ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

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

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

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

Tratamiento de la HIT
Adultos y pacientes de edad avanzada
La dosis recomendada en hipercalcemia (concentración corregida de calcio sérico respecto a la albúmina ≥ 12,0 mg/dl o 3,0 mmol/l) es una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico.

Insuficiencia renal
HIT:
En los pacientes con HIT que también sufran insuficiencia renal grave, el tratamiento con ácido zoledrónico deberá considerarse solamente tras la evaluación de los riesgos y los beneficios del tratamiento. En los ensayos clínicos, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 400 µmol/l o > 4,5 mg/dl. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica < 400 µmol/l o < 4,5 mg/dl (ver sección 4.4).

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea:
Cuando se inicia el tratamiento con ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple o con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se deberá determinar la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina (CLcr). El CLcr se calcula a partir de la creatinina sérica utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault. No se recomienda ácido zoledrónico en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida para esta población como CLcr < 30 ml/min, antes del inicio del tratamiento. En los ensayos clínicos con ácido zoledrónico, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 265 µmol/l o > 3,0 mg/dl.

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

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

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

Una vez iniciado el tratamiento deberá medirse la creatinina sérica antes de cada dosis de ácido zoledrónico y el tratamiento deberá interrumpirse si se ha deteriorado la función renal. En los ensayos clínicos, el deterioro renal se definió como se indica a continuación:
- Para pacientes con creatinina sérica basal normal (< 1,4 mg/dl o < 124 µmol/l), un aumento de 0,5 mg/dl o 44 µmol/l;
- Para pacientes con creatinina sérica basal anormal (> 1,4 mg/dl o > 124 µmol/l), un aumento de 1,0 mg/dl u 88 µmol/l.

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

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de ácido zoledrónico en niños de 1 a 17 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

<u>Forma de administración</u>

Vía intravenosa.
Ácido zoledrónico Mylan 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión, posteriormente diluido en 100 ml (ver sección 6.6), se debe administrar como una perfusión intravenosa única durante, como mínimo, 15 minutos.

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

Instrucciones para preparar dosis reducidas de Ácido zoledrónico Mylan

Retirar un volumen apropiado del concentrado necesario, como se indica a continuación:
- 4,4 ml para una dosis de 3,5 mg
- 4,1 ml para una dosis de 3,3 mg
- 3,8 ml para una dosis de 3,0 mg

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

Ácido zoledrónico Mylan concentrado no se debe mezclar con otras soluciones para perfusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de Ringer lactato, y se debe administrar como solución intravenosa única en una vía de perfusión separada.

Los pacientes se deben mantener bien hidratados antes y después de la administración de ácido zoledrónico.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros bifosfonatos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Lactancia (ver sección 4.6)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Los pacientes deben ser evaluados antes de la administración de ácido zoledrónico para asegurar que están adecuadamente hidratados.

Debe evitarse la sobrehidratación en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

Los parámetros metabólicos habituales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio, deben ser cuidadosamente vigilados después de iniciar la terapia con ácido zoledrónico. Puede ser necesario un tratamiento adicional a corto plazo si se produce hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia. Los pacientes con hipercalcemia no tratada presentan generalmente algún grado de alteración de la función renal, por lo tanto, deberá considerarse la monitorización cuidadosa de la función renal.

Ácido zoledrónico Mylan contiene el mismo principio activo que otros medicamentos indicados para el tratamiento de la osteoporosis y la enfermedad de Paget del hueso. Los pacientes que están siendo tratados con Ácido zoledrónico Mylan no deberán recibir tratamiento con estos medicamentos ni con ningún otro bifosfonato de forma concomitante, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos agentes.

Insuficiencia renal

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

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

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

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

En vista del impacto potencial de ácido zoledrónico sobre la función renal, la ausencia de datos clínicos de seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave (definida en los ensayos clínicos como creatinina sérica ≥ 400 µmol/l o ≥ 4,5 mg/dl para pacientes con HIT y ≥ 265 µmol/l o ≥ 3,0 mg/dl para pacientes con cáncer y metástasis óseas, respectivamente) a nivel basal y los limitados datos de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal grave a nivel basal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), no se recomienda el uso de ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

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

Osteonecrosis

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

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

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

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, que se sometan a chequeos dentales rutinarios y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma bucal, tales como, movilidad dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción durante el tratamiento con Ácido zoledrónico Mylan. Durante el tratamiento, se deben realizar los procedimientos dentales invasivos sólo después de una valoración cuidadosa y se debe evitar realizarlos próximo a la administración de ácido zoledrónico.

