

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aclasta 5 mg solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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 osteoporosis

- en mujeres postmenopáusicas
- en hombres adultos

con riesgo elevado de fractura, incluidos aquellos pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente.

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

- en mujeres postmenopáusicas
- en hombres adultos

con riesgo elevado de fractura.

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 Aclasta. 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 de Aclasta.

Osteoporosis

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

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos para la osteoporosis. La

necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de Aclasta para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

En pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente, se recomienda administrar la perfusión de Aclasta al menos dos semanas después de la reparación quirúrgica (ver sección 5.1). En pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente, se recomienda administrar una dosis de carga de 50.000 a 125.000 UI de vitamina D oral o por vía intramuscular antes de la primera perfusión de Aclasta.

Enfermedad de Paget

Para el tratamiento de la enfermedad de Paget, Aclasta sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. La dosis recomendada es una perfusión intravenosa única de 5 mg de Aclasta. 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 Aclasta (ver sección 4.4).

Repetición del tratamiento de la enfermedad de Paget: Tras el inicio del tratamiento de la enfermedad de Paget con Aclasta se observa un periodo de remisión prolongado en pacientes respondedores. La repetición del tratamiento consiste en una perfusión intravenosa adicional de 5 mg de Aclasta después de un intervalo de un año o superior desde el tratamiento inicial en pacientes que hayan sufrido alguna recidiva. Se dispone de datos limitados de la repetición del tratamiento en la enfermedad de Paget (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Aclasta está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 35 ml/min (ver las 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 ancianos y en individuos más jóvenes.

Población pediátrica

Aclasta no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos para niños menores de 5 años de edad. Los datos actualmente disponibles para niños de 5 a 17 años están descritos en la sección 5.1.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Aclasta 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 Aclasta, ver sección 6.6.

A los pacientes tratados con Aclasta se les debe proporcionar 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 Aclasta 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 Aclasta (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 Aclasta. 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 Aclasta.
- 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.
- Aclasta 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 Aclasta, especialmente a los pacientes de edad avanzada y aquellos pacientes que reciben tratamiento con diuréticos.
- Una dosis única de Aclasta 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 Aclasta 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 Aclasta (ver sección 4.8).

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

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 post-comercialización en pacientes tratados con Aclasta (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 Aclasta 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 co-mórbidas (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 próximo 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 post-administración 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 Aclasta.

Las RFAs a veces pueden ser graves o prolongadas en el tiempo. La incidencia de síntomas post-administración se puede reducir mediante la administración de paracetamol o ibuprofeno poco después de la administración de Aclasta. 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 Aclasta, no deben tratarse con estos medicamentos o con cualquier otro bifosfonato de manera concomitante, ya que se desconoce el efecto combinado de estos medicamentos.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial de 100 ml de Aclasta; 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 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 Aclasta en mujeres en edad fértil.

Embarazo

Aclasta 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 ácido zoledrónico han mostrado efectos de toxicidad en la reproducción incluyendo malformaciones (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Lactancia

Aclasta 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 inhibición de compuestos de la movilización del calcio óseo, como resultado de la hipocalcemia puerperal, efecto de clase de los bisfosfonatos, distocia y terminación anticipada del estudio. Por lo tanto, estos resultados no permitieron concluir que Aclasta 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 describen 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</i>	<i>Frecuentes</i>	Hipocalcemia*

