

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido zoledrónico Sandoz 5 mg/100 ml solución para perfusión EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco de 100 ml de solución contiene 5 mg de ácido zoledrónico.

Cada ml de solución contiene 0,05 mg de ácido zoledrónico anhidro, equivalentes a 0,0533 mg de ácido zoledrónico monohidrato.

Excipiente(s) con efecto conocido: este medicamento contiene 0,306 mmol (ó 7,04 mg) de sodio por dosis.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

#### 2.1 Descripción general

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente e incolora (isotónica, pH entre 6.0 -7.0).

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis:

- En mujeres postmenopáusicas,
- En hombres,  
con riesgo elevado de fractura, incluidos aquellos pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente.

Tratamiento de la osteoporosis asociada al tratamiento sistémico de larga duración con glucocorticoides

- En mujeres postmenopáusicas,
- En hombres,  
con riesgo elevado de fractura.

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget en adultos.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis recomendada para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, la osteoporosis en hombres y el tratamiento de la osteoporosis asociada con el tratamiento sistémico de larga duración con glucocorticoides es una perfusión intravenosa única de 5 mg de ácido zoledrónico administrada una vez al año.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de ácido zoledrónico para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

En pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente, se recomienda administrar la perfusión de ácido zoledrónico dos o más semanas después de la reparación quirúrgica (ver sección 5.1).

Para el tratamiento de la enfermedad de Paget, ácido zoledrónico sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. La dosis recomendada es una perfusión intravenosa única de 5 mg de ácido zoledrónico.

Repetición del tratamiento de la enfermedad de Paget: tras un único tratamiento de la enfermedad de Paget con ácido zoledrónico se observa un periodo de remisión prolongado en pacientes respondedores. El re-tratamiento consiste en una perfusión intravenosa adicional de 5 mg de ácido zoledrónico después de un intervalo de un año o más desde el tratamiento inicial en pacientes que hayan sufrido alguna recidiva. Hay datos limitados sobre la disponibilidad del re-tratamiento en la enfermedad de Paget (ver sección 5.1).

Debe hidratarse adecuadamente a los pacientes antes de la administración de ácido zoledrónico. Esto es especialmente importante para los pacientes de edad avanzada y para los que reciben tratamiento con diuréticos.

Se recomienda un adecuado aporte de calcio y vitamina D asociado con la administración de ácido zoledrónico. Además, en pacientes con enfermedad de Paget, se recomienda asegurar un adecuado suplemento de calcio correspondiente al menos a 500 mg de calcio elemental dos veces al día durante al menos 10 días después de la administración de ácido zoledrónico (ver sección 4.4).

En pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente, se recomienda administrar una dosis de carga de 50.000 a 125.000 UI de vitamina D oral o por vía intramuscular antes de la primera perfusión de ácido zoledrónico.

La incidencia de síntomas post-administración que aparecen durante los tres primeros días después de la administración de ácido zoledrónico se puede reducir mediante la administración de paracetamol o ibuprofeno seguidamente después de la administración de ácido zoledrónico.

#### Pacientes con insuficiencia renal

No debe utilizarse ácido zoledrónico en pacientes con aclaramiento de creatinina <35 ml/min (ver sección 4.3 y 4.4).

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

#### Pacientes con insuficiencia hepática

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

#### Pacientes de edad avanzada (=65 años)

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

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ácido zoledrónico en niños y adolescentes menores de 18 años.

### Forma de administración

Vía intravenosa.

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

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros bisfosfonatos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con hipocalcemia (ver sección 4.4).
- Insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina <35 ml/min (ver sección 4.4).

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

Después de la administración de ácido zoledrónico (ver sección 4.8) se ha observado insuficiencia renal, especialmente en pacientes con disfunción renal preexistente u otros riesgos, incluyendo edad avanzada, el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, tratamiento diurético concomitante (ver sección 4.5), o deshidratación producida después de la administración de ácido zoledrónico. Raramente se ha producido insuficiencia renal que requiera diálisis o con un desenlace mortal en pacientes con insuficiencia renal subyacente o con alguno de los factores de riesgo descritos arriba.