La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de la mandíbula durante la terapia con bifosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes que precisen procedimientos dentales.

Se debe establecer el plan de gestión para pacientes que desarrollan ONM en estrecha colaboración entre el médico y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM. Siempre que sea posible, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ácido zoledrónico hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen.

Osteonecrosis de otras localizaciones anatómicas
Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.
Además, se han notificado informes esporádicos de osteonecrosis en otras localizaciones, incluyendo la cadera y el fémur, notificadas de forma principal en pacientes adultos con cáncer tratados con Ácido zoledrónico.

Dolor musculoesquelético

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular intenso y ocasionalmente incapacitante en pacientes que toman ácido zoledrónico. Sin embargo, estos informes han sido infrecuentes. El tiempo hasta la aparición de los síntomas varió desde un día hasta varios meses tras el inicio del tratamiento. La mayor parte de los pacientes mejoró al suspender el tratamiento. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al administrar otra vez ácido zoledrónico u otro bifosfonato.

Fracturas atípicas del fémur

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

Hipocalcemia

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

Ácido zoledrónico Mylan contiene sodio

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En ensayos clínicos, ácido zoledrónico se ha administrado simultáneamente con antineoplásicos, diuréticos, antibióticos y analgésicos de uso habitual sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes. Ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450 *in vitro* (ver sección 5.2), aunque no se han realizado estudios clínicos formales de interacciones.

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

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

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

Se recomienda precaución al administrar ácido zoledrónico con medicamentos antiangiogénicos, ya que incrementan la incidencia de ONM en pacientes tratados de forma concomitante con estos medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

Se estudió ácido zoledrónico en ratas para evaluar los potenciales efectos adversos sobre la fertilidad de la generación parental y la F1. Esto provocó unos efectos farmacológicos exagerados que se consideraron relacionados con la inhibición del metabolismo cálcico óseo debida al producto, que dio lugar a hipocalcemia después del parto, un efecto de clase de los bifosfonatos, distocia y finalización temprana del estudio. Por lo tanto, estos resultados impidieron determinar un efecto claro de ácido zoledrónico sobre la fertilidad en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Las reacciones adversas como mareo y somnolencia pueden tener influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, por lo tanto, se debe tener precaución con el uso de Ácido zoledrónico Mylan en la conducción y utilización de máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los tres días posteriores a la administración de ácido zoledrónico, se ha notificado de forma frecuente una reacción de fase aguda, con síntomas que incluyen dolor óseo, fiebre, fatiga, artralgia, mialgia, escalofríos y artritis con la consiguiente hichazón de las articulaciones; estos síntomas habitualmente se resuelven en pocos días (ver descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

Los siguientes riesgos importantes son los que se han identificado con ácido zoledrónico en las indicaciones autorizadas:
Alteración de la función renal, osteonecrosis de la mandíbula, reacción de fase aguda, hipocalcemia, fibrilación auricular, anafilaxis, enfermedad pulmonar intersticial. En la Tabla 1 se muestran las frecuencias para cada uno de estos riesgos identificados.

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 1

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

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

Trastornos cardiacos		
	Poco frecuentes:	Hipertensión, hipotensión, fibrilación auricular, hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio
	Raras:	Bradicardia, arritmias cardiacas (secundarias a hipocalcemia)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
	Poco frecuentes:	Disnea, tos, broncoconstricción
	Raras:	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales		
	Frecuentes:	Náuseas, vómitos, disminución del apetito
	Poco frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	Poco frecuentes:	Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
	Frecuentes:	Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado
	Poco frecuentes:	Espasmos musculares, osteonecrosis de la mandíbula
	Muy raras	Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos) y otras localizaciones anatómicas incluyendo fémur y cadera.
Trastornos renales y urinarios		
	Frecuentes:	Insuficiencia renal
	Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, hematuria,
	Raras:	proteinuria Síndrome adquirido de Fanconi
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
	Frecuentes:	Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y sofocos)
	Poco frecuentes:	Astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso, reacción anafiláctica/shock, urticaria
	Raras:	Artritis e hinchazón de las articulaciones como síntoma de reacción de fase aguda
Exploraciones complementarias		
	Muy frecuentes:	Hipoposfatemia
	Frecuentes:	Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia
	Poco frecuentes:	Hipomagnesemia, hipopotasemia
	Raras:	Hiperpotasemia, hipernatremia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Alteración de la función renal