nutrición	<i>Poco frecuentes</i> <i>Raras</i>	Disminución del apetito Hipofosfatemia
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes</i>	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	Cefalea, mareos Letargia, parestesia, somnolencia, temblores, síncope, disgeusia
Trastornos oculares	<i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i> <i>Raras</i> <i>No conocida**</i>	Hiperemia ocular Conjuntivitis, dolor ocular Uveítis, episcleritis, iritis Escleritis y paroftalmia
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Poco frecuentes</i>	Vértigo
Trastornos cardiacos	<i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	Fibrilación auricular Palpitaciones
Trastornos vasculares	<i>Poco frecuentes</i> <i>No conocida**</i>	Hipertensión, rubor Hipotensión (alguno de los pacientes tenían factores de riesgo subyacentes)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Poco frecuentes</i>	Tos, disnea
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	Náuseas, vómitos, diarrea Dispepsia, dolor abdominal superior, dolor abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de boca, esofagitis, dolor dental, gastritis [#]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Poco frecuentes</i>	Erupción cutánea, hiperhidrosis, prurito, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i> <i>Raras</i> <i>Muy raras</i> <i>No conocida**</i>	Mialgia, artralgia, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en las extremidades Dolor de cuello, rigidez musculoesquelética, inflamación de las articulaciones, espasmos musculares, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, rigidez articular, artritis, debilidad muscular Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur † (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos) Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos) Osteonecrosis de mandíbula (ver sección 4.4 y Efectos de clase en sección 4.8)
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes</i> <i>No conocida**</i>	Aumento de creatinina en sangre, polaquiuria, proteinuria 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 reacciones de fase aguda (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 reacciones adversas seleccionadas

Fibrilación atrial

En el ensayo HORIZON sobre Fractura en pacientes Postmenopáusicas [PFT], (ver sección 5.1), la incidencia global de fibrilación auricular en pacientes que recibieron tratamiento con Aclasta 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 Aclasta (1,3%) (51 de 3.862) comparado con los pacientes que recibieron placebo (0,6%) (22 de 3.852) Se desconoce el mecanismo causante del aumento de la incidencia de fibrilación auricular. En los ensayos sobre osteoporosis (PFT, HORIZON – Ensayo sobre Fracturas Recurrentes [RFT]) las incidencias conjuntas de fibrilación auricular fueron comparables entre Aclasta (2,6%) y placebo (2,1%). Para las reacciones adversas graves de fibrilación auricular las incidencias conjuntas fueron de 1,3% para Aclasta 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 Aclasta 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 Aclasta 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 Aclasta. 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 Aclasta 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 Aclasta en los ensayos realizados en pacientes con enfermedad de Paget.

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

Reacciones locales

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

Osteonecrosis de la mandíbula

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 Aclasta y un paciente tratado con placebo. Se han notificado casos de ONM durante la experiencia post-comercialización para Aclasta.

Reacciones de fase aguda

El porcentaje global de pacientes que notificaron reacciones de fase aguda o síntomas post-administración (incluyendo casos graves) después de la administración de Aclasta fueron (frecuencias derivadas del estudio en tratamiento de osteoporosis postmenopáusica): 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 Aclasta. La mayoría de estos síntomas fueron leves a moderados y se resolvieron dentro de los tres días posteriores a su inicio. La incidencia de estos síntomas disminuyó con las dosis posteriores anuales de Aclasta. El porcentaje de pacientes que experimentaron reacciones adversas fue menor en un estudio más pequeño (19,5%, 10,4%, 10,7% después de la primera, segunda y tercera perfusión, respectivamente), en el que se utilizó profilaxis contra 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 nacional de notificación incluido en el Apéndice [V](#).

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.

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

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

La eficacia y seguridad de Aclasta 5 mg administrado una vez al año durante 3 años consecutivos se han demostrado en mujeres postmenopáusicas (7.736 mujeres de 65-89 años de edad) con: una puntuación T de la densidad mineral ósea (DMO) en el cuello femoral $\leq -1,5$ y al menos dos fractura(s) vertebral(es) leves o una moderada existente; o bien una puntuación T de la DMO en el cuello femoral $\leq -2,5$ con o sin evidencia de fractura(s) vertebral(es) existente. El 85% de los pacientes no habían sido tratados con bisfosfonatos. Las mujeres evaluadas para la incidencia de fracturas vertebrales no recibieron tratamiento concomitante para la osteoporosis, que sí fue permitido para las mujeres que contribuyeron a las evaluaciones de fracturas de cadera y todas las fracturas clínicas. El tratamiento concomitante para la osteoporosis incluyó: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia hormonal sustitutiva, tibolona; pero se excluyeron otros bisfosfonatos. Todas las mujeres recibieron diariamente de 1.000 a 1.500 mg de calcio elemental y de 400 a 1.200 UI de suplementos de vitamina D.