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

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

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

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

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

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

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

Existen otros productos que contienen ácido zoledrónico como principio activo, utilizados para indicaciones oncológicas; un paciente que esté siendo tratado con estos no debe ser tratado con ácido zoledrónico.

#### *Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)*

Se ha observado osteonecrosis de la mandíbula especialmente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que incluyen bisfosfonatos, incluyendo ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos descritos se han asociado con procedimientos dentales, tales como una extracción dental. Muchos mostraron signos de infección local incluyendo osteomielitis. En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitantes (p.ej., cáncer, quimioterapia, corticosteroides, una higiene oral pobre) debe considerarse un examen dental con una adecuada odontología preventiva antes del tratamiento con bisfosfonatos. Durante el tratamiento estos pacientes deben evitar, si es posible, procedimientos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos. Para pacientes que requieran procedimientos dentales, no se dispone de datos que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula. La valoración clínica del médico debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio/riesgo.

#### *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.

#### Excipientes con efecto conocido

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

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

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos. Ácido zoledrónico no se metaboliza sistémicamente y no afecta las enzimas humanas del citocromo P450 *in vitro* (ver sección 5.2). Ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas (aproximadamente un 43-55% unido) y

por lo tanto son improbables las interacciones debidas al desplazamiento de medicamentos altamente unidos a proteínas.

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

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No existen datos suficientes relativos al uso de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con ácido zoledrónico han mostrado toxicidad en para reproducción incluyendo malformaciones (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

##### Lactancia

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

##### Mujeres en edad fértil

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

##### Fertilidad

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Ciertas reacciones adversas como el mareo, pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas, aunque no se han realizado estudios de este efecto con ácido zoledrónico.

#### **4.8 Reacciones adversas**

El porcentaje global de pacientes que experimentaron reacciones adversas fue de un 44,7%, 16,7% y 10,2% después de la primera, segunda y tercera perfusión, respectivamente. La incidencia de reacciones adversas individuales después de la primera perfusión fue: fiebre (17,1%), mialgia (7,8%), síntomas similares a la gripe (6,7%), artralgia (4,8%) y cefalea (5,1%). La incidencia de estas reacciones disminuye significativamente con la administración de las siguientes dosis anuales de ácido zoledrónico. La mayoría de estas reacciones aparecen durante los tres primeros días siguientes a la administración de ácido zoledrónico. La mayoría de estas reacciones fueron de leves a moderadas y se resolvieron durante los tres días posteriores a su aparición. En otro estudio, con menor número de pacientes, el porcentaje de pacientes que experimentaron reacciones adversas fue menor (19,5%, 10,4%, 10,7% después de la primera, segunda y tercera perfusión, respectivamente), donde la prevención de las reacciones adversas se utilizó como se describe a continuación.

La incidencia de reacciones adversas que aparecen durante los tres primeros días después de la administración de ácido zoledrónico puede reducirse con la administración de paracetamol o ibuprofeno seguidamente después de la administración de ácido zoledrónico requerida (ver sección 4.2).

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

Las reacciones adversas de la Tabla 1 se listan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente clasificación: 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 ( $<1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocidas*
Infecciones e infestaciones			Influenza, nasofaringitis.			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia.			
Trastornos del sistema inmunológico						Reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos raros de

					broncoconstricción, urticaria y angioedema, y casos muy raros de shock/reacción anafiláctica**.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, disminución del apetito.		
Trastornos psiquiátricos			Insomnio.		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos.	Letargia, parestesia, somnolencia, temblores, síncope, disgeusia.		
Trastornos oculares		Hiperemia ocular.	Conjuntivitis, dolor ocular.		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo.		
Trastornos cardiacos		Fibrilación auricular.	Palpitaciones.		
Trastornos vasculares			Hipertensión, rubor.		Hipotensión (alguno de los pacientes tenían