Ácido zoledrónico se ha asociado con notificaciones de alteración renal. En un análisis agrupado de los datos de seguridad de los ensayos de registro de ácido zoledrónico para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con procesos malignos avanzados que afectan al hueso, la frecuencia de acontecimientos adversos de insuficiencia renal que se sospechó que estaban relacionados

con ácido zoledrónico (reacciones adversas) fue la siguiente: mieloma múltiple (3,2%), cáncer de próstata (3,1%), cáncer de mama (4,3%), pulmón y otros tumores sólidos (3,2%). El potencial deterioro de la función renal puede aumentar por factores que incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de ácido zoledrónico u otros bifosfonatos, así como un uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o un tiempo de perfusión más corto del actualmente recomendado. Se han notificado casos de deterioro de renal, progresión a insuficiencia renal y diálisis en pacientes después de la dosis inicial o de una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico (ver sección 4.4).

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

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

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

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

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

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

4.9. Sobredosis

La experiencia clínica sobre la sobredosis con ácido zoledrónico es limitada. Se ha notificado la administración de dosis de hasta 48 mg de ácido zoledrónico por error. Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas (ver sección 4.2) deben someterse a una monitorización estrecha,

dado que se ha observado alteración de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). Si se produce una hipocalcemia, deben administrarse perfusiones de gluconato cálcico, según criterio clínico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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

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

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

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

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

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

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

	Algún ERE (+HIT)		Fracturas*		Radioterapia en hueso	
	acido zoledrónico 4 mg	Placebo	acido zoledrónico 4 mg	Placebo	acido zoledrónico 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporción de pacientes con ERE (%)	38	49	17	25	26	33
Valor de p	0,028		0,052		0,119	
Mediana de tiempo hasta ERE (días)	488	321	NA	NA	NA	640
Valor de p	0,009		0,020		0,055	
Tasa de morbididad esquelética	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valor de p	0,005		0,023		0,060	
Reducción del riesgo de sufrir eventos múltiples** (%)	36	-	NP	NP	NP	NP
Valor de p	0,002		NP		NP	

* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales
** Tiene en cuenta todos los eventos esqueléticos, el número total así como el tiempo hasta cada evento durante el ensayo
NA No alcanzado
NP No procede

Tabla 3: Resultados de eficacia (tumores sólidos distintos de cáncer de mama o próstata)

	Algún ERE (+HIT)		Fracturas*		Radioterapia en hueso	
	acido zoledrónico 4 mg	Placebo	acido zoledrónico 4 mg	Placebo	acido zoledrónico 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proporción de pacientes con ERE (%)	39	48	16	22	29	34
Valor de p	0,039		0,064		0,173	
Mediana de tiempo hasta ERE (días)	236	155	NA	NA	424	307
Valor de p	0,009		0,020		0,079	
Tasa de morbididad esquelética	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valor de p	0,012		0,066		0,099	
Reducción del riesgo de sufrir eventos múltiples** (%)	30,7	-	NP	NP	NP	NP
Valor de p	0,003		NP		NP	

* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales
** Tiene en cuenta todos los eventos esqueléticos, el número total así como el tiempo hasta cada evento durante el ensayo
NA No alcanzado
NP No procede

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

Tabla 4: Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de mama o mieloma múltiple)

