

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Zoledrónico Normon 5 mg/100 ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

.

Composición cualitativa y cuantitativa

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

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

Excipiente(s) con efecto conocido

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

Se recomienda un adecuado aporte de calcio y vitamina D asociado con la administración del medicamento.

Enfermedad de Paget

Para el tratamiento de la enfermedad de Paget, ácido zoledrónico solo 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 del medicamento. En pacientes con enfermedad de Paget, es muy recomendable asegurar un adecuado suplemento de calcio correspondiente al menos a 500 mg de calcio elemental dos veces al día durante al menos 10 días después de la administración de ácido zoledrónico (ver sección 4.4).

Repetición del tratamiento de la enfermedad de Paget: Tras el tratamiento inicial de la enfermedad de Paget con ácido zoledrónico se observa un periodo de remisión prolongado en pacientes respondedores. La repetición del tratamiento consiste en una perfusión intravenosa adicional de 5 mg del medicamento

después de un intervalo de un año o superior desde el tratamiento inicial en pacientes que hayan sufrido alguna recidiva. Los datos disponibles de la repetición del tratamiento en la enfermedad de Paget son limitados (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Ácido zoledrónico está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 35 ml/min (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Población pediátrica

ácido zoledrónico no se debe usar en niños ni adolescentes menores de 18 años. No se dispone de información en niños menores de 5 años. La información disponible en la actualidad relativa a niños de 5 a 17 años se encuentra descrita en la sección 5.1.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Este medicamento se administra lentamente 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 Normon, ver sección 6.6.

Los pacientes tratados con medicamento deben recibir el prospecto y la tarjeta recordatorio para el paciente.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Función renal

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

Después de la administración de ácido zoledrónico (ver sección 4.8) se ha observado insuficiencia renal, especialmente en pacientes con disfunción renal preexistente u otros riesgos, incluyendo edad avanzada, el

uso simultáneo de medicamentos nefrotóxicos, terapia diurética concomitante (ver sección 4.5), o deshidratación producida después de la administración de ácido zoledrónico. Se ha observado insuficiencia renal en pacientes tras una única dosis. 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 sobre el peso corporal actual utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault antes de cada dosis de ácido zoledrónico.
- El incremento transitorio de la creatinina sérica puede ser mayor en pacientes con disfunción renal subyacente.
- Debe considerarse la monitorización de la creatinina sérica en pacientes de riesgo.
- Ácido zoledrónico debe utilizarse con precaución cuando se utilice concomitantemente con otros medicamentos que puedan afectar a la función renal (ver sección 4.5).
- Debe hidratarse adecuadamente a los pacientes antes de la administración de ácido zoledrónico, especialmente a los pacientes de edad avanzada y aquellos pacientes que reciben tratamiento con diuréticos.
- Una dosis única de ácido zoledrónico no debe exceder los 5 mg y la duración de la perfusión debe de ser como mínimo de 15 minutos (ver sección 4.2).

Hipocalcemia

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

Una característica de la enfermedad ósea de Paget es la elevada tasa de recambio óseo. Debido al inicio rápido del efecto del 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 del medicamento (ver sección 4.2). Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la hipocalcemia y deben recibir una monitorización clínica adecuada durante el periodo de riesgo. En pacientes con enfermedad de Paget se recomienda la determinación del calcio sérico antes de la perfusión de ácido zoledrónico.

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

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

Se han notificado casos de ONM durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con ácido zoledrónico para osteoporosis (ver sección 4.8).

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. Se recomienda un examen dental con odontología preventiva y una valoración riesgo-beneficio individual antes del tratamiento con ácido zoledrónico en pacientes con factores de riesgo concomitantes.

Cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM, se debe tener en cuenta:

- La potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (riesgo más elevado para compuestos altamente potentes), la vía de administración (riesgo más elevado para administración parenteral) y la dosis acumulativa del tratamiento para la resorción ósea.
- Cáncer, condiciones comórbidas (p.ej. anemia, coagulopatías, infección), paciente fumador.
- Tratamientos concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cabeza y cuello.
- Higiene bucal pobre, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, antecedentes de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos, p. ej. extracciones dentales.

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, dificultad en la curación de las úlceras o secreción durante el tratamiento con ácido zoledrónico. Durante el tratamiento, se deben realizar con precaución los procedimientos dentales invasivos y evitar realizarlos próximos al tratamiento con ácido zoledrónico.

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 del conducto auditivo externo

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

Fracturas atípicas de fémur

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

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

Reacciones de fase aguda

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

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

General

Existen otros medicamentos que contienen ácido zoledrónico como principio activo para indicaciones oncológicas. Los pacientes tratados con Ácido Zoledrónico, no deben tratarse con estos medicamentos o con cualquier otro bisfosfonato de manera concomitante, ya que se desconoce el efecto combinado de estos medicamentos.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por bolsa; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos. El ácido zoledrónico no se metaboliza sistémicamente y no afecta las enzimas humanas del citocromo P450 *in vitro* (ver sección 5.2). El 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.

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No se recomienda el uso de este medicamento en mujeres en edad fértil.

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

Se estudió el 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 actividad inhibitoria del principio activo sobre la movilización del calcio óseo, teniendo como resultado hipocalcemia en el periodo próximo al parto, efecto de clase de los bisfosfonatos, distocia y terminación anticipada del estudio. Por lo tanto, estos resultados no permitieron concluir que ácido zoledrónico tenga un efecto definitivo sobre la fertilidad en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 1 se 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 convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1

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

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

		aguda, dolor torácico no cardíaco
	<i>No conocida**</i>	Deshidratación secundaria debida a los síntomas post-administración tales como pirexia, vómitos y diarrea
Exploraciones complementarias	<i>Frecuentes</i>	Proteína C reactiva aumentada
	<i>Poco frecuentes</i>	Disminución de calcio en sangre

Observado en pacientes que reciben tratamiento concomitante con glucocorticoides

* Frecuente sólo en la enfermedad de Paget.