					factores de riesgo subyacentes).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Tos, disnea		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos, diarrea.	Dispepsia, dolor abdominal superior, dolor abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de boca, esofagitis, dolor dental, gastritis#.		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción cutánea, hiperhidrosis, prurito, eritema		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, artralgia, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en las extremidades.  Fracturas atípicas subtrocánterías y diafisarias del fémur † (reacción adversa de clase a	Dolor de cuello, rigidez musculoesquelética, inflamación de las articulaciones, espasmos musculares, dolor en el hombro, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, rigidez articular, artritis, debilidad muscular.	Fracturas femorales atípicas subtrocánterías y diafisarias † (reacción adversa a bifosfonato efectos	Osteonecrosis de mandíbula (ver sección 4.4 y Efectos de clase en sección 4.8).



		bisfosfonatos )		de clase)		
Trastornos renales y urinarios			Aumento de creatinina en sangre, polaquiuria, proteinuria.			Insuficiencia renal ††
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Síntomas similares a la gripe, escalofríos, fatiga, astenia, dolor, malestar, reacción en el lugar de la perfusión.	Edema periférico, sed, reacción de fase aguda, dolor torácico no cardíaco.			Deshidratación secundaria debida a los síntomas post- administración tales como fiebre, vómitos y diarrea.
Exploraciones complementarias		Proteína C reactiva aumentada.	Disminución de calcio en sangre.			

# Observado en pacientes que reciben tratamiento concomitante con glucocorticoides.

\* Frecuente sólo en la enfermedad de Paget.

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

† Identificadas durante la experiencia post-comercialización.

†† Han sido notificados aros casos de insuficiencia renal que requieren diálisis y con un desenlace fatal en pacientes con disfunción renal preexistente u otros factores de riesgo como edad avanzada, medicamentos nefrotóxicos concomitantes, tratamiento diurético concomitante, o deshidratación en el período posterior a la perfusión (ver secciones 4.4 y 4.8 efectos de clase)

#### Efectos de clase:

##### Insuficiencia renal

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

mayoría de los cuales recibieron una dosis de 4 mg cada 3-4 semanas, pero se ha observado en pacientes tras una única administración.

En ensayos clínicos en osteoporosis, el cambio en el aclaramiento de creatinina (determinado anualmente antes de la administración) y la incidencia de insuficiencia renal y alteración renal fue comparable para los grupos tratados con ácido zoledrónico y con placebo a lo largo de los tres años. Se observó un aumento transitorio de la creatinina sérica dentro de los 10 días en un 1,8% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico frente a un 0,8% de los pacientes tratados con placebo.

#### Hipocalcemia

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

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

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

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

#### Reacciones locales

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

#### Osteonecrosis de la mandíbula

De forma poco frecuente, se han notificado casos de osteonecrosis (principalmente en la mandíbula), predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, incluyendo ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis, y la mayoría de estos informes se refieren a pacientes con cáncer después de extracciones dentales u otras cirugías dentales. La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo bien documentados, incluyendo cáncer diagnosticado, tratamientos concomitantes (p.ej., quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y situaciones de comorbilidad (p.ej., anemia, coagulopatías, infección, afección oral preexistente). Aunque no se ha determinado la causalidad, es prudente evitar la cirugía dental ya que la recuperación puede ser larga (ver sección 4.4). En un ensayo clínico con un número elevado de pacientes en 7.736 pacientes, se notificaron casos de osteonecrosis de la mandíbula en un paciente tratado con ácido zoledrónico y un paciente tratado con placebo. Ambos casos se resolvieron.