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

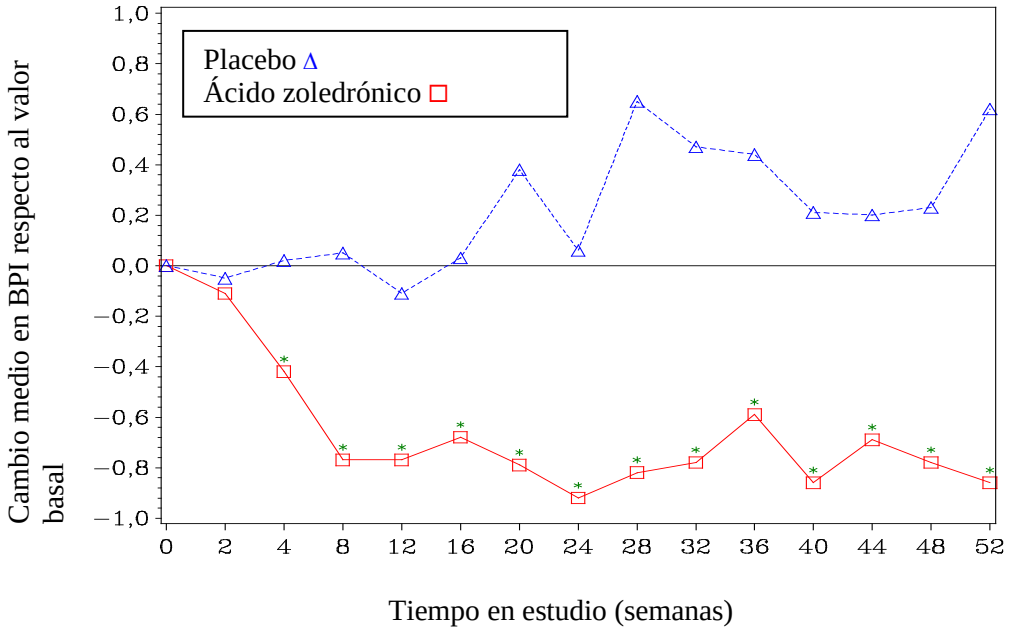
* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales
** Tiene en cuenta todos los eventos esqueléticos, el número total así como el tiempo hasta cada evento durante el ensayo
NA No alcanzado
NP No procede

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

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

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

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



Estudio CZOL446EUS122/SWOG

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

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

<u>Resultados de los ensayos clínicos en el tratamiento de la HIT</u>

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

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

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

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

La mediana de tiempo hasta la normocalcemia fue de 4 días. La mediana de tiempo hasta la recaída (reelevación de los valores de calcio sérico corregidos respecto a la albúmina ≥ 2,9 mmol/l) fue de 30 a 40 días para los pacientes tratados con ácido zoledrónico frente a 17 días para los tratados con 90 mg de pamidronato (valores de p: 0,001 para 4 mg y 0,007 para 8 mg de ácido zoledrónico). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos dosis de ácido zoledrónico.

En los ensayos clínicos a 69 pacientes que recayeron o fueron refractarios al tratamiento inicial (ácido zoledrónico 4 mg, 8 mg o pamidronato 90 mg) se les repitió el tratamiento con 8 mg de ácido zoledrónico. La tasa de respuesta en estos pacientes fue de aproximadamente el 52%. Dado que a estos pacientes se les repitió el tratamiento solo con la dosis de 8 mg, no se dispone de datos que permitan la comparación con la dosis de 4 mg de ácido zoledrónico.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor (HIT), el perfil de seguridad global de los tres grupos de tratamiento (4 mg y 8 mg de ácido zoledrónico y 90 mg de pamidronato) fue similar en cuanto a tipo y gravedad.

Población pediátrica

Resultados del ensayo clínico en el tratamiento de osteogénesis imperfecta grave en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad

Se compararon los efectos de ácido zoledrónico intravenoso en el tratamiento de pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con osteogénesis imperfecta grave (tipos I, III y IV) con los efectos de pamidronato intravenoso, en un ensayo abierto, internacional, multicéntrico, aleatorizado con 74 y 76 pacientes en cada grupo de tratamiento, respectivamente. El periodo de tratamiento del estudio fue de 12 meses precedidos por un periodo de selección de 4 a 9 semanas durante el cual se tomaron suplementos de vitamina D y calcio elemental durante al menos 2 semanas. En el programa clínico los pacientes de 1 a < 3 años recibieron 0,025 mg/kg de ácido zoledrónico (hasta una dosis única máxima de 0,35 mg) cada 3 meses y los pacientes de 3 a 17 años recibieron 0,05 mg/kg de ácido zoledrónico (hasta una dosis única máxima de 0,83 mg) cada 3 meses. Se llevó a cabo un ensayo de extensión para examinar la seguridad general y renal a largo plazo de la administración de ácido zoledrónico una vez al año o dos veces al año durante el periodo de tratamiento de la extensión de 12 meses en niños que habían completado un año de tratamiento con ácido zoledrónico o pamidronato en el estudio principal.