Efecto sobre fracturas vertebrales morfométricas

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

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

Resultado	Aclasta (%)	Placebo (%)	Reducción absoluta en la incidencia de fractura % (IC95%)	Reducción relativa en la incidencia de fracturas % (IC95%)
Al menos una fractura vertebral nueva (0-1 año)	1,5	3,7	2,2 (1,4 - 3,1)	60 (43 - 72)**
Al menos una fractura vertebral nueva (0-2 años)	2,2	7,7	5,5 (4,4 - 6,6)	71 (62 - 78)**
Al menos una fractura vertebral nueva (0-3 años)	3,3	10,9	7,6 (6,3 - 9,0)	70 (62 - 76)**
** p <0,0001				

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

Efecto sobre fracturas de cadera

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

Efecto sobre todas las fracturas clínicas

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

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

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

Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO)

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

Histología del hueso

Se obtuvieron biopsias óseas de la cresta ilíaca 1 año después de la tercera dosis anual en 152 pacientes postmenopáusicas con osteoporosis tratadas con Aclasta (N=82) o con placebo (N=70). Los análisis histomorfométricos mostraron una reducción de un 63% en la tasa de recambio óseo. En

pacientes tratadas con Aclasta, no se detectó osteomalacia, fibrosis de la médula ósea o formación ósea alterada. El marcado con tetraciclina fue detectable en las 82 biopsias excepto en una de las obtenidas de pacientes tratadas con Aclasta. Un análisis por tomografía microcomputarizada (microTC) mostró un aumento del volumen trabecular del hueso y preservación de la arquitectura ósea trabecular en pacientes tratadas con Aclasta, comparado con placebo.

Marcadores de recambio óseo

Se evaluó la fosfatasa alcalina específica ósea (BSAP), el propéptido N-terminal de colágeno tipo I (P1NP) sérico y los beta-C-telopéptidos séricos (b-CTX) en subgrupos de 517 a 1246 pacientes a intervalos periódicos a lo largo del ensayo clínico. El tratamiento con una dosis anual de 5 mg de Aclasta redujo significativamente la BSAP en un 30% respecto al valor basal a los 12 meses que se mantuvo un 28% por debajo del nivel basal a los 36 meses. El P1NP se redujo significativamente en un 61% por debajo de los niveles basales a los 12 meses y se mantuvo un 52% por debajo de los niveles basales a los 36 meses. Los b-CTX se redujeron significativamente en un 61% por debajo de los niveles basales a los 12 meses y se mantuvieron en un 55% por debajo del valor basal a los 36 meses. Durante todo este periodo de tiempo los marcadores de recambio óseo se encontraron dentro del rango premenopáusico al final de cada año. La repetición de la dosis no supuso una reducción adicional de los marcadores de recambio óseo.

Efecto sobre la altura

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

Días de incapacidad

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

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

Se evaluó la incidencia de fracturas clínicas, incluidas las fracturas vertebrales, no vertebrales y fracturas de caderas, en 2.127 hombres y mujeres de 50-95 años de edad (media de edad de 74,5 años) con una fractura por traumatismo de bajo impacto reciente (dentro de los 90 días) que recibieron el tratamiento (Aclasta) durante un promedio de 2 años. Aproximadamente el 42% de los pacientes tenían una puntuación T de la DMO en el cuello femoral por debajo de -2,5 y aproximadamente el 45% de los pacientes tenían una puntuación T de la DMO en el cuello femoral por encima de -2,5. Se administró Aclasta fue administrado una vez al año, hasta que al menos 211 pacientes de la población objeto de estudio presentaban fracturas clínicas confirmadas. No se determinó de forma rutinaria la Vitamina D pero a la mayoría de pacientes se les administró una dosis de carga de vitamina D (50.000 a 125.000 IU oral o por vía intramuscular) 2 semanas antes de la perfusión. Todos los pacientes recibieron de 1.000 a 1500 mg de calcio elemental y un suplemento diario de 800 a 1.200 UI de vitamina D. Noventa y cinco por ciento de los pacientes recibieron su perfusión dos o más semanas después de la reparación quirúrgica de la fractura de cadera y la mediana de tiempo de perfusión fue de aproximadamente seis semanas después de la reparación quirúrgica de la fractura de cadera. La variable primaria de eficacia fue la incidencia de fracturas clínicas durante el estudio.

