

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Concentrado para solución para perfusión transparente e incoloro.

## 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 Actavis sólo debe ser prescrito y administrado a los pacientes por profesionales sanitarios con experiencia en la administración de bifosfonatos intravenosos. A los pacientes tratados con Ácido zoledrónico Actavis 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.

Deberá administrarse a los pacientes diariamente un suplemento oral de 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D.

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

#### Tratamiento de la HIT

*Adultos y pacientes de edad avanzada*

La dosis recomendada en hipercalcemia (concentración corregida de calcio sérico respecto a la albúmina  $\geq 12,0$  mg/dl ó 3,0 mmol/l) es una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico.

### Insuficiencia renal

#### HIT:

En los pacientes con HIT que también sufran insuficiencia renal grave, el tratamiento con Ácido zoledrónico Actavis 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 micromoles/l o > 4,5 mg/dl. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica < 400 micromoles/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 Actavis 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 Actavis 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 micromoles/l o > 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 Actavis (ver también sección 4.4):

<b>Aclaramiento de Creatinina basal (ml/min)</b>	<b>Dosis recomendada de Ácido zoledrónico Actavis*</b>
> 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 Actavis 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 micromoles/l), un aumento de 0,5 mg/dl o 44 micromoles/l;
- Para pacientes con creatinina basal anormal (> 1,4 mg/dl, o > 124 micromoles/l), un aumento de 1,0 mg/dl u 88 micromoles/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 Actavis 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 Actavis 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 Actavis

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 sección 6.6. La cantidad de concentrado retirada debe diluirse posteriormente en 100 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9% p/V o en solución de glucosa al 5% p/V. La dosis deberá administrarse como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo.

Ácido zoledrónico Actavis 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 Actavis.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros bifosfonatos 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 Actavis 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 Actavis. 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.

Hay disponibles otros medicamentos que contienen ácido zoledrónico como principio activo para indicaciones de osteoporosis y para el tratamiento de la enfermedad de Paget del hueso. Los pacientes que están siendo tratados con Ácido zoledrónico Actavis no deberán recibir tratamiento con estos medicamentos ni con ningún otro bifosfonato 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 Actavis 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.

El ácido zoledrónico, utilizado según se indica en las secciones 4.1 y 4.2, se ha asociado con informes 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

bifosfonatos, así como el uso de otros medicamentos nefrotóxicos. A pesar de que el riesgo se reduce con una dosis de 4 mg de ácido zoledrónico administrada durante 15 minutos, puede presentarse todavía deterioro de la función renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal con progresión a insuficiencia renal y diálisis después de la administración de la dosis inicial o de una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico. En algunos pacientes con administración crónica de ácido zoledrónico a las dosis recomendadas para prevención de eventos relacionados con el esqueleto también se presentan aumentos de creatinina sérica, aunque con menor frecuencia.

Antes de cada dosis de Ácido zoledrónico Actavis 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 Actavis. Solamente deberá reanudarse el tratamiento con Ácido zoledrónico Actavis cuando la creatinina sérica vuelva a hallarse dentro de un 10% del valor basal. El tratamiento con Ácido zoledrónico Actavis 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  $\geq 400$  micromoles/l o  $\geq 4,5$  mg/dl para pacientes con HIT y  $\geq 265$  micromoles/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 Actavis en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### Insuficiencia hepática

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

#### Osteonecrosis

##### *Osteonecrosis de mandíbula*

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) de forma poco frecuente en los ensayos clínicos en pacientes tratados con ácido zoledrónico. La experiencia 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 bifosfonatos 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 bifosfonato (mayor riesgo para los compuestos más potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulada de bifosfonato.
- 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 Actavis. 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 bifosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos 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 bifosfonatos, 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 bifosfonatos 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 principalmente 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 a los se les administró ácido zoledrónico según se indica en las secciones 4.1 y 4.2. Sin embargo, estos informes han sido infrecuentes. El tiempo hasta la aparición de los síntomas varió desde un día hasta varios meses tras el inicio del tratamiento. La mayor parte de los pacientes mejoró al suspender el tratamiento. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al administrar otra vez ácido zoledrónico u otro bifosfonato.

#### Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bifosfonatos, 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 bifosfonatos 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 bifosfonatos, 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 bifosfonatos 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 administre 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.

#### Excipiente(s)

##### *Sodio*

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En ensayos clínicos, el ácido zoledrónico, utilizado según se indica en las secciones 4.1 y 4.2, 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 muestra una unión importante a proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas del citocromo P450 humano (ver sección 5.2), aunque no se han realizado estudios clínicos formales de interacciones.

Se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos 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 Actavis 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 Actavis en combinación con talidomida.

Se recomienda precaución al administrar Ácido zoledrónico Actavis 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 Actavis 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 Actavis 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 después del parto, un efecto de clase de los bifosfonatos, 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 Actavis 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, utilizado según se indica en las secciones 4.1 y 4.2, se ha notificado de forma frecuente una reacción de fase aguda, con síntomas que incluyen dolor óseo, fiebre, fatiga, artralgia, mialgia, escalofríos y artritis con la consiguiente hinchazón 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.

##### Tabla de reacciones adversas

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

**Tabla 1**

Las reacciones adversas están agrupadas por frecuencias, la más frecuente primero, utilizando la siguiente regla: 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).

<b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></b>	
Frecuentes:	Anemia
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, leucopenia
Raras:	Pancitopenia
<b><i>Trastornos del sistema inmunológico</i></b>	
Poco frecuentes:	Reacción de hipersensibilidad
Raras:	Edema angioneurótico
<b><i>Trastornos psiquiátricos</i></b>	
Poco frecuentes:	Ansiedad, alteraciones de sueño
Raras:	Confusión
<b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>	
Frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Mareo, parestesia, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblores, somnolencia
Muy raras:	Convulsiones, hipoestesia, tetania (secundarias a hipocalcemia)
<b><i>Trastornos oculares</i></b>	
Frecuentes:	Conjuntivitis
Poco frecuentes:	Visión borrosa, escleritis e inflamación orbital
Raras:	Uveítis
Muy raras:	Episcleritis



<b><i>Trastornos cardiacos</i></b>	
Poco frecuentes:	Hipertensión, hipotensión, fibrilación auricular, hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio
Raras:	Bradicardia, arritmias cardiacas (secundarias a hipocalcemia)
<b><i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i></b>	
Poco frecuentes:	Disnea, tos, broncoconstricción
Raras:	Enfermedad pulmonar intersticial
<b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>	
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, disminución del apetito
Poco frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, sequedad de boca
<b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></b>	
Poco frecuentes:	Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración
<b><i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i></b>	
Frecuentes:	Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado
Poco frecuentes:	Espasmos musculares, osteonecrosis de la mandíbula
Muy raras:	Osteonecrosis de la conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bifosfonatos) y otras localizaciones anatómicas incluyendo fémur y cadera
<b><i>Trastornos renales y urinarios</i></b>	
Frecuentes:	Insuficiencia renal
Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria
Raras:	Síndrome adquirido de Fanconi
<b><i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i></b>	
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
<b><i>Exploraciones complementarias</i></b>	
Muy frecuentes:	Hipofosfatemia
Frecuentes:	Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia
Poco frecuentes:	Hipomagnesemia, hipopotasemia
Raras:	Hiperpotasemia, hipernatremia

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Alteración de la función renal*

El ácido zoledrónico, utilizado según se indica en las secciones 4.1 y 4.2, 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 bifosfonatos, 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 de la mandíbula predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como el 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 4 mg de ácido zoledrónico, 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 consiguiente hinchazón de las articulaciones. El tiempo de inicio es  $\leq 3$  días tras la perfusión de ácido zoledrónico (utilizado según se indica en las secciones 4.1 y 4.2), 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 bifosfonatos).

#### Reacciones adversas asociadas con hipocalcemia

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **4.9 Sobredosis**

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas, bifosfonatos, código ATC: M05BA08.

