FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial con 5 ml de concentrado contiene 4 mg de ácido zoledrónico equivalentes a 4.264 mg de ácido zoledrónico monohidrato

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial contiene 5,63 mg de sodio (como citrato de sodio)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión
Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea, o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea.

- Tratamiento de pacientes adultos con hipercalcemia inducida por tumor (HIT).

4.2. Posología y forma de administración

Ácido zoledrónico sólo debe ser prescrito y administrado a los pacientes por profesionales sanitarios con experiencia en la administración de bisfosfonatos intravenosos. A los pacientes tratados con ácido zoledrónico se les debe proporcionar el prospecto y la tarjeta recordatorio para el paciente.

Posología

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

Adultos y pacientes de edad avanzada
La dosis recomendada en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea es de 4 mg de ácido zoledrónico cada 3 ó 4 semanas

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 de 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 ≥ 12,0 mg/dl ó 3,0 mmol/l) es una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico.

Insuficiencia renal HIT:
En los pacientes con HIT que también sufran insuficiencia renal grave el tratamienco con ácido zoledrónico deberá considerarse solamente tras la evaluación de los riesgos y beneficios del tratamiento. En los ensayos clínicos, se excluyeron a los pacientes con creatinina sérica > 400 µmol/l ó > 4,5 mg/dl. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica < 400 µmol/l ó < 4,5 mg/dl (ver 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 el uso de ácido zoledrónico en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida para esta población como CLcr < 30 ml/min, antes del inicio del tratamiento. En los ensayos clínicos con ácido zoledrónico, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 265 µmol/l ó > 3,0 mg/dl.

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

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

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

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia 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 Altan 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, como mínimo, 15 minutos.

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

Instrucciones para preparar dosis reducidas de Ácido Zoledrónico Altan.:
Retirar un volumen apropiado del concentrado necesario, como se indica a continuación:

- 4,4 ml para una dosis de 3,5 mg
- 4,1 ml para una dosis de 3,3 mg
- 3,8 ml para una dosis de 3.0 mg

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6. La cantidad de concentrado retirada debe diluirse posteriormente en 100 ml de solución estéril de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o en solución de glucosa 50 mg/ml (5%). La dosis deberá administrarse como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo.

Ácido zoledrónico 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 adminsitrar 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 cardiaca.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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.

Los pacientes que están siendo tratados con ácido zoledrónico no deberán recibir tratamiento con ácido zoledrónico ni con ningún otro bisfosfonato de forma concomitante, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos agentes.

Insuficiencia renal

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

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

Ácido zoledrónico se ha asociado con descripciones de disfunción renal. Los factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro de la función renal incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de ácido zoledrónico y otros bisfosfonatos y también el uso de otros medicamentos nefrotóxicos. A pesar de que el riesgo se reduce con una dosis de 4 mg de ácido zoledrónico administrada durante 15 minutos, puede presentarse todavía deterioro de la función renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal con progresión a insuficiencia renal y diálisis después de la administración de la dosis inicial o de una dosis única de ácido zoledrónico. En algunos pacientes con administración crónica de ácido zoledrónico a las dosis recomendadas para prevención de eventos relacionados con el esqueleto también se presentan aumentos de creatinina sérica, aunque con menor frecuencia.

Antes de cada dosis de ácido zoledrónico deberán valorarse los niveles de creatinina sérica de los pacientes. Al inicio del tratamiento de pacientes con metástasis óseas con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis más bajas de ácido zoledrónico. En pacientes que muestren evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, deberá interrumpirse la administración de ácido zoledrónico. Solamente deberá reanudarse el tratamiento con ácido zoledrónico cuando la creatinina sérica vuelva a hallarse dentro de un 10% del valor basal. El tratamiento con ácido zoledrónico se debe reanudar a la misma dosis administrada antes de la interrupción del tratamiento

En vista del impacto potencial 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 μmol/l o $\geq$ 4,5 mg/dl para pacientes con HIT y $\geq$ 265 μmol/l o $\geq$ 3,0 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 ml/min), no se recomienda el uso de ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

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

Osteonecrosis

Osteonecrosis de mandíbula

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Se debe retrasar el inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento en pacientes con lesiones abiertas en los tejidos blandos sin cicatrizar en la boca, excepto en situaciones que supongan una urgencia médica. Se recomienda un examen dental con odontología preventiva adecuada y una valoración riesgo-beneficio individual antes del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes.