#### Fracturas atípicas de fémur

Durante la experiencia post-comercialización han sido notificadas las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara): fractura femoral atípica subtrocantéreas y diafisarias (reacción adversa de clase a bifosfonatos)

### **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: Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

## **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

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

#### Efectos farmacodinámicos

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

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

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

#### Eficacia clínica en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (PFT)

La eficacia y seguridad de ácido zoledrónico administrado una vez al año durante 3 años consecutivos se han demostrado en mujeres postmenopáusicas (7.736 mujeres de 65-89 años de edad) con: una puntuación T de la densidad mineral ósea (DMO) en el cuello femoral = -1,5 y al menos dos fractura(s) vertebral(es) leves o una moderada existente; o bien una puntuación T de la DMO en el cuello femoral = -2,5 con o sin evidencia de fractura(s) vertebral(es) existente. El 85% de los pacientes no habían sido tratados con

bisfosfonatos. Las mujeres evaluadas para la incidencia de fracturas vertebrales no recibieron tratamiento concomitante para la osteoporosis, que sí fue permitido para las mujeres que contribuyeron a las evaluaciones de fracturas de cadera y todas las fracturas clínicas. El tratamiento concomitante para la osteoporosis incluyó: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia hormonal sustitutiva, tibolona; pero se excluyeron otros bisfosfonatos. Todas las mujeres recibieron diariamente de 1.000 a 1.500 mg de calcio elemental y de 400 a 1.200 UI de suplementos de vitamina D.

*Efecto sobre fracturas vertebrales morfológicas*

Ácido zoledrónico disminuyó de forma significativa la incidencia de una o más fracturas vertebrales nuevas a lo largo de los tres años y se observó ya al finalizar el primer año (ver Tabla 2).

**Tabla 2: Resumen de la eficacia en fracturas vertebrales a 12, 24 y 36 meses**

Resultado	Ácido zoledrónico (%)	Placebo (%)	Reducción absoluta en la incidencia de fractura %(IC)	Reducción relativa en la incidencia de fracturas %(IC)
Al menos una fractura vertebral nueva (0-1 año)	1,5	3,7	2,2 (1,4 - 3,1)	60 (43 - 72)**
Al menos una fractura vertebral nueva (0-2 años)	2,2	7,7	5,5 (4,4 - 6,6)	71 (62 - 78)**
Al menos una fractura vertebral nueva (0-3 años)	3,3	10,9	7,6 (6,3 - 9,0)	70 (62 - 76)**
** p <0,0001				

Los pacientes tratados con ácido zoledrónico de 75 años de edad y mayores, mostraron un 60% de reducción en el riesgo de fracturas vertebrales comparado con los pacientes tratados con placebo (p<0,0001).

*Efecto sobre fracturas de cadera*

Ácido zoledrónico demostró un efecto sostenido a lo largo de los 3 años, produciendo una reducción del 41% en el riesgo de fracturas de cadera (IC95%, 17% a 58%). La incidencia de fracturas de cadera fue de 1,44% para los pacientes tratados con ácido zoledrónico comparado al 2,49% para los pacientes tratados con placebo. La reducción del riesgo fue del 51% en los pacientes que no habían sido tratados con bisfosfonatos y del 42% en los pacientes a los que se permitió tratamiento concomitante para la osteoporosis.

*Efecto sobre todas las fracturas clínicas*

Todas las fracturas clínicas se verificaron en base a la evidencia radiográfica y/o la evidencia clínica. Se presenta un resumen de los resultados en la Tabla 3.

**Tabla 3: Comparaciones entre tratamientos de la incidencia de las variables relevantes de fracturas clínicas a lo largo de 3 años**

Resultado	ácido zoledrónico (N=3.875) incidencia (%)	Placebo (N=3.861) incidencia fractura (IC95%)	Reducción absoluta en la incidencia de fractura % (IC)	Reducción del riesgo relativo en la incidencia de 10 (%) (IC)
Cualquier fractura clínica (1)	8,4	12,8	4,4 (3;0;5;8)	33 (23;42)**
Fractura vertebral clínica (2)	0,5	2,6	2,1 (1;5;2;7)	77 (63;86)**
Fractura no vertebral (1)	8,0	10,7	2,7 (1;4;4;0)	25 (13;36)*
*valor p <0,001, **valor p <0,0001 (1) Excluyendo dedo de mano, dedo de pie y fracturas faciales (2) Incluyendo fracturas vertebrales torácicas y lumbares clínicas				

#### *Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO)*

Ácido zoledrónico aumentó significativamente la DMO en la columna lumbar, la cadera, y el radio distal respecto al tratamiento con placebo en todos los puntos de tiempo (6, 12, 24 y 36 meses). El tratamiento con ácido zoledrónico supuso un aumento de 6,7% en la DMO en la columna lumbar, 6,0% en la cadera total, 5,1% en el cuello femoral y 3,2% en el radio distal a lo largo de los 3 años, comparado con placebo.