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

La acción ósea selectiva de los bifosfonatos 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 morbilidad esquelética. El análisis de eventos múltiples mostró una reducción del riesgo del 36% en el desarrollo de ERE en el grupo de 4 mg de ácido zoledrónico en comparación con placebo. Los pacientes que recibieron 4 mg de ácido zoledrónico registraron un menor incremento del dolor que los que recibieron placebo, alcanzando diferencias significativas en los meses 3, 9, 21 y 24. Un menor número de pacientes tratados con 4 mg de ácido zoledrónico sufrió fracturas patológicas. Los efectos del tratamiento fueron menos pronunciados en pacientes con lesiones blásticas. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 2.

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

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

	<u>Algún ERE (+HIT)</u>		<u>Fracturas*</u>		<u>Radioterapia en hueso</u>	
	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208

Proporción de pacientes con ERE (%)	38	49	17	25	26	33
Valor p	0,028		0,052		0,119	
Mediana de tiempo hasta ERE (días)	488	321	NA	NA	NA	640
Valor p	0,009		0,020		0,055	
Tasa de morbilidad esquelética	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valor p	0,005		0,023		0,060	
Reducción del riesgo de sufrir eventos múltiples** (%)	36	-	NP	NP	NP	NP
Valor p	0,002		NP		NP	

\* 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

NP No Procede

**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	-	NP	NP	NP	NP
Valor p	0,003		NP		NP	

\* 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

NP No Procede

En un tercer ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego, se comparó 4 mg de ácido zoledrónico con 90 mg de pamidronato cada 3 ó 4 semanas en pacientes con mieloma múltiple o cáncer de mama con al menos una lesión ósea. Los resultados demostraron que 4 mg de ácido zoledrónico mostraban una eficacia comparable a 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	-	NP	NP	NP	NP
Valor p	0,030		NP		NP	

\* 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

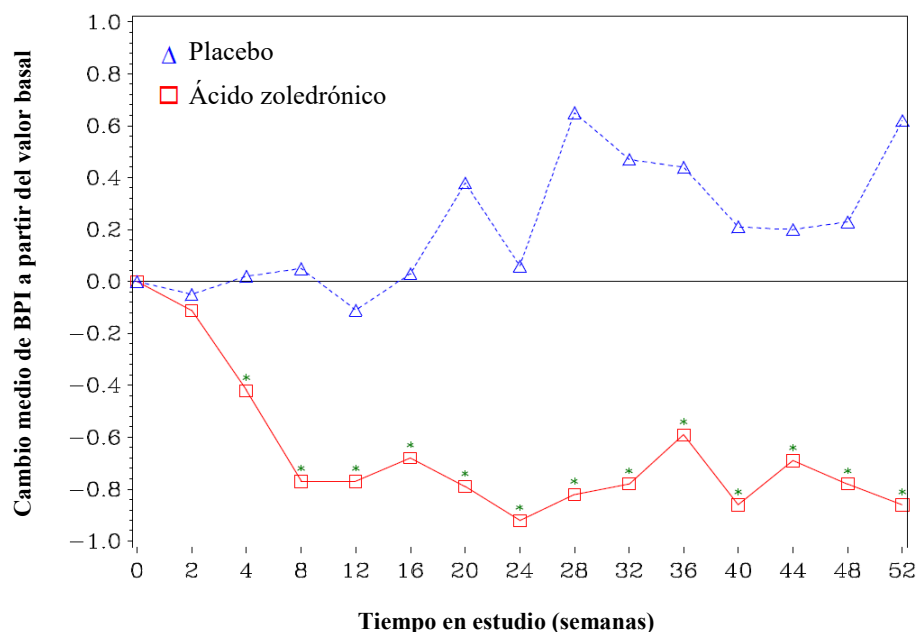
NP No Procede

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

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

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

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



Estudio CZOL446EUS122/SWOG

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

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

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

Los ensayos clínicos en hipercalcemia inducida por tumor (HIT) demostraron que el ácido zoledrónico se caracteriza por disminuir el calcio sérico y la excreción urinaria de calcio. En los estudios de Fase I de búsqueda de dosis en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor (HIT) de leve a moderada, las dosis efectivas ensayadas estuvieron en el rango de aproximadamente 1,2–2,5 mg.