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

- Potencia del bisfosfonato (mayor riesgo para los compuestos más potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulada de bisfosfonato.
- Cáncer, condiciones co-mórbidas (p. ej. anemia, coagulopatías, infección), paciente fumador.
- Tratamientos concomitantes: quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis (ver sección 4.5), radioterapia en cabeza y cuello, corticosteroides.
- Antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procedimientos dentales invasivos (p.ej extracciones dentales) y dentaduras postizas mal ajustadas

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, que se sometan a chequeos dentales rutinarios y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma bucal, tales como, movilidad dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción durante el tratamiento con ácido zoledrónico. Durante el tratamiento, se deben realizar los procedimientos dentales invasivos sólo después de una valoración cuidadosa y se debe evitar realizarlos próximo a la administración de ácido zoledrónico.
La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia con bisfosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en pacientes que precisen procesos dentales.

Se debe establecer el plan de gestión para pacientes que desarrollan ONM en estrecha colaboración entre el médico y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM.

Siempre que sea posible, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ácido zoledrónico hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen.

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

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

Dolor musculoesquelético
En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular grave y ocasionalmente incapacitante, en pacientes que toman ácido zoledrónico. Sin embargo, estos informes han sido infrecuentes El tiempo hasta la aparición de los síntomas varió desde un día hasta varios meses tras el

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

inicio del tratamiento. La mayor parte de los pacientes mejoró al suspender el tratamiento. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al administrar otra vez ácido zoledrónico u otro bisfosfonato.

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

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

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

Advertencias sobre excipientes:

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En ensayos clínicos, ácido zoledrónico se ha administrado simultáneamente con agentes anticancerosos, diuréticos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes. *In vitro*, 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 formales de interacciones.

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

Se recomienda precaución cuando se utilice ácido zoledrónico junto con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos. También debe prestarse atención a la posibilidad de que se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento.

En los pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de disfunción renal puede verse aumentado cuando se administre ácido zoledrónico en combinación con talidomida.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se recomienda precaución al administrar ácido zoledrónico con medicamentos antiangiogénicos ya que se ha observado un aumento de la incidencia de ONM en pacientes tratados de forma concomitante con estos medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

Se desconoce si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. Ácido Zoledrónico Altan 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 de Ácido Zoledrónico Altan 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, escalofríos y y artritis con la consiguiente hichazón de las articulaciones; estos síntomas habitualmente se resuelven en pocos días (ver descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

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

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

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 post-comercialización, principalmente tras el tratamiento crónico con 4 mg de ácido zoledrónico:

Tabla 1

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Frecuentes:	Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado
	Poco frecuentes:	Calambres musculares, osteonecrosis de mandíbula*
	Muy raras:	Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos) y otras localizaciones anatómicas incluyendo fémur y cadera
Trastornos renales y urinarios		
	Frecuentes:	Insuficiencia renal
	Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria
	Raras:	Síndrome adquirido de Fanconi
	Frecuencia no conocida:	Nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
	Frecuentes:	Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y sofocos)
	Poco frecuentes:	Astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso, reacción anafiláctica/shock, urticaria
	Raras:	Artritis e hinchazón de las articulaciones como síntoma de reacción de fase aguda
Exploraciones complementarias		
	Muy frecuentes:	Hipofosfatemia
	Frecuentes:	Aumento de creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia
	Poco frecuentes:	Hipomagnesemia, hipopotasemia
	Raras:	Hiperpotasemia, hipernatremia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Alteración de la función renal

Ácido zoledrónico se ha asociado con notificaciones de alteración renal. En un análisis agrupado de los datos de seguridad de los ensayos de registro de 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 ácido zoledrónico (reacciones adversas) fue el siguiente: mieloma múltiple (3,2%), cáncer de próstata (3,1%), cáncer de mama (4,3%), pulmón y otros tumores sólidos (3,2%). El potencial deterioro de la función renal puede aumentar por factores que incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de ácido Zoledrónico u otros bisfosfonatos, así como un uso concomitante de

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

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

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

Fracturas atípicas del fémur
Durante la experiencia postcomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara):
Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos).