#### *Histología del hueso*

Se obtuvieron biopsias óseas de la cresta ilíaca 1 año después de la tercera dosis anual en 152 pacientes postmenopáusicas con osteoporosis tratadas con ácido zoledrónico (N=82) o con placebo (N=70). Los análisis histomorfométricos mostraron una reducción de un 63% en la tasa de recambio óseo. En pacientes tratadas con ácido zoledrónico, no se detectó osteomalacia, fibrosis de la médula ósea o formación ósea alterada. El marcado con tetraciclina fue detectable en las 82 biopsias excepto en una de las obtenidas de pacientes tratadas con ácido zoledrónico. Un análisis por tomografía microcomputerizada (microTC) mostró un aumento del volumen trabecular del hueso y preservación de la arquitectura ósea trabecular en pacientes tratadas con ácido zoledrónico, comparado con placebo.

#### *Marcadores de recambio óseo*

Se evaluó la fosfatasa alcalina específica ósea (BSAP), el propéptido N-terminal de colágeno tipo I (P1NP) sérico y los beta-C-telopéptidos séricos (b-CTX) en subgrupos de 517 a 1246 pacientes a intervalos periódicos a lo largo del ensayo clínico. El tratamiento con una dosis anual de 5 mg de ácido zoledrónico redujo significativamente la BSAP en un 30% respecto al valor basal a los 12 meses que se mantuvo un

28% por debajo del nivel basal a los 36 meses. El P1NP se redujo significativamente en un 61% por debajo de los niveles basales a los 12 meses y se mantuvo un 52% por debajo de los niveles basales a los 36 meses. Los b-CTx se redujeron significativamente en un 61% por debajo de los niveles basales a los 12 meses y se mantuvieron en un 55% por debajo del valor basal a los 36 meses. Durante todo este periodo de tiempo los marcadores de recambio óseo se encontraron dentro del rango premenopáusico al final de cada año. La repetición de la dosis no supuso una reducción adicional de los marcadores de recambio óseo.

#### *Efecto sobre la altura*

En el estudio de osteoporosis de tres años se midió anualmente la altura de pie utilizando un estadiómetro. El grupo tratado con ácido zoledrónico presentaba aproximadamente 2,5 mm menos de pérdida de altura comparado con el de placebo (IC95%: 1,6 mm, 3,5 mm) [ $p < 0,0001$ ].

#### *Días de incapacidad*

Ácido zoledrónico redujo de forma significativa la media de días de actividad limitada y los días de reposo en la cama debidos a dolor de espalda en 17,9 días y 11,3 días, respectivamente, comparado con placebo y redujo significativamente la media de días de actividad limitada y los días de reposo en la cama debido a fracturas en 2,9 días y 0,5 días, respectivamente, comparado con placebo (todo  $p < 0,01$ ).

#### Eficacia clínica en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con un elevado riesgo de fracturas después de una fractura de cadera reciente (RFT)

Se evaluó la incidencia de fracturas clínicas, incluidas las fracturas vertebrales, no vertebrales y fracturas de caderas, en 2.127 hombres y mujeres de 50-95 años de edad (media de edad de 74,5 años) con una fractura por traumatismo de bajo impacto reciente que recibieron el tratamiento objeto de estudio (dentro de los 90 días) durante un promedio de 2 años.