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

† Identificadas durante la experiencia post-comercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Fibrilación auricular

En el ensayo HORIZON sobre Fractura en pacientes Posmenopáusicas [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 9 incidencias conjuntas de fibrilación auricular fueron comparables entre ácido zoledrónico (2,6 %) y placebo (2,1 %). Para las reacciones adversas graves de fibrilación auricular las incidencias conjuntas fueron de 1,3 % para ácido zoledrónico y 0,8 % para placebo.

Efectos de clase:

Insuficiencia renal

El 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. La frecuencia de hipocalcemia fue mucho menor después de perfusiones posteriores.

Todos los pacientes recibieron un adecuado suplemento con vitamina D y calcio en el ensayo de osteoporosis posmenopáusica, 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 recuente, no se determinaron de forma rutinaria los niveles de vitamina D, pero previamente a la administración de ácido zoledrónico la mayoría de los pacientes recibió una dosis de carga de vitamina D (ver sección 4.2).

Reacciones locales

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

Osteonecrosis de la mandíbula

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

Reacciones de fase aguda

El porcentaje global de pacientes que notificaron reacciones de fase aguda o síntomas posadministración (incluyendo casos graves) después de la administración de ácido zoledrónico fueron (frecuencias derivadas del estudio en tratamiento de osteoporosis posmenopáusica): fiebre (18,1 %), mialgia (9,4 %), síntomas parecidos a la gripe (7,8 %), artralgia (6,8 %) y cefalea (6,5 %), la mayoría de los cuales aparecieron durante los tres primeros días posteriores a la administración de ácido zoledrónico. La mayoría de estos síntomas fueron leves a moderados y se resolvieron dentro de los 3 días posteriores a su inicio. La incidencia de estos síntomas disminuyó con las dosis posteriores anuales de ácido zoledrónico. 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 se utilizó la prevención de las reacciones adversas (ver sección 4.4.).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://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: Medicamentos para el tratamiento de enfermedades óseas, bisfosfonatos, código ATC: M05BA08.

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

La principal diana molecular del ácido zoledrónico en el osteoclasto es la enzima farnesil pirofosfato sintasa. La larga duración de la acción del 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.

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia clínica en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget

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

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

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

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

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

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

Población pediátrica

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

La perfusión de ácido zoledrónico dio como resultado un aumento de la diferencia media de mínimos cuadrados (LS) en la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar de 0,41 al mes 12 con respecto al valor basal comparado con placebo (IC 95 %: 0,02, 0,81, 18 y 16 pacientes, respectivamente). No hubo efecto evidente sobre la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar después de 6 meses de tratamiento. En el mes 12 se observó una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en tres marcadores de recambio óseo (PINP, BSAP, NTX) en el grupo de ácido zoledrónico comparado con el grupo placebo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el contenido mineral óseo corporal total entre pacientes tratados con ácido zoledrónico en comparación con placebo a los 6 o 12 meses. No hay una evidencia clara que establezca un vínculo entre los cambios en la DMO y la prevención de fracturas en niños con esqueletos en crecimiento.

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

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

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

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

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Distribución

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

Eliminación

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 del principio activo en plasma. Las fases de disposición tempranas (α y β , con valores $t_{1/2}$ anteriores) representan presumiblemente una captación rápida por el hueso y la excreción renal.

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. 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 del ácido zoledrónico en los huesos es muy largo. Del tejido óseo se libera muy lentamente, volviendo a la circulación sistémica, y se elimina por vía renal. El aclaramiento corporal total es $5,04 \pm 2,5$ l/h, independiente de la dosis, y no está afectado por el sexo, edad, raza ni peso corporal. Se observó que la variabilidad inter- e intra- individual del aclaramiento plasmático del 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).

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

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

Poblaciones especiales (ver sección 4.2)

Insuficiencia renal

El aclaramiento renal del ácido zoledrónico se correlacionó con el aclaramiento de creatinina, representando el aclaramiento renal un $75 \pm 33\%$ del aclaramiento de creatinina, cuya media fue de 84 ± 29 ml/min (intervalo 22 a 143 ml/min) en los 64 pacientes estudiados. Se observaron pequeños incrementos en el AUC (0-24hr), de alrededor del 30% al 40% en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, comparado con pacientes con función renal normal, y una ausencia de acumulación del 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 < 35 ml/min) está contraindicado debido a un incremento del riesgo de insuficiencia renal en esta población.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

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

Toxicidad crónica y subcrónica

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

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

Toxicidad en la reproducción

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

Mutagenicidad y potencial carcinogénico

El 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 (E-421)

Citrato de sodio (E-331)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

Bolsa sin abrir: 3 años

Después de abrir: 24 horas a 2°C - 8°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento previas al uso son responsabilidad del usuario y no deben superar en condiciones normales las 24 horas a 2°C – 8°C. La solución conservada en nevera debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

6.4. Precauciones especiales de conservación

La bolsa sin abrir no requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el envase original. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ácido Zoledrónico Normon 5mg/100 ml se presenta en bolsas de 100 ml preparadas para su uso en perfusión. Se suministra en envases conteniendo una bolsa como envase unitario.

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

La solución, si se ha refrigerado, debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

Durante la preparación de la perfusión deben seguirse técnicas asépticas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

80.636

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

Diciembre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2021