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

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

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

La mediana de tiempo hasta la normocalcemia fue de 4 días. La mediana de tiempo hasta la recaída (re-elevación 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 (4 mg, 8 mg de ácido zoledrónico o 90 mg de pamidronato) 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.

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 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 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 grave<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> Las reacciones adversas que aparecen con frecuencias  $< 5\%$  se evaluaron médicamente y se demostró que estos casos eran coherentes con el perfil de seguridad bien establecido de ácido zoledrónico según se indica en las secciones 4.1 y 4.2 (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, comparado 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 medicamento de referencia en todos los 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 siguientes datos farmacocinéticos, 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 bifosfonatos.

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 del citocromo P450 humano *in vitro*, no muestra 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  $75 \pm 33\%$  del aclaramiento de creatinina, que mostró una media de  $84 \pm 29$  ml/min (rango de 22 a 143 ml/min) en los 64 pacientes con cáncer estudiados. El análisis de la población mostró que para un paciente con un aclaramiento de creatinina de 20 ml/min (insuficiencia renal grave) o 50 ml/min (insuficiencia moderada), el correspondiente aclaramiento esperado de ácido zoledrónico sería de 37% ó 72% respectivamente, del de un paciente con un aclaramiento de creatinina de 84 ml/min. Sólo se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

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

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes pediátricos

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Toxicidad aguda

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

#### Toxicidad crónica y subcrónica

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 metafisis de huesos largos de animales en crecimiento a prácticamente todas las dosis, hecho que refleja la actividad farmacológica antiresortiva del compuesto.

Los márgenes de seguridad relativos a los efectos renales fueron estrechos en estudios con animales a largo plazo con dosis parenterales repetidas pero los niveles sin efectos adversos (NOAELs)

acumulados en estudios de dosis única (1,6 mg/kg) y dosis múltiples durante un mes (0,06-0,6 mg/kg/día) no indicaron efectos renales a dosis equivalentes o superiores a la dosis terapéutica mayor recomendada en humanos. La administración a más largo plazo de dosis repetidas próximas a la mayor dosis terapéutica recomendada en humanos de ácido zoledrónico produjo efectos toxicológicos en otros órganos incluyendo el tracto gastrointestinal, hígado, bazo y pulmones y en los lugares de inyección intravenosa.

#### Toxicidad en la reproducción

El ácido zoledrónico fue teratogéno en ratas en dosis subcutáneas  $\geq 0,2$  mg/kg. No se observó teratogenicidad o fetotoxicidad en los conejos, pero sí toxicidad materna. Se observó distocia con la dosis mínima ensayada en ratas (0,01 mg/kg de peso corporal).

#### Mutagenicidad y potencial carcinogénico

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 preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Para evitar incompatibilidades potenciales, la solución reconstituida de Ácido zoledrónico Actavis 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión se diluye con una solución de cloruro sódico al 0,9% p/V o una solución de glucosa al 5% p/V.

Este medicamento no se debe mezclar 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 Período de validez**

3 años.

Después de la dilución: Se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas a 2 - 8°C y a 25°C tras la dilución en 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9% p/V o en 100 ml de glucosa al 5% p/V. Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión diluida se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento durante su uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar en condiciones normales las 24 horas a 2°C - 8°C.

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

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación de Ácido zoledrónico Actavis tras la dilución, ver sección 6.3.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

5 ml de concentrado en un vial de plástico de copolímero olefinico transparente, incoloro, cerrado con un tapón de caucho de bromobutilo recubierto de fluoropolímero y una cápsula de aluminio con una lengüeta de plástico.

Tamaños de envase: 1, 4 o 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Antes de la administración, se deberán diluir 5 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).

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

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

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

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

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/12/759/001  
EU/1/12/759/002  
EU/1/12/759/003

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

Fecha de la primera autorización: 20/abril/2012  
Fecha de la última renovación: 09/diciembre/2016

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

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

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

Actavis Italy S.p.A  
Via Pasteur, 10  
20014 Nerviano (MI)  
Italia

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

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

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los IPs para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

### **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC debe asegurar que se implementa una tarjeta recordatorio para el paciente sobre la osteonecrosis de la mandíbula.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

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

**ESTUCHE DE CARTÓN PARA LOS VIALES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

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

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión

1 vial de 5 ml  
4 viales de 5 ml  
10 viales de 5 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un único uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intravenosa tras la dilución.