Aproximadamente el 42% de los pacientes tenían una puntuación T de la DMO en el cuello femoral por debajo de -2,5 y aproximadamente el 45% de los pacientes tenían una puntuación T de la DMO en el cuello femoral por encima de -2,5. Se administró ácido zoledrónico fue administrado una vez al año, hasta que al menos 211 pacientes de la población objeto de estudio presentaban fracturas clínicas confirmadas. No se determinó de forma rutinaria la Vitamina D pero a la mayoría de pacientes se les administró una dosis de carga de vitamina D (50.000 a 125.000 IU oral o por vía intramuscular) 2 semanas antes de la perfusión. Todos los pacientes recibieron de 1.000 a 1500 mg de calcio elemental y un suplemento diario de 800 a 1.200 UI de vitamina D. Noventa y cinco por ciento de los pacientes recibieron su perfusión dos o más semanas después de la reparación quirúrgica de la fractura de cadera y la mediana de tiempo de perfusión fue de aproximadamente seis semanas después de la reparación quirúrgica de la fractura de cadera. La variable primaria de eficacia fue la incidencia de fracturas clínicas durante el estudio.

#### *Efecto sobre todas las fracturas clínicas*

La incidencia de las variables primarias de fracturas clínicas se presenta en la Tabla 4.

**Tabla 4: Comparaciones entre tratamientos de la incidencia de las variables relevantes de fracturas clínicas**

<b>Resultado</b>	<b>ácido zoledrónico (N=1.065) incidencia (%)</b>	<b>Placebo (N=1.062) incidencia (%)</b>	<b>Reducción absoluta en la incidencia de fractura % (IC)</b>	<b>Reducción del riesgo relativo en la incidencia de fractura % (IC)</b>

<b>Cualquier fractura clínica (1)</b>	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
<b>Fractura vertebral clínica (2)</b>	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
<b>Fractura no vertebral (1)</b>	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
<p>*valor p &lt;0,05, **valor p &lt;0,01  (1) Excluyendo dedo de mano, dedo de pie y fracturas faciales.  (2) Incluyendo fracturas vertebrales torácicas y lumbares clínicas.</p>				

El ensayo no fue diseñado para medir diferencias significativas en fracturas de cadera, pero se mostró una tendencia en la reducción de nuevas fracturas de cadera.

En el grupo de pacientes tratados con ácido zoledrónico la mortalidad por todas las causas fue de un 10% (101 pacientes) comparado con un 13% (141 pacientes) en el grupo placebo. Esto corresponde a una reducción de un 28% en el riesgo de mortalidad por todas las causas (p=0,01).

La incidencia de retraso de la consolidación de fractura de cadera fue comparable entre ácido zoledrónico (34 [3,2%]) y placebo (29 [2,7%]).

#### *Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO)*

En el ensayo HORIZON-RFT el tratamiento con ácido zoledrónico aumentó significativamente la DMO en la cadera total y cuello femoral comparado con el tratamiento con placebo en todos los puntos temporales. El tratamiento con ácido zoledrónico supuso un aumento de 5,4% en la DMO en la cadera total y 4,3% en el cuello femoral a lo largo de 24 meses, comparado con placebo.

#### Eficacia clínica en hombres

En el ensayo HORIZON-RFT fueron aleatorizados 508 hombres, y a los 24 meses se determinó la DMO a 185 de ellos. A los 24 meses se observó un aumento significativo similar en un 3,6% en el total de la DMO en la cadera total en los pacientes tratados con ácido zoledrónico comparado a los efectos observados en mujeres postmenopáusicas en el ensayo HORIZON- PFT. El ensayo no fue diseñado para mostrar una reducción en las fracturas clínicas en hombres; la incidencia de fracturas clínicas fue de 7,5% en hombres tratados con ácido zoledrónico frente a un 8,7% de los tratados con placebo.

En otro ensayo realizado en hombres (ensayo CZOL446M2308) una perfusión anual de ácido zoledrónico no fue inferior a alendronato semanal en el porcentaje de cambio de la DMO a los 24 meses en la columna lumbar respecto el valor basal.

