las dosis reducidas para pacientes con insuficiencia renal alcancen la misma AUC que la observada en pacientes con aclaramiento de creatinina de 75 ml/min.

- Los estudios con frascos de cristal, varios tipos de bolsas de perfusión y vías de perfusión hechas de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno (precargadas con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml [0,9%] o solución de glucosa al 5% p/V), no mostraron incompatibilidades con el ácido zoledrónico.
- Dado que no hay datos disponibles de la compatibilidad de Ácido zoledrónico medac con otras sustancias administradas por vía intravenosa, Ácido zoledrónico medac no debe mezclarse con otros medicamentos/sustancias y debe administrarse siempre por una vía de perfusión separada.

Cómo conservar Ácido zoledrónico medac

- Mantener Ácido zoledrónico medac fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice Ácido zoledrónico medac después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en la caja después de CAD.
- La solución para perfusión de Ácido zoledrónico medac recién preparada se debe utilizar preferiblemente de forma inmediata. Si no se utiliza inmediatamente, la conservación antes del uso es responsabilidad del usuario y se debe conservar en nevera entre 2°C y 8°C.
- El tiempo total entre la dilución, la conservación en nevera y el final de la administración no debe superar las 96 horas.
- No congelar.