**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. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

Periodo de validez tras la dilución: Ver prospecto



**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/12/759/001	1vial
EU/1/12/759/002	4 viales
EU/1/12/759/003	10 viales

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

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

<No procede.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

< PC {número}

SN {número}

NN {número}

<No procede.>

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

**ETIQUETA DEL VIAL**

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

Ácido zoledrónico Actavis 4 mg/5 ml concentrado estéril  
ácido zoledrónico  
IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Diluir antes de usar

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

4 mg/5 ml

**6. OTROS**

[logo de Actavis]

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

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

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

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

#### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es Ácido zoledrónico Actavis y para qué se utiliza

El principio activo de Ácido zoledrónico Actavis es el ácido zoledrónico, que pertenece a un grupo de sustancias llamadas bifosfonatos. 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 administren Ácido zoledrónico Actavis

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 Actavis y controlará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares.

#### No se le debe administrar Ácido zoledrónico Actavis

- si es alérgico al ácido zoledrónico, a otro bifosfonato (grupo de sustancias a la que pertenece Ácido zoledrónico Actavis), o a alguno 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 se le administre Ácido zoledrónico Actavis:

- si tiene o ha tenido un **problema de riñón**.
- si tiene o ha tenido **dolor, hinchazón o adormecimiento** de la mandíbula, o una sensación de pesadez en la mandíbula o pérdida de un diente. Su médico le puede recomendar que se someta a un examen dental antes de iniciar el tratamiento con Ácido zoledrónico Actavis.
- si está recibiendo **tratamiento dental** o va a someterse a cirugía dental, informe a su dentista que está siendo tratado con Ácido zoledrónico Actavis e informe a su médico sobre su tratamiento dental.

Mientras esté siendo tratado con Ácido zoledrónico Actavis, debe mantener una buena higiene bucal (incluyendo cepillado regular de los dientes) y someterse a chequeos dentales rutinarios.

Contacte con su médico y su dentista inmediatamente si experimenta cualquier problema con su boca o dientes, tales como, pérdida dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción, ya que estos pueden ser signos de una situación denominada osteonecrosis de la mandíbula.

Los pacientes que están recibiendo quimioterapia y/o radioterapia, que están tomando corticosteroides, que están sometidos a cirugía dental, que no reciben un cuidado dental rutinario, que tienen enfermedad en las encías, que son fumadores o que recibieron un tratamiento previo con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir alteraciones de los huesos) pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula.

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

### **Pacientes de 65 años y mayores**

Ácido zoledrónico Actavis 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 Actavis en adolescentes y niños menores de 18 años.

### **Otros medicamentos y Ácido zoledrónico Actavis**

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

- Aminoglucósidos (medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones graves), calcitonina (un tipo de medicamento utilizado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y la hipercalcemia), diuréticos de asa (un tipo de medicamento para el tratamiento de la tensión arterial alta o edema) u otros medicamentos que disminuyen el calcio, dado que la combinación de éstos con bifosfonatos 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 medicamento que contengan ácido zoledrónico, que se utilizan para tratar la osteoporosis y otras enfermedades no cancerosas del hueso, o cualquier otro bifosfonato, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos medicamentos administrados junto a Ácido zoledrónico Actavis.
- Medicamentos antiangiogénicos (utilizados para tratar el cáncer), puesto que la combinación de estos medicamentos con ácido zoledrónico se ha asociado con un riesgo mayor de osteonecrosis de mandíbula (ONM).

### **Embarazo y lactancia**

No le deben administrar Ácido zoledrónico Actavis si está embarazada. Informe a su médico si está o piensa que puede estar embarazada.

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

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento si está embarazada o en periodo de lactancia.