Efecto sobre todas las fracturas clínicas

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

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

Resultado	Aclasta (N=1.065) incidencia (%)	Placebo (N=1.062) incidencia (%)	Reducción absoluta en la incidencia de fractura % (IC95%)	Reducción del riesgo relativo en la incidencia de fractura % (IC95%)
Cualquier fractura clínica (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Fractura vertebral clínica (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Fractura no vertebral (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*
*valor p <0,05, **valor p <0,01				
(1) Excluyendo dedo de mano, dedo de pie y fracturas faciales				
(2) Incluyendo fracturas vertebrales torácicas y lumbares clínicas				

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

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

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

Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO)

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

Eficacia clínica en hombres

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

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

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

Se evaluó la eficacia y la seguridad de Aclasta en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis asociada al tratamiento de larga duración con glucocorticoides sistémicos en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, estratificado, controlado con comparador activo en 833 hombres y mujeres de 18-85 años de edad (media de edad de los hombres 56,4 años; de las mujeres 53,5 años) tratados con > 7,5 mg/día de prednisona oral (o equivalente). Los pacientes fueron estratificados según la duración del tratamiento con glucocorticoides antes de la aleatorización (\leq 3 meses frente a > 3 meses). La duración del estudio fue de 1 año. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una perfusión única de Aclasta 5 mg o un risedronato 5 mg diario administrado por vía oral durante un año. Todos los pacientes recibieron 1.000 mg de calcio elemental y un suplemento diario de 400 a

1.000 UI de vitamina D. El estudio demostró no-inferioridad versus risedronato con respecto al porcentaje de cambio de la DMO lumbar a los 12 meses respecto al valor basal tanto en la subpoblación de tratamiento como en la de prevención. La mayoría de los pacientes continuaron recibiendo glucocorticoides durante el año de duración del estudio.

Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO)

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

Eficacia clínica en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget

Aclasta 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, Aclasta 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 Aclasta 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 Aclasta 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 Aclasta y que posteriormente experimentaron recaída de la enfermedad durante el periodo extenso de seguimiento fueron tratados nuevamente con Aclasta 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 dió 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 (IC95%: 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 ó 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 de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Aclasta en todos los grupos de la población pediátrica en la enfermedad ósea de Paget, osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura, osteoporosis en hombres con riesgo elevado de fractura y en la prevención de fracturas clínicas en mujeres y hombres después de una fractura de cadera (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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).

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 Aclasta 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
Citrato de sodio
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 Aclasta conjuntamente por vía intravenosa con cualquier otro medicamento.

6.3 Periodo de validez

Frasco 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 conservación antes de su utilización son responsabilidad del manipulador y no deberían superar normalmente las 24 horas a 2°C - 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de plástico (polímero cicloolefínico) transparente cerrado con un tapón de goma de bromobutilo recubierto de fluoropolímero y una cápsula de cierre de aluminio/polipropileno con una lengüeta, que contiene 100 ml de solución.

Aclasta se presenta en envases conteniendo un frasco como envase unitario o en envases múltiples conteniendo cinco envases, con un frasco cada uno de ellos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un único uso.

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.