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano: https://www.notificaram.es. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

4.9. Sobredosis

La experiencia clínica sobre la sobredosis con ácido zoledrónico es limitada. Se ha notificado la administración de dosis de hasta 48 mg de ácido zoledrónico por error. Los pacientes que han recibido

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

dosis superiores a las recomendadas (ver sección 4.2) deben someterse a una monitorización estrecha, dado que se han observado alteración de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). Si se produce una hipocalcemia, debe administrarse perfusiones de gluconato cálcico, según criterio clínico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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

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

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

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

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

	Algún ERE (+HIT)	**Fracturas***	**Radioterapia en hueso**

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

NA No Alcanzado
NAp No aplicable

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

	Algún ERE (+HIT)		**Fracturas***		**Radioterapia en hueso**	
	Ácido Zoledrónico 4 mg	**Pam 90 mg**	**Ácido Zoledrónico 4 mg**	**Pam 90 mg**	**Ácido Zoledrónico 4 mg**	**Pam 90 mg**
N	561	555	561	555	561	555
Proporción de pacientes con ERE (%)	48	52	37	39	19	24
Valor p	0,198		0,653		0,037	
Mediana de tiempo hasta ERE (días)	376	356	NA	714	NA	NA
Valor p	0,151		0,672		0,026	
Tasa de morbilidad esquelética	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valor p	0,084		0,614		0,015	
Reducción del riesgo de sufrir eventos múltiples (%)**	16	-	NAp	NAp	NAp	NAp
Valor p	0,030		NAp		NAp	

* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales

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

NA No Alcanzado

NAp No aplicable

Se estudiaron también 4 mg de ácido zoledrónico en un ensayo controlado con placebo, 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.

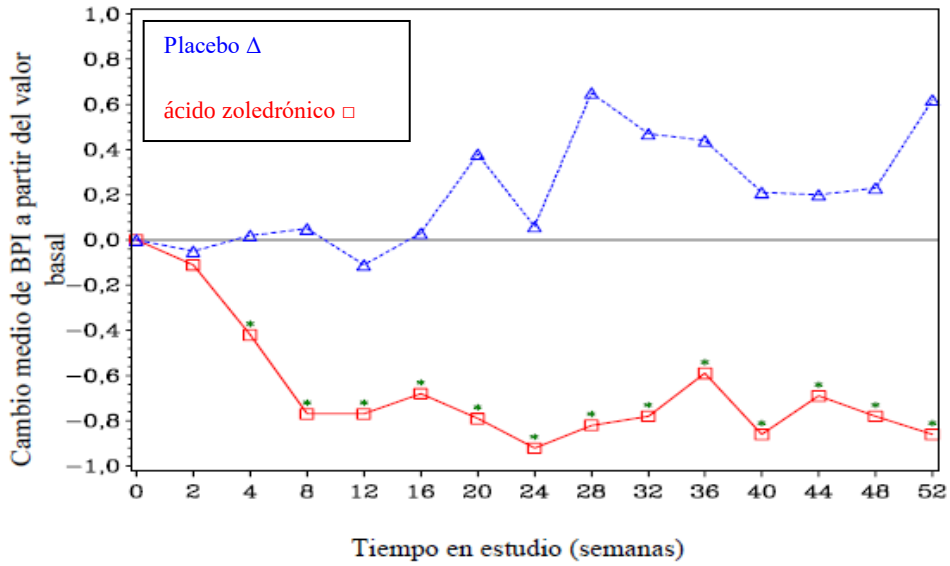
La tasa de ERE (eventos/persona año) fue 0,628 para ácido zoledrónico y 1,096 para placebo. La proporción de pacientes con al menos un ERE (excluyendo hipercalcemia) fue de 29,8% en el grupo

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

tratado con ácido zoledrónico frente a 49,6% en el grupo con placebo (p=0,003). La mediana de tiempo hasta el inicio del primer ERE no se alcanzó en el brazo de tratamiento con ácido zoledrónico al final del ensayo y fue significativamente prolongada comparado con placebo (p=0,007). En un análisis de evento múltiple 4 mg de ácido zoledrónico redujeron el riesgo de EREs en un 41% (RR=0,59, p=0,019) comparado con placebo.