La variable principal del estudio fue el porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar desde el inicio hasta después de 12 meses de tratamiento. Los efectos del tratamiento sobre la DMO estimados fueron similares, pero el diseño del ensayo no fue suficientemente robusto para establecer la no inferioridad de eficacia para ácido zoledrónico. En particular, no se observó una evidencia clara de eficacia sobre la incidencia de fracturas o de dolor. Se notificaron efectos adversos de fracturas de los huesos largos en las extremidades inferiores en aproximadamente un 24% (fémur) y 14% (tibia) de los pacientes con osteogénesis imperfecta grave tratados con ácido zoledrónico frente a un 12% y 5% de pacientes tratados con pamidronato, independientemente del tipo de enfermedad y de la causalidad, pero la incidencia global de fracturas fue comparable para los pacientes tratados con ácido zoledrónico y con pamidronato: 43% (32/74) frente a 41% (31/76). La interpretación del riesgo de fractura se confunde con el hecho de que las fracturas son acontecimientos frecuentes en pacientes con osteogénesis imperfecta grave, como parte del proceso de la enfermedad.

El tipo de reacciones adversas observadas en esta población fue similar a las observadas anteriormente en adultos con procesos malignos avanzados que afectan al hueso (ver sección 4.8). Las reacciones

adversas, agrupadas por frecuencia, se presentan en la Tabla 6. Se utiliza la siguiente convención de 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), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 6: Reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta[1]

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

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

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene ácido zoledrónico en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor y la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Después de iniciar la perfusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas de ácido zoledrónico aumentaron rápidamente, alcanzando el pico al final del periodo de perfusión, seguido de un rápido descenso hasta < 10% del pico después de 4 horas y < 1% del pico después de 24 horas, con un periodo subsiguiente prolongado de concentraciones muy bajas que no superan el 0,1% del pico antes de la segunda perfusión de ácido zoledrónico el día 28.

Ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina por un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con semividas de $t_{½\alpha}$ 0,24 y $t_{½\beta}$ 1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una semivida de eliminación terminal de $t_{½\gamma}$ 146 horas. Después de dosis múltiples cada 28 días no hubo acumulación de ácido zoledrónico en plasma. Ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el 39 ± 16% de la

dosis administrada se recupera en la orina, mientras que la restante se une principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente volviendo a la circulación sistémica y se elimina por vía renal. El aclaramiento corporal total es de 5,04 ± 2,5 l/h, independiente de la dosis, y no está afectado por el sexo, edad, raza ni peso corporal. Incrementando el tiempo de perfusión de 5 a 15 minutos se produjo un descenso del 30% en la concentración de ácido zoledrónico al final de la perfusión, sin afectar al área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo.

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

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

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

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

Poblaciones especiales

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

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

Toxicidad crónica y subcrónica

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

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

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

Toxicidad en la reproducción

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

Mutagenicidad y potencial carcinogénico

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Citrato de sodio
Hidróxido de sodio
Ácido clorhídrico
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Para evitar incompatibilidades potenciales, Ácido zoledrónico Mylan concentrado deberá diluirse con una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para inyectables o una solución de glucosa al 5% p/v.

Este medicamento no se debe mezclar con otras soluciones para perfusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de Ringer lactato, y se debe administrar como solución intravenosa única en una vía de perfusión separada.

Estudios con bolsas de poliolefina (precargadas con una solución de cloruro sódico 9 mg/ml [0,9%] para inyectables o una solución de glucosa al 5% p/v), no mostraron incompatibilidad con Ácido zoledrónico Mylan.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Tras la dilución: Se ha demostrado la estabilidad física y química en uso durante 48 horas a 2°C-8°C y a 25°C después de la dilución en 100 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para inyectables o una solución de glucosa 5% p/v (concentración mínima: 3 mg/100 ml; concentración máxima: 4 mg/100 ml).
Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, las condiciones y tiempos de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no superarían las 24 horas a 2°C-8°C, salvo que la dilución haya tenido lugar bajo condiciones asépticas controladas y validadas. Por lo tanto, la solución refrigerada se debe equilibrar a temperatura ambiente antes de su administración.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I incoloro de 15 ml, cerrado con un tapón de caucho de bromobutilo y cápsula de cierre ondulada de aluminio con un componente de plástico sobrepuesto tipo flip-off.
Cada vial contiene 5ml de concentrado.

Envases que contienen 1, 4 o 10 viales o envases múltiples que contienen 4 (4 envases de 1) viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la administración, el concentrado de 5 ml de un vial o el volumen del concentrado retirado según sea necesario debe diluirse posteriormente con 100 ml de solución de perfusión exenta de calcio (cloruro de sodio 9 mg/ml [0,9%] para inyectables o solución de glucosa al 5% p/v).

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

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

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

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/786/001-004

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

Fecha de la primera autorización: 23.08.2012
Fecha de la última renovación: 24.05.2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de lotes

HIKMA FARMACÊUTICA (PORTUGAL) S.A.
Estradra do Rio da Mó, n°8
8-A e 8-B, Fervença
Terrugem SNT, 2705-906
Portugal

VIATRIS SANTE
1 Rue de Turin,
69007 Lyon
Francia

STERISCIENCE Sp. z o.o.
ul. Daniszewska 10
03-230 Warsawa
Polonia

FALORNI S.r.l
Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italia

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnologic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
08290 Barcelona
España

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase Anexo I: Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes Periódicos de Seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

Medidas adicionales de minimización de riesgos

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

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA 1 VIAL
CAJA PARA 4 VIALES
CAJA PARA 10 VIALES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene citrato de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

11. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/786/001	1 vial
EU/1/12/786/002	4 viales
EU/1/12/786/003	10 viales

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

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

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene citrato de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

1 vial de 5 ml. Componente de un envase múltiple. No se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

11. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/786/004 Envase múltiple: 4 viales (4 envases de 1)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR(INCLUYE "BLUE BOX")

ETIQUETADO PARA ENVASE MÚLTIPLE DE 4 VIALES (4 ENVASES DE 1) ENVUELTOS EN UNA LÁMINA TRANSPARENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene citrato de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

Envase múltiple: 4 (4 envases de 1) viales de 5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

11. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/786/004 Envase múltiple: 4 viales (4 envases de 1)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

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

Ácido zoledrónico Mylan 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión EFG
Ácido zoledrónico
Vía intravenosa tras la dilución.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

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

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

El principio activo de Ácido zoledrónico Mylan es ácido zoledrónico, que pertenece a un grupo de sustancias llamadas bifosfonatos. Ácido zoledrónico actúa uniéndose a los huesos y reduciendo la velocidad del remodelamiento óseo. Se utiliza para:
- **Prevenir las complicaciones óseas**, p. ej. fracturas, en pacientes adultos con metástasis óseas (diseminación del cáncer desde el lugar primario hasta el hueso).
- **Reducir la cantidad de calcio** en la sangre en pacientes adultos en que es demasiado alto debido a la presencia de un tumor. Los tumores pueden acelerar el remodelamiento óseo normal de manera que la liberación de calcio desde el hueso esté aumentada. Esta condición se conoce como hipercalcemia inducida por tumor (HIT).

2. Qué necesita saber antes de que le administren Ácido zoledrónico Mylan

Siga cuidadosamente todas las instrucciones que le dé su médico.
Su médico le realizará análisis de sangre antes de empezar el tratamiento con Ácido zoledrónico Mylan y controlará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares.

No se le debe administrar Ácido zoledrónico Mylan:
- si está en periodo de lactancia.
- si es alérgico al ácido zoledrónico, otro bifosfonato (grupo de sustancias a las que pertenece ácido zoledrónico), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

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

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

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

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

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

Pacientes de 65 años y mayores
Ácido zoledrónico Mylan puede ser administrado a personas de 65 años y mayores. No hay evidencias que sugieran que sean necesarias precauciones adicionales.

Niños y adolescentes
No se recomienda el uso de Ácido zoledrónico Mylan en adolescentes y niños menores de 18 años.

Uso de Ácido zoledrónico Mylan con otros medicamentos
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Es especialmente importante que informe a su médico si también está tomando:
- Aminoglucósidos (medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones graves), calcitonina (un tipo de medicamento utilizado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y la hipercalcemia), diuréticos de asa (un tipo de medicamento para el tratamiento de la tensión arterial alta o edema) u otros medicamentos que disminuyen el calcio, dado que la combinación de éstos con bifosfonatos puede disminuir acentuadamente la concentración de calcio en sangre.
- Talidomida (un medicamento utilizado para tratar un tipo de cáncer de la sangre que afecta al hueso) o cualquier otro medicamento que pueda perjudicar los riñones.
- Otros medicamentos que también contienen ácido zoledrónico y que se utilizan para tratar la osteoporosis y otras enfermedades no cancerosas del hueso), o cualquier otro bifosfonato, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos medicamentos administrados junto a Ácido zoledrónico Mylan.
- Medicamentos antiangiogénicos (utilizados para tratar el cáncer), puesto que la combinación de estos medicamentos con ácido zoledrónico se ha asociado con un riesgo mayor de osteonecrosis de la mandíbula (ONM).

Embarazo y lactancia
No le deben administrar Ácido zoledrónico Mylan si está embarazada. Informe a su médico si está o piensa que puede estar embarazada.

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

Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas
En casos muy raros se ha observado somnolencia y adormecimiento con el uso de ácido zoledrónico. Por lo tanto deberá tener cuidado al conducir, utilizar máquinas o realizar otras actividades que requieran mucha atención.

Ácido zoledrónico Mylan contiene sodio.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo se utiliza Ácido zoledrónico Mylan

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

Qué cantidad de Ácido zoledrónico Mylan se administra
- La dosis única habitual administrada es de 4 mg.
- Si sufre un problema de riñón, su médico le dará una dosis más baja en función de la gravedad de su problema de riñón.

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

Cómo se administra Ácido zoledrónico Mylan
- Ácido zoledrónico Mylan se administra como un goteo (perfusión) en vena que debe durar como mínimo 15 minutos y que debe administrarse como una solución intravenosa única en una vía de perfusión separada.

A los pacientes que no tienen niveles de calcio en la sangre demasiado altos también se les prescribirá suplementos de calcio y vitamina D para tomar cada día.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los más frecuentes son generalmente leves y probablemente desaparecerán después de un corto intervalo de tiempo.

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)**:**
- Alteración grave del riñón (normalmente lo determinará su médico con un análisis de sangre específico).
- Nivel bajo de calcio en la sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)**:**
- Dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o dificultad en la curación de las llagas dentro de la boca o de la mandíbula, secreción, adormecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, o pérdida de un diente. Estos pueden ser signos de daño en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis). Informe a su médico y dentista inmediatamente si presenta estos síntomas mientras está siendo tratado con Ácido zoledrónico Mylan o después de finalizar el tratamiento.
- Se ha observado ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular) en pacientes tratados con ácido zoledrónico para osteoporosis postmenopáusica. Se desconoce actualmente si ácido zoledrónico causa este ritmo cardiaco irregular pero debe informar a su médico si presenta estos síntomas después de haber recibido ácido zoledrónico.
- Reacción alérgica grave: dificultad para respirar, hinchazón sobretodo de la cara y la garganta.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):
- A consecuencia de niveles de calcio bajos: ritmo irregular del corazón (arritmia cardiaca; secundaria a hipocalcemia).
- Una alteración en la función del riñón denominada síndrome de Fanconi (normalmente la detectará su médico mediante un análisis de orina).

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes):
- Como consecuencia de los niveles de calcio bajos: convulsiones, adormecimiento y tetania (secundarias a hipocalcemia).
- Consulte a su médico si usted tiene dolor de oído, el oído le supura o sufre una infección de oído. Estos podrían ser sintomas de daño en los huesos del oído.
- También se han observado de forma rara casos de osteonecrosis en otros huesos a parte de la mandíbula, especialmente en la cadera o el muslo. Informe a su médico inmediatamente si tiene síntomas como la aparición o un empeoramiento de molestias, dolor o rigidez mientras está recibiendo tratamiento con Ácido zoledrónico o después de interrumpir el tratamiento.

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):
- Bajo nivel de fosfatos en la sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)**:**
- Dolor de cabeza y síndrome similar a la gripe que consiste en fiebre, fatiga, debilidad, somnolencia, escalofríos y dolor de huesos, articulaciones y/o músculos. En la mayoría de los casos no se requiere tratamiento específico y los síntomas desaparecen después de un corto periodo de tiempo (un par de horas o días).
- Reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, así como pérdida de apetito.
- Conjuntivitis.
- Nivel bajo de glóbulos rojos en la sangre (anemia).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)**:**
- Reacciones de hipersensibilidad.

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

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)**:**
- Disminución del ritmo cardiaco.
- Confusión.
- Fracturas atípicas del fémur (hueso del muslo) que pueden ocurrir en raras ocasiones sobre todo en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Informe a su médico si nota dolor, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle, ya que pueden ser síntomas precoces e indicativos de una posible fractura del fémur.
- Enfermedad intersticial del pulmón (inflamación del tejido que rodea los sacos de aire de los pulmones).
- Síntomas parecidos a la gripe que incluyen artritis e hinchazón de las articulaciones.
- Enrojecimiento doloroso del ojo y/o hinchazón.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)**:**
- Desvanecimiento debido a una tensión arterial baja.
- Dolor intenso en los huesos, las articulaciones y/o los músculos, ocasionalmente incapacitante.

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

5. Conservación de Ácido zoledrónico Mylan

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

6. Contenido del envase e información adicional

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

Aspecto del producto y contenido del envase
Ácido zoledrónico Mylan es un concentrado transparente e incoloro para solución para perfusión. El concentrado se suministra en un vial de vidrio incoloro y transparente con tapón de goma y cápsula de plástico sobrepuesto tipo flip-off.
Un vial contiene 5 ml de concentrado.
Ácido zoledrónico Mylan se suministra en envases que contienen 1, 4 o 10 viales o en envases múltiples formados por 4 envases, cada uno conteniendo 1 vial.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

Fabricante
HIKMA FARMACÊUTICA S.A.
Estrada do Rio da Mó , nº 8, 8-A e 8-B
Fervença, Terrugem SNT, 2705-906
Portugal

VIATRIS SANTE
1 Rue de Turin,
69007 Lyon
Francia

STERISCIENCE Sp. z o.o.
ul. Daniszewska 10
03-230 Warsawa
Polonia

FALORNI S.r.l
Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italia

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnologic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
08290 Barcelona
España

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

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
ViatrisItalia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan B.V
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatris Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: +386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Preparación y administración de Ácido zoledrónico Mylan

- Para preparar la solución para perfusión conteniendo 4 mg de acido zoledrónico, diluir el concentrado (5 ml) con 100 ml de solución para perfusión exenta de calcio u otro catión divalente. Si se requiere una dosis más baja de Ácido zoledrónico Mylan, retirar en primer lugar el volumen apropiado como se indica a continuación y diluirlo posteriormente con 100 ml de solución para perfusión. Para evitar posibles incompatibilidades, la solución para perfusión utilizada para la dilución debe ser una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para inyectables o una solución de glucosa al 5% p/v.

No mezclar Ácido zoledrónico Mylan concentrado con soluciones que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de Ringer lactato.

Instrucciones para la preparación de dosis más bajas de Ácido zoledrónico Mylan:
Retirar el volumen apropiado del concentrado líquido, como se indica a continuación:
- 4,4 ml para una dosis de 3,5 mg
- 4,1 ml para una dosis de 3,3 mg
- 3,8 ml para una dosis de 3,0 mg

- Para un solo uso. Cualquier parte de la solución no utilizada se debe eliminar. Sólo se deben utilizar soluciones transparentes libres de partículas y de coloración. Durante la preparación de la perfusión se deben utilizar técnicas asépticas.

- Desde el punto de vista microbiológico, la solución diluida para perfusión debe ser utilizada inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación durante su uso antes de su administración son responsabilidad del usuario y no deberían superar en condiciones normales las 24 horas a 2°C-8°C. Se ha demostrado la estabilidad física y química en uso durante 48 horas a 2°C-8°C y a 25°C después de la dilución en 100 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para inyectables o una solución de glucosa 5% p/v (concentración mínima: 3 mg/100 ml; concentración máxima: 4 mg/100 ml).

- La solución que contiene ácido zoledrónico se administra como una única perfusión intravenosa en 15 minutos en una vía de perfusión separada. Los pacientes deben ser evaluados antes y después de la administración de Ácido zoledrónico Mylan para asegurar que están adecuadamente hidratados.

- Estudios con bolsas de poliolefina (precargadas con una solución de cloruro sódico 9 mg/ml [0,9%] para inyectables o una solución de glucosa al 5% p/v), no mostraron incompatibilidad con Ácido zoledrónico Mylan.

- Dado que no se dispone de datos sobre la compatibilidad de Ácido zoledrónico Mylan con otras sustancias administradas por vía intravenosa, Ácido zoledrónico Mylan no debe mezclarse con otros medicamentos/sustancias y siempre debe administrarse en una vía de perfusión separada.

Conservación de Ácido zoledrónico Mylan

- Mantener Ácido zoledrónico Mylan fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice Ácido zoledrónico Mylan después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y en el envase después de CAD.
- El vial no abierto no requiere condiciones especiales de conservación.

- Las condiciones de conservación de la solución diluida se describen en el párrafo anterior (ver “Preparación y administración de Ácido zoledrónico Mylan”).