#### Eficacia clínica en el tratamiento de la osteoporosis asociada al tratamiento de larga duración con glucocorticoides sistémicos

Se evaluó la eficacia y la seguridad de ácido zoledrónico en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis asociada al tratamiento de larga duración con glucocorticoides sistémicos en un estudio

aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, estratificado, controlado con comparador activo en 833 hombres y mujeres de 18-85 años de edad (media de edad de los hombres 56,4 años; de las mujeres 53,5 años) tratados con >7,5 mg/día de prednisona oral (o equivalente). Los pacientes fueron estratificados según la duración del tratamiento con glucocorticoides antes de la aleatorización (=3 meses frente a >3 meses). La duración del estudio fue de 1 año. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una perfusión única de ácido zoledrónico 5 mg o un risedronato 5 mg diario administrado por vía oral durante un año. Todos los pacientes recibieron 1.000 mg de calcio elemental y un suplemento diario de 400 a 1.000 UI de vitamina D. El estudio demostró no-inferioridad versus risedronato con respecto al porcentaje de cambio de la DMO lumbar a los 12 meses respecto al valor basal tanto en la subpoblación de tratamiento como en la de prevención. La mayoría de los pacientes continuaron recibiendo glucocorticoides durante el año de duración del estudio.

#### *Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO)*

En el grupo tratado con ácido zoledrónico, los incrementos de la DMO en la columna lumbar y el cuello femoral fueron significativamente mayores a los 12 meses comparado con el grupo tratado con risedronato (todos  $p < 0,03$ ). En la subpoblación de pacientes tratada con glucocorticoides durante más de 3 meses antes de la aleatorización, ácido zoledrónico supuso un aumento de 4,06% de la DMO en la columna lumbar comparado con un 2,71% para risedronato (diferencia media: 1,36%;  $p < 0,001$ ). En la subpoblación de pacientes tratada con glucocorticoides durante 3 meses o menos antes de la aleatorización, ácido zoledrónico supuso un aumento de un 2,60% de la BMD en la columna lumbar comparado con un 0,64% para risedronato (diferencia media: 1,96%;  $p < 0,001$ ). El estudio no estaba diseñado para valorar una reducción de fracturas clínicas comparado con risedronato. La incidencia de fracturas fue de 8 para los pacientes tratados con ácido zoledrónico comparado con 7 para los pacientes tratados con risedronato ( $p=0,8055$ ).

#### Eficacia clínica en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget

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

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

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

Los pacientes que fueron clasificados como respondedores al final del ensayo pivotal de 6 meses fueron aptos para entrar en un periodo de extensión de seguimiento. De los 153 pacientes tratados con ácido zoledrónico y los 115 pacientes tratados con risedronato que entraron en un estudio de extensión observacional, tras una duración media de seguimiento de 3,8 años desde el momento de la administración, la proporción de pacientes terminado el periodo de extensión observacional con necesidad de retratamiento (juicio clínico) fue mayor con risedronato (48 pacientes, o 41,7%) comparado con ácido zoledrónico (11 pacientes o 7,2%). El tiempo medio de finalización del periodo de extensión observacional debido a la necesidad de retratamiento para enfermedad de Paget desde la dosis inicial fue mayor para ácido zoledrónico (7,7 años) que para risedronato (5,1 año).



Seis pacientes que lograron respuesta terapéutica 6 meses después del tratamiento con ácido zoledrónico y más tarde experimentaron recaída de la enfermedad durante el periodo de seguimiento ampliado fueron retratados con ácido zoledrónico después de un tiempo medio de 6,5 años desde el tratamiento inicial para la repetición del tratamiento. Cinco de los 6 pacientes tenían SAP dentro del rango normal en el mes 6 (última observación realizada, LOCF).

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular del medicamento de referencia para ácido zoledrónico de la obligación de presentar los 13 resultados de los ensayos realizados con dicho medicamento en los diferentes grupos de la población pediátrica en la enfermedad ósea de Paget, osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura, osteoporosis en hombres con riesgo elevado de fractura y en la prevención de fracturas clínicas en mujeres y hombres después de una fractura de cadera (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Perfusiones únicas y múltiples durante 5 y 15 minutos de 2, 4, 8 y 16 mg de ácido zoledrónico en 64 pacientes dieron como resultado los datos farmacocinéticos siguientes, observándose que son independientes de la dosis.

