ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solución para perfusión en frasco EFG.

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.

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

- 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 enfermedad ósea de Paget en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Debe hidratarse adecuadamente a los pacientes antes de la administración de Ácido Zoledrónico Teva Pharma. 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma administrada una vez al año.

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

En pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente, se recomienda administrar la perfusión de ácido zoledrónico 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 ácido zoledrónico.

Enfermedad de Paget

Para el tratamiento de la enfermedad de Paget, Ácido Zoledrónico Teva Pharma sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. La dosis recomendada es una perfusión intravenosa única de 5 mg de Ácido Zoledrónico Teva Pharma. En pacientes con enfermedad de Paget, se recomienda asegurar un adecuado suplemento de calcio correspondiente al menos a 500 mg de calcio elemental dos veces al día durante al menos 10 días después de la administración de ácido zoledrónico (ver sección 4.4).

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

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada ($\geq$ 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

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

Forma de administración

Vía intravenosa.

Ácido Zoledrónico Teva Pharma se administra lentamente mediante un sistema de perfusión con toma de aire y a una velocidad de perfusión constante. El tiempo de perfusión no debe ser inferior a 15 minutos. Para más información sobre la perfusión de Ácido Zoledrónico Teva Pharma, ver sección 6.6.

A los pacientes tratados con Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 indicados en la sección 6.1.
- Pacientes con hipocalcemia (ver sección 4.4).
- Insuficiencia renal grave con un aclaramiento de creatinina < 35 ml/min (ver sección 4.4).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Función renal

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

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

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

- El aclaramiento de creatinina debe determinarse sobre el peso corporal actual utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault antes de cada dosis de Ácido Zoledrónico Teva Pharma.
- El incremento transitorio de la creatinina sérica puede ser mayor en pacientes con disfunción renal subyacente.
- Debe considerarse la monitorización de la creatinina sérica en pacientes de riesgo.
- Ácido Zoledrónico Teva Pharma debe utilizarse con precaución cuando se utilice concomitantemente con otros medicamentos que puedan afectar a la función renal (ver sección 4.5).
- Debe hidratarse adecuadamente a los pacientes antes de la administración de Ácido Zoledrónico Teva Pharma, especialmente a los pacientes de edad avanzada y aquellos pacientes que reciben tratamiento con diuréticos.
- Una dosis única de Ácido Zoledrónico Teva Pharma no debe exceder los 5 mg y la duración de la perfusión debe de ser como mínimo de 15 minutos (ver sección 4.2).

Hipocalcemia

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

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

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

sección 4.2).

Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la hipocalcemia y deben recibir una monitorización clínica adecuada durante el periodo de riesgo. En pacientes con enfermedad de Paget se recomienda la determinación del calcio sérico antes de la perfusión de Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma para osteoporosis (ver sección 4.8).

Se debe retrasar el inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento en pacientes con lesiones abiertas en los tejidos blandos sin cicatrizar en la boca. Se recomienda un examen dental con odontología preventiva y una valoración riesgo-beneficio individual antes del tratamiento con Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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.

General

La incidencia de síntomas que aparecen durante los tres primeros días después de la administración de Ácido Zoledrónico Teva Pharma se puede reducir mediante la administración de paracetamol o ibuprofeno después de la administración de Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

Existen otros productos indicados en tratamientos oncológicos que contienen ácido zoledrónico como principio activo. Los pacientes que estén siendo tratados con Ácido Zoledrónico Teva Pharma no deben ser tratados con estos productos u otros bifosfonatos concomitantemente, ya que los efectos de la combinación de estos agentes son desconocidos.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 100 ml; 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 Teva Pharma 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma en mujeres en edad fértil.

Embarazo

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 ácido zoledrónico tenga un efecto definitivo sobre la fertilidad en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 1 se listan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1

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

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

<i>Exploraciones complementarias</i>	<i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	Proteína C reactiva aumentada Disminución de calcio en sangre
#	Observado en pacientes que reciben tratamiento concomitante con glucocorticoides	
*	Frecuente sólo en la enfermedad de Paget.	
**	Basado en notificaciones post-comercialización. La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.	
†	Identificadas durante la experiencia post-comercialización.	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Fibrilación atrial

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

Efectos de clase:

Insuficiencia renal

El ácido zoledrónico se ha asociado con insuficiencia renal manifestada como deterioro de la función renal (es decir aumento de creatinina sérica) y en casos raros insuficiencia renal aguda. La insuficiencia renal se ha observado tras la administración de ácido zoledrónico, especialmente en pacientes con disfunción renal previa o factores de riesgo adicionales (p.ej. edad avanzada, pacientes oncológicos con quimioterapia, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, terapia diurética concomitante, deshidratación grave), la mayoría de los cuales recibieron una dosis de 4 mg cada 3-4 semanas, pero se ha observado en pacientes tras una única administración.

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

Hipocalcemia

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

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

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

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

Reacciones locales

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

Osteonecrosis de la mandíbula

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

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

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

La eficacia y seguridad de ácido zoledrónico 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

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

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

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

Efecto sobre fracturas de cadera

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

Efecto sobre todas las fracturas clínicas

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

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

Resultado	Ácido Zoledrónico o Teva	Placebo (N=3.861) incidencia	Reducción absoluta en la incidencia de fractura %	Reducción del riesgo relativo en la incidencia de

	Pharma (N=3.875) incidencia (%)	(%)	(IC95%)	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)

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

Histología del hueso

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

Marcadores de recambio óseo

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

Efecto sobre la altura

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

Días de incapacidad

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

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

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

Efecto sobre todas las fracturas clínicas

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

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

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

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

Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO)

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

Eficacia clínica en hombres

En el ensayo HORIZON-RFT fueron aleatorizados 508 hombres, y a los 24 meses se determinó la DMO a 185 de ellos. A los 24 meses se observó un aumento significativo similar en un 3,6% en el total de la DMO en la cadera total en los pacientes tratados con ácido zoledrónico comparado a los

efectos observados en mujeres postmenopáusicas en el ensayo HORIZON- PFT. El ensayo no fue diseñado para mostrar una reducción en las fracturas clínicas en hombres; la incidencia de fracturas clínicas fue de 7,5% en hombres tratados con ácido zoledrónico frente a un 8,7% de los tratados con placebo.

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

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

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

Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO)

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

Eficacia clínica en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget

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

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

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

Los pacientes que fueron clasificados como respondedores al final del ensayo pivotal de 6 meses fueron aptos para entrar en un periodo de extensión de seguimiento. De los 153 pacientes tratados con

ácido zoledrónico y los 115 pacientes tratados con risedronato que entraron en un estudio de extensión observacional, tras una duración mediana de seguimiento de 3,8 años desde el momento de la administración, la proporción de pacientes que finalizaron el Periodo de Observación Prolongado debido a la necesidad de repetir el tratamiento (según criterio clínico) fue superior en risedronato (48 pacientes, o 41,7%) comparado con ácido zoledrónico (11 pacientes o 7,2%). El tiempo medio para finalizar el Periodo de Observación Prolongado debido a la necesidad de repetir el tratamiento fue superior para ácido zoledrónico (7,7 años) que para risedronato (5,1 años).

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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 fármacos unidos fuertemente a proteínas.

Poblaciones especiales (ver sección 4.2)

Insuficiencia renal

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

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 conjuntamente por vía intravenosa con cualquier otro medicamento.

6.3 Periodo de validez

18 meses

Después de abrir: la estabilidad química y física en uso ha sido demostrada durante 24 horas de 2 a 8°C y a 25°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 de 2°C a 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
Para las condiciones de conservación del medicamento una vez abierto, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de plástico de polímero cicloolefínico (COP) cerrado con un tapón de goma de clorobutilo/butilo y una cápsula de aluminio cerrados con un disco de plástico violeta del tipo flip off. Cada frasco contiene 100 ml de solución.

Ácido Zoledrónico Teva Pharma está disponible en envases de 1 frasco y en envases múltiples de 5 (5 x 1) o 10 (10 x 1) frascos.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/772/001

EU/1/12/772/002

EU/1/12/772/005

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

Fecha de la primera autorización: 16/agosto/2012

Fecha de la última renovación:

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>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solución para perfusión en bolsa EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada bolsa 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

Debe hidratarse adecuadamente a los pacientes antes de la administración de Ácido Zoledrónico Teva Pharma. 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma administrada una vez al año.

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

En pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente, se recomienda administrar la perfusión de ácido zoledrónico 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 ácido zoledrónico.

Enfermedad de Paget

Para el tratamiento de la enfermedad de Paget, Ácido Zoledrónico Teva Pharma sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. La dosis recomendada es una perfusión intravenosa única de 5 mg de Ácido Zoledrónico Teva Pharma. En pacientes con enfermedad de Paget, se recomienda asegurar un adecuado suplemento de calcio correspondiente al menos a 500 mg de calcio elemental dos veces al día durante al menos 10 días después de la administración de ácido zoledrónico (ver sección 4.4).

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

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada ($\geq$ 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

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

Forma de administración

Vía intravenosa.

Ácido Zoledrónico Teva Pharma se administra lentamente mediante un sistema de perfusión con toma de aire y a una velocidad de perfusión constante. El tiempo de perfusión no debe ser inferior a 15 minutos. Para más información sobre la perfusión de Ácido Zoledrónico Teva Pharma, ver sección 6.6.

A los pacientes tratados con Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 indicados en la sección 6.1.
- Pacientes con hipocalcemia (ver sección 4.4).
- Insuficiencia renal grave con un aclaramiento de creatinina < 35 ml/min (ver sección 4.4).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Función renal

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

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

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

- El aclaramiento de creatinina debe determinarse sobre el peso corporal actual utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault antes de cada dosis de Ácido Zoledrónico Teva Pharma.
- El incremento transitorio de la creatinina sérica puede ser mayor en pacientes con disfunción renal subyacente.
- Debe considerarse la monitorización de la creatinina sérica en pacientes de riesgo.
- Ácido Zoledrónico Teva Pharma debe utilizarse con precaución cuando se utilice concomitantemente con otros medicamentos que puedan afectar a la función renal (ver sección 4.5).
- Debe hidratarse adecuadamente a los pacientes antes de la administración de Ácido Zoledrónico Teva Pharma, especialmente a los pacientes de edad avanzada y aquellos pacientes que reciben tratamiento con diuréticos.
- Una dosis única de Ácido Zoledrónico Teva Pharma no debe exceder los 5 mg y la duración de la perfusión debe de ser como mínimo de 15 minutos (ver sección 4.2).

Hipocalcemia

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

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

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

sección 4.2).

Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la hipocalcemia y deben recibir una monitorización clínica adecuada durante el periodo de riesgo. En pacientes con enfermedad de Paget se recomienda la determinación del calcio sérico antes de la perfusión de Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma para osteoporosis (ver sección 4.8).

Se debe retrasar el inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento en pacientes con lesiones abiertas en los tejidos blandos sin cicatrizar en la boca. Se recomienda un examen dental con odontología preventiva y una valoración riesgo-beneficio individual antes del tratamiento con Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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.

General

La incidencia de síntomas que aparecen durante los tres primeros días después de la administración de Ácido Zoledrónico Teva Pharma se puede reducir mediante la administración de paracetamol o ibuprofeno después de la administración de Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

Existen otros productos indicados en tratamientos oncológicos que contienen ácido zoledrónico como principio activo. Los pacientes que estén siendo tratados con Ácido Zoledrónico Teva Pharma no deben ser tratados con estos productos u otros bifosfonatos concomitantemente, ya que los efectos de la combinación de estos agentes son desconocidos.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 100 ml; 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 Teva Pharma 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma en mujeres en edad fértil.

Embarazo

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 ácido zoledrónico tenga un efecto definitivo sobre la fertilidad en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 1 se listan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1

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

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

<i>Exploraciones complementarias</i>	<i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	Proteína C reactiva aumentada Disminución de calcio en sangre
#	Observado en pacientes que reciben tratamiento concomitante con glucocorticoides	
*	Frecuente sólo en la enfermedad de Paget.	
**	Basado en notificaciones post-comercialización. La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.	
†	Identificadas durante la experiencia post-comercialización.	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Fibrilación atrial

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

Efectos de clase:

Insuficiencia renal

El ácido zoledrónico se ha asociado con insuficiencia renal manifestada como deterioro de la función renal (es decir aumento de creatinina sérica) y en casos raros insuficiencia renal aguda. La insuficiencia renal se ha observado tras la administración de ácido zoledrónico, especialmente en pacientes con disfunción renal previa o factores de riesgo adicionales (p.ej. edad avanzada, pacientes oncológicos con quimioterapia, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, terapia diurética concomitante, deshidratación grave), la mayoría de los cuales recibieron una dosis de 4 mg cada 3-4 semanas, pero se ha observado en pacientes tras una única administración.

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

Hipocalcemia

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

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

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

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

Reacciones locales

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

Osteonecrosis de la mandíbula

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

Fracturas atípicas del fémur

Durante la experiencia post-comercialización se han reportado los siguientes efectos adversos (frecuencia rara): Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de la clase de bifosfonatos).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** 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 ácido zoledrónico redujo rápidamente la tasa de recambio óseo desde los niveles postmenopáusicos elevados, alcanzando el punto más bajo para los marcadores de resorción a los 7 días, y para los marcadores de formación a las 12 semanas. Posteriormente los marcadores óseos se

estabilizaron dentro del rango premenopáusico. No se observó una reducción progresiva de marcadores de recambio óseo con la administración anual repetida.

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

La eficacia y seguridad de ácido zoledrónico 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

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

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

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

Efecto sobre fracturas de cadera

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

Efecto sobre todas las fracturas clínicas

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

Tabla 3 Comparaciones entre tratamientos de la incidencia de las variables relevantes de

fracturas clínicas a lo largo de 3 años

Resultado	Ácido Zoledrónico o Teva Pharma (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)

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

Histología del hueso

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

Marcadores de recambio óseo

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

Efecto sobre la altura

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

Días de incapacidad

Ácido zoledrónico redujo de forma significativa la media de días de actividad limitada y los días de reposo en la cama debidos a dolor de espalda en 17,9 días y 11,3 días, respectivamente, comparado con placebo y redujo significativamente la media de días de actividad limitada y los días de reposo en

la cama debido a fracturas en 2,9 días y 0,5 días, respectivamente, comparado con placebo (todo $p < 0,01$).

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

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

Efecto sobre todas las fracturas clínicas

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

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

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

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

Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO)

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

Eficacia clínica en hombres

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

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

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

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

Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO)

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

Eficacia clínica en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget

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

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

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

risedronato.

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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 fármacos unidos fuertemente a proteínas.

Poblaciones especiales (ver sección 4.2)

Insuficiencia renal

El aclaramiento renal del ácido zoledrónico se correlacionó con el aclaramiento de creatinina, representando el aclaramiento renal un $75 \pm 33\%$ del aclaramiento de creatinina, cuya media fue de 84 ± 29 ml/min (intervalo 22 a 143 ml/min) en los 64 pacientes estudiados. Se observaron pequeños incrementos en el $AUC_{(0-24hr)}$, de alrededor del 30% al 40% en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, comparado con pacientes con función renal normal, y una ausencia de acumulación del fármaco tras dosis múltiples independientemente de la función renal, sugieren que no son necesarios los ajustes de dosis de ácido zoledrónico en caso de insuficiencia renal leve ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) y moderada hasta un aclaramiento de creatinina de 35 ml/min. El uso de Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 teratogénicos 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 conjuntamente por vía intravenosa con cualquier otro medicamento.

6.3 Periodo de validez

18 meses

Después de abrir: la estabilidad química y física en uso ha sido demostrada durante 24 horas de 2 a 8°C y a 25°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 de 2°C a 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.
Para las condiciones de conservación del medicamento una vez abierto, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bolsa multicapa de poliolefina/estireno-etileno-butileno (SEB) de 100 ml con un puerto de perfusión de polipropileno SFC cerrado con un tapón de goma y una tapa de cierre.
Cada bolsa contiene 100 ml de solución.

Ácido Zoledrónico Teva Pharma se presenta en envases múltiples de 5 (5 x 1) ó 10 (10 x 1) bolsas.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/772/003
EU/1/12/772/004

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

Fecha de la primera autorización: 16/agosto/2012
Fecha de la última renovación:

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 EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
HU-2100 Godollo
Hungria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

El prospecto impreso del medicamento debe declarar el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación del lote pertinente.

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 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 EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA 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 Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) proporcionará un programa educativo enfocado a todos los médicos que vayan a prescribir/usar Ácido Zoledrónico Teva Pharma para el tratamiento de la osteoporosis antes del lanzamiento en los países miembros. El TAC debe acordar el contenido y el formato del material educativo así como un plan de comunicación con las Autoridades

Sanitarias competentes de los Estados Miembros antes de la distribución del programa educativo. El programa educativo contiene lo siguiente:

- Información para el médico
- Material educativo para el paciente

El material educativo para el médico debe contener los siguientes elementos básicos:

- Necesidad de determinar el aclaramiento de creatinina sobre el peso corporal actual utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault antes de cada tratamiento con Ácido Zoledrónico Teva Pharma
- Contraindicación en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 35 ml/min
- Contraindicación durante el embarazo y en mujeres en periodo de lactancia debido a la posible teratogenicidad
- Necesidad de asegurar la adecuada hidratación del paciente especialmente a los pacientes de edad avanzada y aquellos pacientes que reciben tratamiento con diuréticos.
- Necesidad de administrar Ácido Zoledrónico Teva Pharma mediante perfusión lenta durante un periodo no inferior a 15 minutos
- Régimen de una administración anual
- Se recomienda un adecuado aporte de calcio y vitamina D asociado con la administración de Ácido Zoledrónico Teva Pharma
- A todos los pacientes se les facilitar material educativo que informe sobre:
 - La necesidad de un adecuado aporte de calcio y vitamina D suplementario, actividad física adecuada, no fumar y dieta saludable
 - Los signos y síntomas clave de los efectos adversos graves
 - Cuando deben solicitar atención médica

El material educativo para el paciente debe contener los siguientes mensajes clave:

- Contraindicación durante el embarazo y en mujeres en periodo de lactancia
- Necesidad de un adecuado aporte de calcio y vitamina D suplementario, actividad física adecuada, no fumar y dieta saludable
- Signos y síntomas clave de los efectos adversos graves
- Cuando deben solicitar atención médica

Además, 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

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE

CAJA DE CARTÓN PARA EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO (sin blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solución para perfusión en frasco EFG
ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada frasco contiene 5 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).
Cada ml de la solución contiene 0,05 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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. Forma parte 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)

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/772/001 envase múltiple de 5 frascos
EU/1/12/772/002 envase múltiple de 10 frascos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE

CAJA DE CARTÓN EXTERIOR PARA EL ENVASE MÚLTIPLE (con blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solución para perfusión en frasco EFG
ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada frasco contiene 5 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).
Cada ml de la solución contiene 0,05 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión

Envase múltiple: 5 frascos de 100 ml
Envase múltiple: 10 frascos 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)

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/772/001 envase múltiple de 5 frascos
EU/1/12/772/002 envase múltiple de 10 frascos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

CAJA DE CARTÓN PARA EL ENVASE UNITARIO (con blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solución para perfusión en frasco EFG
ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada frasco contiene 5 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).
Cada ml de la solución contiene 0,05 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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)

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/772/005 1 frasco

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

ETIQUETA FRASCOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solución para perfusión EFG
ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada frasco contiene 5 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).
Cada ml de la solución contiene 0,05 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/772/001 envase múltiple de 5 frascos
EU/1/12/772/002 envase múltiple de 10 frascos
EU/1/12/772/005 1 frasco

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE**BOLSA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solución para perfusión EFG
ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada bolsa contiene 5 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).
Cada ml de la solución contiene 0,05 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

Conservar por debajo de 30°C.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/772/003 envase múltiple de 5 bolsas
EU/1/12/772/004 envase múltiple de 10 bolsas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. 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

BOLSA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solución para perfusión EFG
ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada bolsa contiene 5 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).
Cada ml de la solución contiene 0,05 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión

1 bolsa de 100 ml. Forma parte 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

Conservar por debajo de 30°C.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/772/003 envase múltiple de 5 bolsas
EU/1/12/772/004 envase múltiple de 10 bolsas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE

CAJA DE CARTÓN EXTERIOR (con blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solución para perfusión EFG
ácido zoledrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada bolsa contiene 5 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato).
Cada ml de la solución contiene 0,05 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Manitol, citrato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión

Envase múltiple: 5 bolsas de 100 ml

Envase múltiple: 10 bolsas 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

Conservar por debajo de 30°C.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/772/003 envase múltiple de 5 bolsas
EU/1/12/772/004 envase múltiple de 10 bolsas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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:

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solución para perfusión en frasco EFG ácido zoledrónico

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Ácido Zoledrónico Teva Pharma y para qué se utiliza

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 corticosteroides 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. Ácido Zoledrónico Teva Pharma fortalece el hueso en mujeres y hombres y, por lo tanto, es menos probable que se rompan. Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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. Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

No se le debe administrar Ácido Zoledrónico Teva Pharma

- si es alérgico al ácido zoledrónico, a otros bisfosfonatos o a cualquiera 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, farmacéutico o enfermero antes de iniciar el tratamiento con Ácido Zoledrónico Teva Pharma

- si está siendo tratado con cualquier medicamento que contenga ácido zoledrónico, que es también el principio activo de Ácido Zoledrónico Teva Pharma (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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma, 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

Mientras esté siendo tratado con Ácido Zoledrónico Teva Pharma, 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma. 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma. Es importante que beba por lo menos dos vasos de líquido (como el agua), unas pocas horas antes de recibir Ácido Zoledrónico Teva Pharma, tal como le indicó su médico.

Niños y adolescentes

No está recomendado el uso de Ácido Zoledrónico Teva Pharma en menores de 18 años de edad. No se ha estudiado el uso de Ácido Zoledrónico Teva Pharma en niños y adolescentes.

Uso de Ácido Zoledrónico Teva Pharma con otros medicamentos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene la 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma, no conduzca ni use máquinas hasta que se sienta mejor.

Ácido Zoledrónico Teva Pharma contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada 100 ml; es decir, es esencialmente “libre de sodio”.

3. Cómo se administra Ácido Zoledrónico Teva Pharma

Siga exactamente todas las instrucciones indicadas por su médico o enfermero. Consulte a su médico o enfermero si tiene dudas.

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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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, Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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, Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 única en vena, por su médico o enfermero. La perfusión dura al menos 15 minutos. Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma. 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma con alimentos y bebidas

Asegúrese de que bebe suficiente cantidad de líquidos (al menos uno o dos vasos) antes y después del tratamiento con Ácido Zoledrónico Teva Pharma tal como le indicó su médico. Esto le va a ayudar a prevenir la deshidratación. El día que le administren Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma

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

Si interrumpe el tratamiento con Ácido Zoledrónico Teva Pharma

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

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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma. 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

En pacientes a los que se les administra Ácido Zoledrónico Teva Pharma para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica se ha observado ritmo cardiaco irregular (fibrilación auricular). Aún no está claro que Ácido Zoledrónico Teva Pharma cause el ritmo cardiaco irregular pero si sufre estos síntomas tras haberle administrado Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 pacientes)

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.

No conocida (la frecuencia 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; éstos pueden ser signos de un daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis). Si sufre estos síntomas mientras está siendo tratado con Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma. Es importante que beba al menos 2 vasos de líquido (como agua), unas pocas horas antes de recibir Ácido Zoledrónico Teva Pharma, tal y como le indicó el profesional sanitario.

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

Ácido Zoledrónico Teva Pharma puede causar otros efectos adversos

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

Fiebre

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

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 pacientes

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.

No conocida (la frecuencia 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 los 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma

Su médico, farmacéutico o enfermero saben cómo se debe conservar correctamente Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

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

- No utilice Ácido Zoledrónico Teva Pharma después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta del frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica
- Los frascos sin abrir no requieren condiciones especiales de conservación.
- Después de abrir el frasco, la estabilidad química y física en uso ha sido demostrada durante 24 horas de 2 a 8°C y a 25°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 usuario y no deberán exceder 24 horas de 2 a 8°C. Dejar que la solución refrigerada alcance la temperatura ambiente antes de la administración.
- No utilizar este medicamento si percibe decoloración o partículas en la solución
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ácido Zoledrónico Teva Pharma

- El principio activo es el ácido zoledrónico. Cada frasco contiene 5 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato). Cada 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

Ácido Zoledrónico Teva Pharma es una solución transparente e incolora. Se presenta en frascos de plástico transparente. Cada frasco contiene 100 ml de solución. Se suministra en tamaño de envases de 1,5 y 10. Los tamaños de envase de 5 y 10 están sólo disponibles como envases múltiples compuestos por 5 ó 10 envases que contienen 1 frasco cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Hungria

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Bajos

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy, Finland

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

+358 20 180 5900 Sími: +44 1323 501 111

Tel: +421 2 5726 7911

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/YYYY}

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>.

Medicamento con autorización anulada

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Cómo preparar y administrar Ácido Zoledrónico Teva Pharma

- Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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. Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma

- 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.
- Los frascos sin abrir no requieren condiciones especiales 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.

Prospecto: información para el usuario

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solución para perfusión en bolsa EFG ácido zoledrónico

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Ácido Zoledrónico Teva Pharma y para qué se utiliza

Ácido Zoledrónico Teva Pharma contiene ácido zoledrónico como sustancia activa. Perteneciente 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 corticosteroides 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. Ácido Zoledrónico Teva Pharma fortalece el hueso en mujeres y hombres y, por lo tanto, es menos probable que se rompan. Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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. Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

No se le debe administrar Ácido Zoledrónico Teva Pharma

- si es alérgico al ácido zoledrónico, a otros bisfosfonatos o a cualquiera 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, farmacéutico o enfermero antes de iniciar el tratamiento con Ácido Zoledrónico Teva Pharma:

- si está siendo tratado con cualquier medicamento que contenga ácido zoledrónico, que es también el principio activo de Ácido Zoledrónico Teva Pharma (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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma, 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

Mientras esté siendo tratado con Ácido Zoledrónico Teva Pharma, 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma. 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma. Es importante que beba por lo menos dos vasos de líquido (como el agua), unas pocas horas antes de recibir Ácido Zoledrónico Teva Pharma, tal como le indicó su médico.

Niños y adolescentes

No está recomendado el uso de Ácido Zoledrónico Teva Pharma en menores de 18 años de edad. No se ha estudiado el uso de Ácido Zoledrónico Teva Pharma en niños y adolescentes.

Uso de Ácido Zoledrónico Teva Pharma con otros medicamentos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene la 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma, no conduzca ni use máquinas hasta que se sienta mejor.

Ácido Zoledrónico Teva Pharma contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada 100 ml; es decir, es esencialmente “libre de sodio”.

3. Cómo se administra Ácido Zoledrónico Teva Pharma

Siga exactamente todas las instrucciones indicadas por su médico o enfermero. Consulte a su médico o enfermero si tiene dudas.

Osteoporosis

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

Si recientemente se ha fracturado su cadera, se recomienda la administración de Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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, Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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, Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 única en vena, por su médico o enfermero. La perfusión dura al menos 15 minutos. Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma. 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma con alimentos y bebidas

Asegúrese de que bebe suficiente cantidad de líquidos (al menos uno o dos vasos) antes y después del tratamiento con Ácido Zoledrónico Teva Pharma, tal como le indicó su médico. Esto le va a ayudar a prevenir la deshidratación. El día que le administren Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma

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

Si interrumpe el tratamiento con Ácido Zoledrónico Teva Pharma

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

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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma. 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

En pacientes a los que se les administra Ácido Zoledrónico Teva Pharma para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica se ha observado ritmo cardiaco irregular (fibrilación auricular). Aún no está claro que Ácido Zoledrónico Teva Pharma cause el ritmo cardiaco irregular pero si sufre estos síntomas tras haberle administrado Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 pacientes)

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.

No conocida (la frecuencia 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; éstos pueden ser signos de un daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis). Si sufre estos síntomas mientras está siendo tratado con Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma. Es importante que beba al menos 2 vasos de líquido (como agua), unas pocas horas antes de recibir Ácido Zoledrónico Teva Pharma, tal y como le indicó el profesional sanitario.

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

Ácido Zoledrónico Teva Pharma puede causar otros efectos adversos

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

Fiebre

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

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 pacientes

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.

No conocida (la frecuencia 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 los 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma

Su médico, farmacéutico o enfermero saben cómo se debe conservar correctamente Ácido Zoledrónico Teva Pharma

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 en la bolsa después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar por debajo de 30°C.
- Después de abrir la bolsa, la estabilidad química y física en uso ha sido demostrada durante 24 horas de 2 a 8°C y a 25°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 usuario y no deberán exceder 24 horas de 2 a 8°C. Dejar que la solución refrigerada alcance la temperatura ambiente antes de la administración.
- No utilizar este medicamento si percibe decoloración o partículas en la solución
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ácido Zoledrónico Teva Pharma

- El principio activo es el ácido zoledrónico. Cada bolsa contiene 5 mg de ácido zoledrónico (como monohidrato). Cada 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

Ácido Zoledrónico Teva Pharma es una solución transparente e incolora. Se presenta en bolsas de poliolefina/estireno-etileno-butileno (SEB) con una bolsa. Cada bolsa contiene 100 ml de solución. Se suministra en envases múltiples de 5 ó 10 bolsas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Bajos

Responsable(s) de la fabricación

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Hungria

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Bajos

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy, Finland

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

+358 20 180 5900 Sími: +44 1323 501 111

Tel: +421 2 5726 7911

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/YYYY}

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>.

Medicamento con autorización anulada

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Cómo preparar y administrar Ácido Zoledrónico Teva Pharma

- Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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. Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Ácido Zoledrónico Teva Pharma

- 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 en la bolsa después de CAD.
- Conservar por debajo de 30°C.
- Después de abrir la bolsa, la estabilidad química y física en uso ha sido demostrada durante 24 horas de 2 a 8°C y a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. 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 las 24 horas de 2 a 8°C.