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/05/308/001
EU/1/05/308/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA

AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 de Abril de 2005

Fecha de la última renovación: 19 de Enero de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs 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 EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC debe asegurar que el programa educativo implementado para las indicaciones autorizadas del tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en hombres con riesgo elevado de fractura, incluidos aquellos pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente, y el tratamiento de la osteoporosis asociada al tratamiento sistémico de larga duración con glucocorticoides en mujeres postmenopáusicas y en hombres con riesgo elevado de fractura esté actualizado. Se deben incluir los siguientes documentos en la información para el paciente:

- Prospecto
- Tarjeta recordatorio para el paciente sobre osteonecrosis de la mandíbula

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
CAJA (INCLUYENDO LA “BLUE BOX”) PARA EL ENVASE UNITARIO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aclasta 5 mg solución para perfusión
ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada frasco de 100 ml contiene 5 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión

1 frasco de 100 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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.

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/05/308/001

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 ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aclasta 5 mg solución para perfusión
ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 frasco contiene 5 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión

100 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/05/308/001

Envase unitario

EU/1/05/308/002

Envase múltiple

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 INTERMEDIO

CAJA PARA EL ENVASE INTERMEDIO (SIN BLUEBOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aclasta 5 mg solución para perfusión
ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada frasco de 100 ml contiene 5 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión

1 frasco de 100 ml
Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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.

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/05/308/002

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR DE UN ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO LA “BLUE BOX”)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aclasta 5 mg solución para perfusión
ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada frasco de 100 ml contiene 5 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión

Envase múltiple: 5 frascos, cada frasco de 100 ml.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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.

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/05/308/002

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

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Aclasta 5 mg solución para perfusión ácido zoledrónico

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Aclasta y para qué se utiliza

Aclasta contiene ácido zoledrónico como sustancia activa. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados bisfosfonatos y se utiliza para tratar mujeres postmenopáusicas y hombres adultos con osteoporosis, la osteoporosis causada por tratamiento con corticoesteroides utilizados para el tratamiento de la inflamación, y la enfermedad ósea de Paget en adultos.

Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad que consiste en un adelgazamiento y debilitamiento de los huesos y es frecuente en mujeres después de la menopausia, pero también la pueden presentar los hombres. En la menopausia, los ovarios de la mujer dejan de producir estrógenos (hormonas femeninas), que ayudan a conservar la salud de los huesos. Después de la menopausia se produce una pérdida ósea, los huesos se vuelven más débiles y frágiles. La osteoporosis también la pueden presentar los hombres y las mujeres debido al uso de esteroides durante un largo periodo de tiempo, que puede afectar a la resistencia de los huesos. Muchos pacientes con osteoporosis no presentan ningún síntoma pero tienen riesgo de sufrir fracturas de los huesos, debilitados por la osteoporosis. Los niveles circulantes disminuidos de las hormonas sexuales, principalmente los estrógenos formados a partir de los andrógenos, también participan en la pérdida ósea más gradual observada en hombres. Aclasta fortalece el hueso en mujeres y hombres y, por lo tanto, es menos probable que se rompan. Aclasta también se utiliza en pacientes que recientemente se han fracturado su cadera en un traumatismo de bajo impacto como una caída y por lo tanto tienen un riesgo de sufrir nuevas fracturas de los huesos.

Enfermedad ósea de Paget

Es normal que el hueso viejo se elimine y sea sustituido por material de hueso nuevo. Este proceso se llama remodelado óseo. En la enfermedad de Paget, el proceso de remodelado óseo es demasiado rápido y el nuevo hueso se forma de una manera desordenada, lo que lo hace más frágil de lo normal. Si no se trata la enfermedad, los huesos pueden deformarse, causar dolor y romperse. Aclasta funciona normalizando el proceso de remodelado óseo, asegurando la formación de hueso normal y de esta manera restaurando la resistencia del hueso.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Aclasta

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Aclasta.