### **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 Actavis contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo se utiliza Ácido zoledrónico Actavis**

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

### **Qué cantidad de Ácido zoledrónico Actavis se administra**

- La dosis única normal 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 Actavis**

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

### **Cómo se administra Ácido zoledrónico Actavis**

- Ácido zoledrónico Actavis 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 Actavis del que debe**

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

## **4. Posibles efectos adversos**

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

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

**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 dificultad en la curación de las llagas dentro de la boca o de la mandíbula, secreción, adormecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, o pérdida de un diente. Estos pueden ser signos de daño en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis). Informe a su médico y dentista inmediatamente si presenta estos síntomas mientras está siendo tratado con Ácido zoledrónico Actavis o después de finalizar el tratamiento.
- Se ha observado ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular) en pacientes tratados con ácido zoledrónico para osteoporosis postmenopáusicas. 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 sobre todo de la cara y la garganta.

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

- Como consecuencia de niveles de calcio bajos: ritmo irregular del corazón (arritmia cardíaca; secundaria a hipocalcemia).
- Una alteración en la función del riñón denominada síndrome de Fanconi (su médico la detectará, normalmente, mediante un análisis de orina).

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

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

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

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

- Bajo nivel de fosfatos en la sangre.

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

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

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

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

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

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

### **Comunicación de efectos adversos**

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

## **5. Conservación de Ácido zoledrónico Actavis**

Su médico, farmacéutico o enfermero sabe cómo conservar Ácido zoledrónico Actavis adecuadamente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Ácido zoledrónico Actavis**

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



**Aspecto del producto y contenido del envase**

Ácido zoledrónico Actavis se suministra en un vial de plástico como concentrado para solución para perfusión transparente e incoloro (concentrado estéril). Un vial contiene 5 ml de solución.

Ácido zoledrónico Actavis se suministra en envases que contienen 1, 4 o 10 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

**Responsables de la fabricación**

Actavis Italy S.p.A.  
Via Pasteur 10  
20014 Nerviano (MI)  
Italia

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España****Polska**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Fecha de la última revisión de este prospecto:** {mes/AAAA}.

**Otras fuentes de información**

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 sanitarios:**

**Cómo preparar y administrar Ácido zoledrónico Actavis**

- Para preparar la solución para perfusión conteniendo 4 mg de Ácido zoledrónico Actavis se debe diluir Ácido zoledrónico Actavis 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 Actavis, 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 cloruro sódico al 0,9% p/V o bien solución de glucosa al 5% p/V.

**No mezclar Ácido zoledrónico Actavis 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 Actavis:

Retirar el volumen apropiado del concentrado líquido como se indica a continuación:

- 4,4 ml para una dosis de 3,5 mg
  - 4,1 ml para una dosis de 3,3 mg
  - 3,8 ml para una dosis de 3,0 mg
- Para un único uso. Cualquier parte de la solución no utilizada se debe eliminar. Sólo se deben utilizar soluciones transparentes libres de partículas y de coloración. Durante la preparación de la perfusión se deben utilizar técnicas asépticas.
- Periodo de validez tras de la dilución: Se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas a 2 - 8°C y a 25°C tras la dilución en 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9% p/V o en 100 ml de glucosa al 5% p/V. Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión diluida se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento durante su uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar en condiciones normales las 24 horas a 2°C - 8°C. Si se conserva en nevera, la solución debe alcanzar la temperatura ambiente antes de administrarse.
- La solución que contiene ácido zoledrónico se administra como perfusión intravenosa única durante 15 minutos en una vía de perfusión distinta. Antes y después de la administración de Ácido zoledrónico Actavis deberá valorarse el estado de hidratación de los pacientes para asegurar que están adecuadamente hidratados.
- Dado que no hay datos disponibles de la compatibilidad de Ácido zoledrónico Actavis con otras sustancias administradas por vía intravenosa, Ácido zoledrónico Actavis no debe mezclarse con otros medicamentos/sustancias y debe administrarse siempre por una línea de perfusión separada.

**Conservación de Ácido zoledrónico Actavis**

- Mantener Ácido zoledrónico Actavis fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice Ácido zoledrónico Actavis después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y en el envase después de EXP.
- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
- Para las condiciones de conservación de Ácido zoledrónico Actavis después de la dilución, ver “Periodo de validez después de la dilución” más arriba.