Después de iniciar la perfusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del principio activo aumentaron rápidamente, alcanzando el pico al final del periodo de perfusión, seguido de un rápido descenso hasta <10% del pico después de 4 horas y <1% del pico después de 24 horas, con un periodo subsiguiente prolongado de concentraciones muy bajas que no superan el 0,1% del pico.

Ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina por un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con semividas de  $t_{1/2a}$  0,24 y  $t_{1/2b}$  1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una semivida de eliminación terminal de  $t_{1/2\gamma}$  146 horas. Después de dosis múltiples cada 28 días no hubo acumulación del principio activo en plasma. Las fases de disposición tempranas ( $\alpha$  y  $\beta$ , con valores  $t^{1/2}$  a continuación) representan presumiblemente una captación rápida por el hueso y la excreción renal.

Ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el 39±16% de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que la restante se une principalmente al tejido óseo. Esta captación por el hueso es común en todos los bisfosfonatos y presumiblemente es consecuencia de la analogía estructural al pirofosfato. Como con los otros bisfosfonatos, el tiempo de retención de ácido zoledrónico en los huesos es muy largo. Del tejido óseo se libera muy lentamente, volviendo a la circulación sistémica, y se elimina por vía renal. El aclaramiento corporal total es 5,04±2,5 l/h, independiente de la dosis, y no está afectado por el sexo, edad, raza ni peso corporal. Se observó que la variabilidad inter- e intra- individual del aclaramiento plasmático de ácido zoledrónico fue del 36% y 34%, respectivamente. Incrementando el tiempo de perfusión de 5 a 15 minutos, se produjo un descenso del 30% en la concentración de ácido zoledrónico al final de la perfusión, sin afectar al área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo (AUC).

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos con ácido zoledrónico. Dado que ácido zoledrónico no se metaboliza en humanos y que se ha hallado que tiene un potencial escaso o nulo de actuar directamente y/o como inhibidor irreversible y dependiente del metabolismo de las enzimas del

P450, es improbable que ácido zoledrónico reduzca el aclaramiento metabólico de las sustancias que se metabolizan mediante los sistemas enzimáticos del citocromo P450. Ácido zoledrónico no se une de forma significativa a las proteínas plasmáticas (aproximadamente un 43-55% unido) y la unión es independiente de la concentración. Por lo tanto, son improbables las interacciones resultantes de un desplazamiento de fármacos unidos fuertemente a proteínas.

#### Poblaciones especiales (ver sección 4.2)

##### *Insuficiencia renal*

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

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

#### Toxicidad aguda

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

#### Toxicidad crónica y subcrónica

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

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

#### Toxicidad en la reproducción

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

#### Mutagenicidad y potencial carcinogénico

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol (E421)  
Citrato de sodio (E331)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otras soluciones que contengan calcio. En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.  
Tras la primera apertura: el producto debe ser utilizado inmediatamente. Desechar cualquier contenido sin utilizar.

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.  
Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

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

100 ml de solución en un frasco de plástico (copolímero cicloolefínico) transparente, cerrado con un tapón de goma de bromobutilo recubierto de polímero fluorocarbonado y una cápsula de aluminio con un componente flip-off de polipropileno amarillo.

Ácido zoledrónico Sandoz 5 mg/100 ml solución para perfusión se presenta en envases conteniendo 1 frasco como envase unitario o multienvases conteniendo 4 o 10 envases, cada uno conteniendo un frasco.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Para un único uso.  
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. Sólo se deben utilizar soluciones transparentes libres de partículas y de coloración.

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

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Osa Mayor  
Avda. Osa Mayor, nº 4

28023 (Aravaca) Madrid  
España

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

Ácido zoledrónico Sandoz 5 mg/100 ml para solución para perfusión EFG: N°Reg.: 76515

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

Septiembre 2012

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio de 2013