No se le debe administrar Aclasta

- si es alérgico al ácido zoledrónico, a otros bisfosfonatos o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene hipocalcemia (niveles de calcio en la sangre demasiado bajos).
- si tiene problemas graves de riñón.
- si está embarazada.
- si está en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar el tratamiento con Aclasta:

- si está siendo tratado con cualquier medicamento que contenga ácido zoledrónico, que es también el principio activo de Aclasta (el ácido zoledrónico se utiliza en pacientes adultos con ciertos tipos de cáncer para prevenir las complicaciones óseas o para reducir la cantidad de calcio).
- si tiene o ha tenido un problema de riñón.
- si no puede tomar suplementos de calcio diarios.
- si le han extraído quirúrgicamente parcial o totalmente las glándulas paratiroides del cuello.
- si le han extirpado algún segmento de intestino.

Se ha comunicado una reacción adversa denominada osteonecrosis de la mandíbula (ONM) (daño óseo en la mandíbula) durante la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con Aclasta (ácido zoledrónico) para osteoporosis. La ONM también puede aparecer tras interrumpir el tratamiento.

Es importante tratar de prevenir el desarrollo de ONM ya que es un estado doloroso que puede ser difícil de tratar. Con el fin de reducir el riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula, se deben tomar ciertas precauciones.

Antes de recibir el tratamiento con Aclasta, informe a su médico, farmacéutico o enfermero

- si tiene problemas con su boca o dientes, como son, una salud dental pobre, enfermedad de las encías, o una extracción de los dientes planificada;
- si no recibe un cuidado dental rutinario o si no ha tenido un chequeo dental desde hace mucho tiempo;
- si es fumador (ya que esto puede incrementar el riesgo de problemas dentales);
- si ha sido tratado previamente con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir alteraciones óseas);
- si está tomando medicamentos denominados corticosteroides (tales como prednisolona o dexametasona);
- si tiene cáncer.

Su médico le puede pedir que se someta a un examen dental antes de iniciar el tratamiento con Aclasta.

Mientras esté siendo tratado con Aclasta, debe mantener una buena higiene bucal (incluyendo cepillado regular de los dientes) y someterse a chequeos dentales rutinarios. Si lleva dentadura postiza, debe asegurarse que esté fijada adecuadamente. Si está bajo tratamiento dental o va a someterse a una cirugía dental (p. ej. extracción dental), informe a su médico acerca de su tratamiento dental e informe a su dentista que está siendo tratado con Aclasta. 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 osteonecrosis de la mandíbula.

Pruebas de control

Su médico le deberá realizar un análisis de sangre para comprobar su función renal (niveles de creatinina) antes de cada dosis de Aclasta. Es importante que beba por lo menos dos vasos de líquido (como el agua), unas pocas horas antes de recibir Aclasta, tal como le indicó su médico.

Niños y adolescentes

No está recomendado el uso de Aclasta en menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Aclasta

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

Es importante para su médico saber todos los medicamentos que está tomando, especialmente si está tomando algún medicamento que pueda afectar a sus riñones (p. ej. aminoglucósidos) o diuréticos que pueden causar deshidratación.

Embarazo y lactancia

No se le debe administrar Aclasta si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Si se siente mareado mientras está recibiendo Aclasta, no conduzca ni use máquinas hasta que se sienta mejor.

Aclasta contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial de 100 ml de Aclasta; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo se administra Aclasta

Siga exactamente todas las instrucciones indicadas por su médico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o enfermero.

Osteoporosis

La dosis normal es de 5 mg al año administrados como perfusión en vena por su médico o enfermero/a. La perfusión dura al menos 15 minutos.

Si recientemente se ha fracturado su cadera, se recomienda la administración de Aclasta dos o más semanas después de la reparación quirúrgica.

Es importante tomar suplementos de calcio y vitamina D (por ejemplo comprimidos) tal como le indique su médico.

Para la osteoporosis, Aclasta actúa durante un año. Su médico le informará de cuando ha de volver para su siguiente dosis.

Enfermedad de Paget

Para el tratamiento de la enfermedad de Paget, Aclasta sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget.

La dosis normal es de 5 mg, que se le administra como una perfusión inicial en vena, por su médico o enfermero/a. La perfusión dura al menos 15 minutos. Aclasta puede actuar durante más de un año, y su médico le informará si necesita ser tratado de nuevo.

Su médico puede aconsejarle que tome suplementos de calcio y de vitamina D (p.ej. comprimidos) durante al menos los diez primeros días después de la administración de Aclasta. Es importante que siga estrictamente esta recomendación para que el nivel de calcio en la sangre no disminuya demasiado (hipocalcemia), en el periodo después de la perfusión. Su médico le informará respecto de

los síntomas asociados con la hipocalcemia.

Uso de Aclasta con alimentos y bebidas

Asegúrese de que bebe suficiente cantidad de líquidos (al menos uno o dos vasos) antes y después del tratamiento con Aclasta, tal como le indicó su médico. Esto le va a ayudar a prevenir la deshidratación. El día que le administren Aclasta puede comer con normalidad. Esto es especialmente importante en pacientes que toman diuréticos y en pacientes de edad avanzada (de más de 65 años de edad).

Si olvidó una dosis de Aclasta

Contacte con su médico u hospital tan pronto como sea posible para acordar otro día para su visita.

Si interrumpe el tratamiento con Aclasta

Si está considerando la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Aclasta, acuda a su próxima visita y consúltelo con su médico. Su médico le informará y decidirá durante cuánto tiempo debe recibir tratamiento con Aclasta.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

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

Los efectos adversos relacionados con la primera perfusión son muy frecuentes (aparecen en más del 30% de los pacientes) pero son menos frecuentes después de las siguientes perfusiones. La mayoría de estos efectos adversos, como fiebre y resfriado, dolor en los músculos o articulaciones y dolor de cabeza, aparecen en los tres primeros días después de la administración de Aclasta. Los síntomas son normalmente de leves a moderados y desaparecen a los tres días. Su médico puede recomendarle un analgésico débil, como ibuprofeno o paracetamol, para reducir estos efectos adversos. La posibilidad de que aparezcan estos efectos adversos disminuye con las posteriores dosis de Aclasta.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

En pacientes a los que se les administra Aclasta para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica se ha observado ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular). Aun no está claro que Aclasta cause el ritmo cardíaco irregular pero si sufre estos síntomas tras haberle administrado Aclasta debe de informar de ello a su médico.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

Hinchazón, enrojecimiento, dolor y picor de ojos o sensibilidad de los ojos a la luz

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

Consulte a su médico si usted tiene dolor de oído, el oído le supura o sufre una infección de oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dolor en la boca y/o mandíbula, hinchazón o dificultad en la curación de las úlceras en la boca o mandíbula, secreción, adormecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula o pérdida de un diente; estos pueden ser signos de un daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis). Si sufre estos síntomas mientras está siendo tratado con Aclasta o después de interrumpir el tratamiento, informe inmediatamente a su médico y a su dentista.

Puede sufrir alteraciones en los riñones (p. ej. disminución de la cantidad de orina). Su médico deberá hacerle un análisis de sangre para comprobar el funcionamiento de sus riñones antes de cada dosis de Aclasta. Es importante que beba al menos 2 vasos de líquido (como agua), unas pocas horas antes de

recibir Aclasta, tal y como le indicó el profesional sanitario.

Si sufre alguno de los síntomas anteriores, ha de contactar inmediatamente con su médico.

Alcasta puede causar otros efectos adversos

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

Fiebre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Dolor de cabeza, mareo, sensación de mareo, vómitos, diarrea, dolor muscular, dolor en los huesos y/o articulaciones, dolor en la espalda, brazos o piernas, síntomas parecidos a la gripe (p.e. cansancio, resfriado, dolor muscular y de las articulaciones) escalofríos, sensación de cansancio y pérdida de interés, debilidad, dolor, malestar, hinchazón y/o dolor en el lugar de inyección.

En pacientes con enfermedad de Paget, se han comunicado síntomas debidos a niveles de calcio bajos en sangre, como espasmos musculares o adormecimiento, o una sensación de hormigueo especialmente en la zona alrededor de la boca.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Gripe, infecciones del tracto respiratorio superior, disminución del recuento de células rojas, pérdida de apetito, insomnio, somnolencia que puede provocar reducción de la alerta y la conciencia, sensación de hormigueo o adormecimiento, cansancio extremo, temblor, pérdida temporal de la conciencia, infección del ojo o irritación o inflamación con dolor y enrojecimiento, , sensación de mareo en la que todo gira alrededor, presión sanguínea aumentada, rubor, tos, falta de aire (disnea), molestia estomacal, dolor abdominal, estreñimiento, sequedad de boca, acidez gástrica, erupción cutánea, sudoración excesiva, picor, enrojecimiento de la piel, dolor de cuello, rigidez en los músculos, huesos y/o articulaciones, hinchazón de las articulaciones, espasmos musculares, dolor en el hombro, dolor en los músculos del pecho o en la caja torácica, inflamación de las articulaciones, debilidad muscular, resultados alterados de la analítica renal, frecuencia alterada de la necesidad de orinar, hinchazón de las manos, tobillos o pies, sed, dolor dental, alteración del gusto.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

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. Niveles bajos de fosfato en la sangre.

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Reacciones alérgicas graves incluidas vértigo y dificultad en la respiración, hinchazón principalmente de la cara y garganta, disminución de la presión sanguínea, deshidratación secundaria a reacciones de fase aguda (síntomas post-administración tales como fiebre, vómitos y diarrea).

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 ACLASTA

Su médico, farmacéutico o enfermero/a saben cómo se debe conservar correctamente Aclasta.

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco después de CAD.

- El frasco sin abrir no requiere condiciones especiales de conservación.
- Después de abrir el frasco, el producto debe utilizarse inmediatamente para evitar la contaminación microbiana. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del manipulador y no deberán exceder 24 horas a 2°C - 8°C. Dejar que la solución refrigerada alcance la temperatura ambiente antes de la administración.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Aclasta

- El principio activo es el ácido zoledrónico. Cada frasco de 100 ml de solución contiene 5 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).
Un ml de solución contiene 0,05 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).
- Los demás componentes son manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Aclasta es una solución transparente e incolora. Se presenta en frascos de plástico de 100 ml como solución para perfusión lista para su uso. Se presenta en envases unitarios que contienen un frasco o múltiples conteniendo cinco envases con un frasco cada uno. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

Responsable de la fabricación

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

България

КЧТ Сандоз България
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@ sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél: +33 1 49 64 48 00

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E
Taguspark
P-2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Latvija filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

România

Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

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>

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL SANITARIO

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario (ver sección 3):

Cómo preparar y administrar Aclasta

- Aclasta 5 mg solución para perfusión está preparado para el uso.

Para un único uso. Deberá descartarse cualquier parte de solución no utilizada. Sólo deberá utilizarse la solución transparente y libre de partículas y de coloración. Aclasta no se debe mezclar o administrar por vía intravenosa con ningún otro medicamento y debe administrarse mediante una línea de perfusión con toma de aire separada a una velocidad de perfusión constante. El tiempo de perfusión no debe ser inferior a 15 minutos. No se debe dejar que Aclasta entre en contacto con cualquier solución que contenga calcio. Si se ha refrigerado, dejar que la solución refrigerada alcance la temperatura ambiente antes de la administración. Durante la preparación de la perfusión deberán seguirse técnicas asépticas. La perfusión debe realizarse según la práctica clínica habitual.

Cómo conservar Aclasta

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD.
- El frasco sin abrir no requiere ninguna condición especial de conservación.
- Tras abrir el frasco, el producto debe utilizarse inmediatamente con el fin de evitar contaminación microbiana. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar normalmente las 24 horas a 2°C - 8°C. La solución, si se ha refrigerado, debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.