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

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



Estudio CZOL446EUS122/SWOG

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

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

Resultados de los ensayos clínicos en el tratamiento de la HIT

Los ensayos clínicos en hipercalcemia inducida por tumor (HIT) demostraron que el ácido zoledrónico se caracteriza por disminuir el calcio sérico y la excreción urinaria de calcio. En los estudios de Fase I de

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

búsqueda de dosis en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor (HIT) de leve a moderada, las dosis efectivas ensayadas estuvieron en el rango de aproximadamente 1,2–2,5 mg.

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

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

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

La mediana de tiempo hasta la normocalcemia fue de 4 días. La mediana de tiempo hasta la recaída (reelevación de los valores de calcio sérico corregidos respecto a la albúmina ≥ 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 screening de 4 a 9 semanas durante el cual se tomaron suplementos de vitamina D y calcio elemental durante al menos 2 semanas. En el programa clínico los pacientes de 1 a < 3 años recibieron 0,025 mg/kg de ácido zoledrónico (hasta una dosis única máxima de 0,35 mg) cada 3 meses y los pacientes de 3 a 17 años recibieron 0,05 mg/kg de ácido zoledrónico (hasta una dosis única máxima de 0,83 mg) cada 3 meses. Se llevó a cabo un ensayo de extensión para examinar la seguridad general y renal a largo plazo de la administración de ácido zoledrónico una vez al año o dos veces al año durante el periodo de tratamiento de la extensión de 12 meses en niños que habían completado un año de tratamiento con ácido zoledrónico o pamidronato en el estudio principal.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La variable principal del estudio fue el porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar desde el inicio hasta después de 12 meses de tratamiento. Los efectos del tratamiento sobre la DMO estimados fueron similares, pero el diseño del ensayo no fue suficientemente robusto para establecer la no inferioridad de eficacia para el ácido zoledrónico. En particular, no se observó una evidencia clara de eficacia sobre la incidencia de fracturas o de dolor. Se notificaron efectos adveros 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 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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥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[1]

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 consistentes con el perfil de seguridad bien establecido de Ácido zoledrónico (ver sección 4.8).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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, comparado con pamidronato, pero esta diferencia disminuyó tras las perfusiones posteriores.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular del medicamento de referencia para ácido zolendrónico de la obligación de presentar los resultados de ensayos realizados con dicho medicamento 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 ± 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 ± 2,5 l/h, independiente de la dosis, y no está afectado por el sexo, edad, raza ni peso corporal. Incrementando el tiempo de perfusión de 5 a 15 minutos se produjo un descenso del 30% en la concentración de ácido zoledrónico al final de la perfusión, sin afectar al área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo.

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

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Poblaciones especiales

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

Toxicidad en la reproducción
El ácido zoledrónico fue teratógeno en ratas en dosis subcutáneas ≥ 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 (E-421)
Citrato de sodio dihidrato (E-331)
Agua para preparaciones inyectables

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe ser mezclado con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. Ácido Zoledrónico Altan concentrado no debe mezclarse con otras soluciones para perfusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de Ringer lactato, debiendo administrarse como una solución intravenosa única en una vía de perfusión distinta.

6.3. Periodo de validez

3 años.

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio incoloro, tipo I, con capacidad para 10 ml hermeticamente cerrado con un tapón de goma butilo y una tapa de aluminio flip-off.

Tamaños de los envases: 1 vial y 5 viales.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la administración, se deberán diluir 5,0 ml de concentrado de un vial o el volumen de concentrado requerido con 100 ml de una solución para perfusión exenta de calcio (solución de cloruro sódico al 0,9% p/V o solución de glucosa al 5% p/V). La solución, si se ha refrigerado, deberá alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

Se proporciona información adicional sobre el manejo de ácido zoledrónico, incluidas las instrucciones para preparar dosis reducidas, en la sección 4.2.

Se deben seguir técnicas asépticas durante la preparación de la perfusión. Sólo para un solo uso.

Sólo se debe usar una solución transparente libre de partículas y decoloración.

Se recomienda a los profesionales de la salud que no eliminen el ácido zoledrónico no utilizado a través de los desagües.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimiento locales

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ALTAN PHARMACEUTICALS S.A.
C/ Cólquide nº 6, portal 2, planta 1ª, oficina F – edificio Prisma

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

28231 Las Rozas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76.294

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

Julio de 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

31/03/ 2026

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS