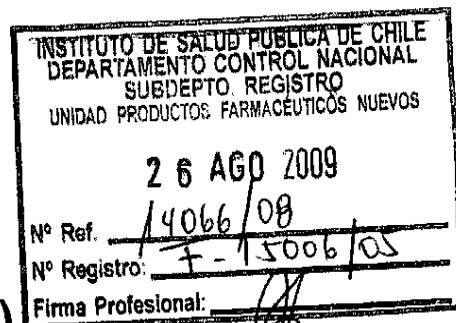


Departamento de registro farmacéutico



**ACLASTA<sup>®</sup>**  
**(ácido zoledrónico)**

solución para infusión de 5 mg/100 ml

### Prospecto internacional

**Autores:** IPL: Kumari Priyanka S.  
BPI: Jeroen Bos, Lynn Mellor, Jason Yap, Nicola B. Mertens, Qiaoqian Luethi-Peng, Claire Souppart

**Aprobación GLC:** 12 de agosto de 2004, modificado el 29 de noviembre de 2005, el 16 de agosto de 2006, el 27 de marzo de 2007, el 13 de junio de 2007, el 18 de diciembre de 2007, el 15 de enero de 2008 y el 9 de septiembre de 2008

**Fecha de distribución:** 30 de septiembre de 2008, rev. el 6 de noviembre de 2008

**Número de referencia:** 2008-PSB/GLC-0163-s

**Versión del documento:** Definitiva

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**Aclasta**<sup>®</sup>  
Bisfosfonato.

### COMPOSICIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA

Un frasco con 100 ml de solución contiene 5 mg de ácido zoledrónico (anhidro), lo cual corresponde a 5,330 mg de ácido zoledrónico monohidrato.

Solución para infusión estéril, límpida e incolora.

Los excipientes se detallan en el apartado EXCIPIENTES.

### INDICACIONES

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir la incidencia de fracturas vertebrales, de cadera y otras fracturas no vertebrales, y para incrementar la densidad mineral ósea.

Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera en varones y mujeres **que no quieren o no pueden recibir bifosfonatos orales.**

Tratamiento de la osteoporosis masculina.

Tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides **en hombres y mujeres que van a iniciar o continuar con el uso de glucocorticoides sistémicos en una dosis diaria de prednisona equivalente a 7,5 mg o más y, en quienes se espera que usen glucocorticoides por al menos 12 meses.**

~~Prevención de la osteoporosis posmenopáusica.~~

Tratamiento de la enfermedad de Paget ósea.

### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

#### Generalidades

La incidencia de los síntomas que se observan durante los tres días siguientes a la infusión de Aclasta puede reducirse administrando paracetamol o ibuprofeno poco después de la infusión.

Antes de administrar Aclasta, debe confirmarse el buen estado de hidratación del paciente; esto es particularmente importante en los ancianos y en los pacientes tratados con diuréticos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

#### Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

La dosis de Aclasta recomendada para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica es una infusión intravenosa única de 5 mg una vez al año **dado IV en un período de no menos de 15 minutos.**

Es importante que las mujeres con osteoporosis tomen suplementos de calcio y vitamina D si son insuficientes las cantidades procedentes de los alimentos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

#### Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera

La dosis de Aclasta recomendada para la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera es una infusión intravenosa única de 5 mg una vez al año **dado IV en un período de no menos de 15 minutos.**

~~En los pacientes con una fractura de cadera causada por un traumatismo leve, se recomienda administrar una dosis de carga de 50.000 a 125.000 UI de vitamina D por vía oral o por vía intramuscular antes de la primera infusión de Aclasta (véase el apartado FARMACODINAMIA).~~

Se recomienda que los pacientes tratados con Aclasta para la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera tomen suplementos de calcio y vitamina D (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

### **Tratamiento de la osteoporosis masculina**

En los varones, la dosis recomendada de Aclasta para el tratamiento de la osteoporosis es una infusión intravenosa única de 5 mg una vez al año.

Es importante que los varones con osteoporosis tomen suplementos de calcio y vitamina D si son insuficientes las cantidades procedentes de los alimentos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

### **Tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides**

La dosis de Aclasta recomendada para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides es una infusión intravenosa única de 5 mg una vez al año.

Es importante que los pacientes con osteoporosis tomen suplementos de calcio y vitamina D si son insuficientes las cantidades procedentes de los alimentos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

### **Prevención de la osteoporosis posmenopáusicas**

La dosis de Aclasta recomendada para la prevención de la osteoporosis posmenopáusicas es una infusión intravenosa única de 5 mg. Para determinar cuándo debe repetirse la administración del medicamento, debe efectuarse una evaluación anual del riesgo de fractura de la paciente y de su respuesta clínica al tratamiento.

Es importante que las pacientes tratadas para la prevención de la osteoporosis posmenopáusicas tomen suplementos de calcio y vitamina D si son insuficientes las cantidades procedentes de los alimentos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

### **Tratamiento de la enfermedad de Paget ósea**

Solamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Paget deben prescribir Aclasta para esta indicación. La dosis recomendada es una infusión intravenosa única de 5 mg.

No se dispone de datos específicos sobre la repetición del tratamiento en la enfermedad de Paget. Después de un solo tratamiento con Aclasta se observa un largo periodo de remisión en los pacientes que responden al mismo (véase el apartado FARMACODINAMIA). Sin embargo, en los pacientes con recidivas (determinadas por elevaciones de la fosfatasa alcalina sérica) o cuyas cifras de fosfatasa alcalina sérica no se han normalizado o que presentan síntomas, debe considerarse la posibilidad de repetir el tratamiento con Aclasta 12 meses después de la dosis inicial, según dicte la experiencia clínica.

En la enfermedad de Paget se recomienda combinar la administración de Aclasta con un consumo adecuado de vitamina D. En estos pacientes también se aconseja fuertemente administrar suplementos adecuados de calcio (al menos 500 mg de calcio elemental dos veces al día) durante un mínimo de 10 días tras la infusión de Aclasta (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

### **Forma de administración**

Aclasta (solución de 5 mg/100 ml lista para infusión) se administra por vía intravenosa por medio de una guía de infusión con toma de aire a una velocidad constante. El tiempo de infusión no debe ser inferior a 15 minutos.

Si desea más información sobre la infusión de Aclasta consulte el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

### **Pacientes con deficiencia renal**

No se recomienda el uso de Aclasta en pacientes con una depuración de creatinina <35 ml/min, pues son limitados los datos de seguridad clínica en tales pacientes (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes cuya depuración de creatinina es  $\geq 35$  ml/min.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

### **Pacientes con deficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes (véase el apartado FARMACOCINÉTICA).

### **Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años)**

No es necesario ajustar la dosis ya que la biodisponibilidad, la distribución y la eliminación son similares entre los pacientes ancianos y los sujetos más jóvenes.

### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de Aclasta en los pacientes menores de 18 años pues se carece de datos de seguridad y de eficacia en esta población.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los excipientes o a cualquier bisfosfonato.  
Hipocalcemia (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).  
Embarazo y lactancia (véase el apartado EMBARAZO Y LACTANCIA).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

### **Generalidades**

La administración de la dosis de 5 mg de ácido zoledrónico debe durar un mínimo de 15 minutos. Aclasta contiene el mismo principio activo (ácido zoledrónico) que Zometa, un medicamento que se utiliza en indicaciones oncológicas; los pacientes tratados con Zometa no deben recibir Aclasta. Antes de administrar Aclasta, debe confirmarse el buen estado de hidratación del paciente; esto es particularmente importante en los ancianos y los pacientes tratados con diuréticos. Antes de iniciar el tratamiento con Aclasta debe corregirse la hipocalcemia preexistente con suplementos adecuados de calcio y vitamina D (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). Asimismo, primero debe tratarse cualquier otro trastorno preexistente del metabolismo de los minerales (por ejemplo, disminución de la reserva paratiroidea, cirugía tiroidea, cirugía paratiroidea y malabsorción intestinal de calcio). Los médicos deben considerar la supervisión clínica de estos pacientes.

### **Deficiencia renal**

No se recomienda el uso de Aclasta en pacientes con deficiencia renal (depuración de creatinina < 35 ml/min) pues son limitados los datos de seguridad clínica en tales pacientes. Es necesario determinar la concentración sérica de creatinina del paciente antes de administrar Aclasta.

### **Suplementos de calcio y de vitamina D**

#### **Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica**

Es importante que las mujeres con osteoporosis tomen suplementos adecuados de calcio y vitamina D si son insuficientes las cantidades procedentes de los alimentos.

#### **Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera**

Se recomienda prescribir suplementos de calcio y de vitamina D a los pacientes que reciben Aclasta para la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera.

#### **Tratamiento de la osteoporosis masculina**

Es importante que los varones con osteoporosis tomen suplementos adecuados de calcio y vitamina D si son insuficientes las cantidades procedentes de los alimentos. **Se recomienda un promedio de al menos 1200 mg de calcio y 800 U.I. de Vitamina D por día.**

#### **Tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides**

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

Es importante que los pacientes con osteoporosis tomen suplementos adecuados de calcio y vitamina D si son insuficientes las cantidades procedentes de los alimentos. **Se recomienda un promedio de al menos 1200 mg de calcio y 800 a 1000 U.I. de Vitamina D por día.**

#### **Prevención de la osteoporosis posmenopáusica**

Es importante que las pacientes que reciben Aclasta para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica tomen suplementos adecuados de calcio y vitamina D si son insuficientes las cantidades procedentes de los alimentos. **Se recomienda un promedio de al menos 1200 mg de calcio y 800 a 1000 U.I. de Vitamina D por día**

#### **Tratamiento de la enfermedad de Paget ósea**

La enfermedad de Paget se caracteriza por una elevada remodelación ósea. Como el ácido zoledrónico ejerce un efecto rápido en la remodelación ósea, es posible que produzca una hipocalcemia transitoria, a veces sintomática, que suele alcanzar su máxima intensidad durante los diez días que siguen a la infusión de Aclasta (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda combinar la administración de Aclasta con suplementos adecuados de vitamina D. En la enfermedad de Paget se aconseja fuertemente administrar suplementos adecuados de calcio (al menos 500 mg de calcio elemental ~~dos~~ tres veces al día) y **800 U.I. de Vitamina D al día** durante un mínimo de 10 días tras la infusión de Aclasta. El paciente debe recibir información sobre los síntomas de la hipocalcemia y los médicos deben considerar la supervisión clínica de los pacientes que presentan un riesgo.

#### **Dolor osteomuscular**

Se han notificado casos infrecuentes de dolor óseo, articular y/o muscular grave, a veces incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos, incluido Aclasta.

#### **Osteonecrosis de la mandíbula**

Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula (ONM) sobre todo en pacientes cancerosos tratados con bisfosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticoesteroides. La mayoría de los casos notificados se asociaron con procedimientos odontológicos tales como extracciones, y muchos presentaban signos de infección local, incluyendo osteomielitis. Debe considerarse la realización de un examen odontológico y la adopción de medidas preventivas apropiadas antes de iniciar un tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con factores de riesgo asociados (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, corticoesteroides, higiene bucal deficiente). Durante el tratamiento, dentro de lo posible, estos pacientes deben evitar procedimientos odontológicos invasivos. Si el paciente presenta osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental podría exacerbar este estado. No hay datos que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reducirá el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que deben ser objeto de procedimientos odontológicos. Para elaborar el plan terapéutico de cada paciente, el médico deberá basarse en una evaluación individual de los riesgos y beneficios.

#### **INTERACCIONES**

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica. El ácido zoledrónico no es objeto de metabolismo sistémico y no afecta al sistema enzimático del citocromo P450 humano *in vitro* (véase el apartado FARMACOCINÉTICA). El ácido zoledrónico no se une en grandes proporciones a las proteínas plasmáticas (entre un 43 % y un 55 %), por lo que es poco probable que dé lugar a interacciones debidas al desplazamiento de fármacos con un alto grado de unión a las proteínas. El ácido zoledrónico se elimina por la vía renal. Es necesario tener cautela al coadministrar Aclasta con fármacos que pueden tener un efecto importante en la función renal (por ejemplo, aminoglucósidos o diuréticos, que pueden dar lugar a deshidratación).

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

### **EMBARAZO Y LACTANCIA**

No existen datos sobre el uso del ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos tóxicos en la reproducción (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce el riesgo para los seres humanos. Aclasta está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). **Las mujeres en edad de procrear deberían ser aconsejadas de evitar el embarazo mientras están en tratamiento.**

### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

Los datos disponibles no indican que Aclasta afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **REACCIONES ADVERSAS**

La información sobre reacciones adversas contenida en este documento procede de distintos estudios del programa clínico. El tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con Aclasta se investigó en el ensayo clínico fundamental multinacional sobre fracturas, con un diseño aleatorizado, de doble enmascaramiento y controlado con placebo en el que participaron 7.736 mujeres, mientras que el tratamiento de la enfermedad de Paget se investigó en dos ensayos clínicos de eficacia y seguridad aleatorizados y con doble enmascaramiento que incluyeron 357 pacientes; la prevención de fracturas clínicas en pacientes con una fractura de cadera reciente causada por un traumatismo leve se demostró en un ensayo clínico multinacional aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo que incluyó 2.127 pacientes de ambos sexos. El tratamiento y la prevención con Aclasta de la osteoporosis inducida por glucocorticoides se investigó en un ensayo clínico multicéntrico, controlado con un fármaco de referencia, aleatorizado, con doble enmascaramiento y estratificado que incluyó 833 pacientes de ambos sexos. El tratamiento con Aclasta se estudió en 302 varones con osteoporosis u osteoporosis importante secundaria a un hipogonadismo en un ensayo clínico multicéntrico, controlado con un fármaco de referencia, aleatorizado y con doble enmascaramiento. Por último, Aclasta se estudió en la prevención de la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas con osteopenia en un ensayo clínico multicéntrico de 2 años, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo en el que participaron 581 mujeres posmenopáusicas.

### **Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y de la osteoporosis masculina, prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera causada por un traumatismo leve, y tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y de la enfermedad de Paget ósea**

En los estudios realizados para justificar el uso de Aclasta en el tratamiento de la osteoporosis masculina y posmenopáusica, la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera causada por un traumatismo leve, y el tratamiento y la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y de la enfermedad de Paget ósea, no hubo diferencias significativas en la incidencia total de reacciones adversas graves frente a un placebo o un fármaco de referencia y la mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Aclasta se administró una vez al año en todos los ensayos clínicos antes mencionados.

Al igual que otros bisfosfonatos administrados por vía intravenosa, Aclasta se ha asociado muy frecuentemente con los siguientes síntomas cuya mayoría se presentó en los 3 días siguientes a la administración (las frecuencias indicadas proceden del ensayo sobre el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica): fiebre (18,1 %), mialgia (9,4 %), síntomas pseudogripales (7,8 %), artralgia (6,8 %) y cefalea (6,5 %) de Aclasta. La mayoría de estos síntomas fueron de intensidad leve a moderada y se resolvieron en un plazo de 3 días. La incidencia de estos síntomas disminuyó de manera pronunciada al administrar las siguientes dosis de Aclasta.

La administración de paracetamol o ibuprofeno poco después de la infusión de Aclasta puede reducir un 50 % la incidencia de los síntomas que se observan en los 3 primeros días.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

El Cuadro 1 enumera las reacciones adversas posiblemente relacionadas con Aclasta (según la evaluación de los investigadores), recogidas en el análisis combinado de los ensayos clínicos que justifican su uso en las siguientes indicaciones: tratamiento de la osteoporosis masculina y posmenopáusica, prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera causada por un traumatismo leve, y tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y de la enfermedad de Paget ósea. Las reacciones adversas se clasifican por órgano o sistema y por categoría de frecuencia de la siguiente manera: reacciones adversas *muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ), *frecuentes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *infrecuentes* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) y *raras* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ).

**Cuadro 1. Reacciones adversas posiblemente asociadas con Aclasta**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Infrecuentes:	Gripe, rinofaringitis
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Infrecuentes:	Anemia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Infrecuentes:	Anorexia*, disminución del apetito
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Infrecuentes:	Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	Cefalea, mareo
Infrecuentes:	Letargo*, parestesia, somnolencia, temblor, síncope
<b>Trastornos oculares</b>	
Infrecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular
Raros:	Uveítis*, episcleritis, iritis
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Infrecuentes:	Vértigo
<b>Trastornos vasculares</b>	
Infrecuentes:	Hipertensión, sofocos
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Infrecuentes:	Tos, disnea*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Náuseas, vómito, diarrea
Infrecuentes:	Dispepsia*, dolor abdominal superior, dolor abdominal*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estreñimiento, xerostomía, esofagitis*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Infrecuentes:	Exantema, hiperhidrosis*, prurito, eritema
<b>Trastornos osteomusculares</b>	
Frecuentes:	Mialgia*, artralgia*, dolor óseo, lumbalgia, dolor de extremidades
Infrecuentes:	Dolor de cuello, rigidez osteomuscular*, hinchazón articular*, mioespasmos, dolor de hombro, dolor osteomuscular torácico*, dolor osteomuscular, rigidez articular*, artritis, adinamia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Infrecuentes:	Elevación de la creatinemia, polaquiuria, proteinuria
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>	
Muy frecuentes:	Fiebre
Frecuentes:	Síntomas pseudogripales, escalofríos, cansancio*, astenia, dolor*, malestar general
Infrecuentes:	Edema periférico, sed*, reacción de fase aguda*, dolor torácico no cardiaco

\* Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos individuales fueron: *Muy frecuentes*: mialgia, artralgia, cansancio, dolor. *Frecuentes*: letargo, disnea, dispepsia, esofagitis, dolor abdominal, hiperhidrosis, rigidez osteomuscular (muscular), hinchazón articular, dolor osteomuscular torácico, rigidez articular, anorexia, sed, reacción de fase aguda. *Infrecuentes*: uveítis.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se notificaron en los ensayos clínicos individuales pero no figuran en el Cuadro 1 porque, tras combinar los datos, su frecuencia fue menor en el grupo de Aclasta

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

que en el grupo placebo: hiperemia ocular, aumento de la proteína C reactiva, hipocalcemia, disgeusia, dolor de muelas, gastritis, palpitaciones, reacción en el sitio de la infusión.

En un ensayo de 3 años en mujeres con osteoporosis posmenopáusica (Horizon PFT), la incidencia total de fibrilación auricular fue del 2,5 % (96/3.862) en el grupo de Aclasta frente al 1,9 % (75/3.852) en el grupo placebo.

La incidencia de fibrilación auricular grave fue del 1,3 % (51/3.862) en las pacientes tratadas con Aclasta frente al 0,6 % (22/3.852) en el grupo placebo. Se desconoce el mecanismo subyacente de este aumento de la incidencia de fibrilación auricular.

El desequilibrio observado en este ensayo no se ha observado en otros estudios clínicos sobre el ácido zoledrónico.

### Prevención de la osteoporosis posmenopáusica

El perfil global de seguridad y tolerabilidad de Aclasta en la prevención de la osteoporosis fue comparable al perfil de reacciones adversas notificado en el ensayo clínico sobre el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con Aclasta, aunque las pacientes osteopénicas mostraron una mayor incidencia de síntomas en los 3 días siguientes a la infusión: dolor, fiebre, escalofríos, mialgia, náuseas, cefalea, cansancio, mareo y artralgia. La mayoría de estos síntomas fueron de intensidad leve a moderada y se resolvieron en un plazo de 3 días. La incidencia de tales síntomas disminuyó al administrar la siguiente dosis de Aclasta. El Cuadro 2 resume las reacciones adversas posiblemente asociadas con Aclasta (según la evaluación de los investigadores) en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, que se notificaron más de una vez y que no figuran en el Cuadro 1, o bien, que se notificaron con una mayor frecuencia en esta indicación, clasificadas en las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ).

### Cuadro 2. Reacciones adversas posiblemente asociadas con Aclasta en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, que no figuran en el Cuadro 1 o que se notificaron con una mayor frecuencia en esta indicación

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes:	Anorexia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Infrecuentes:	Ansiedad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Temblor, letargo
Infrecuentes:	Hipoestesia, disgeusia
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, iritis
Infrecuentes:	Vista borrosa
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Náuseas
Frecuentes:	Dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Sudores nocturnos
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes:	Mialgia
Frecuentes:	Dolor osteomuscular, mioespasmos, dolor osteomuscular torácico, dolor de mandíbula, dolor de cuello
Infrecuentes:	Dolor lumbar
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>	
Muy frecuentes:	Dolor, escalofríos
Frecuentes:	Edema periférico, reacción relacionada con la infusión, dolor torácico no cardíaco

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**



## **Efectos de clase**

### **Disfunción renal**

El tratamiento con bisfosfonatos intravenosos –entre ellos el ácido zoledrónico– se ha asociado con la aparición de disfunción renal, manifestada por un deterioro de la función renal (p.ej., un aumento de la creatininemia) y, en raros casos, por insuficiencia renal aguda. La disfunción renal tras la administración del ácido zoledrónico, se ha observado sobre todo en pacientes con función renal comprometida de antemano o con factores de riesgo adicionales (por ejemplo, pacientes oncológicos tratados con quimioterapia, coadministración de medicaciones nefrotóxicas, deshidratación grave), la mayoría de los cuales recibieron una dosis de 4 mg cada 3 a 4 semanas, aunque también se ha observado en pacientes que recibieron una sola dosis.

En el ensayo HORIZON-PFT, la modificación de la depuración de creatinina (medida anualmente antes de la administración) y la incidencia de insuficiencia y deficiencia renales en los grupos de Aclasta y del placebo fueron comparables durante un periodo de 3 años. Se observó un aumento transitorio de la creatininemia en un plazo de 10 días después de la administración en el 1,8 % de los pacientes tratados con Aclasta frente a un 0,8 % de los que recibieron el placebo.

En los ensayos clínicos realizados para justificar el uso de Aclasta en las indicaciones de prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera en varones y mujeres, tratamiento de la osteoporosis masculina, así como tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, la modificación de la depuración de creatinina (medida anualmente antes de la administración) y la incidencia de insuficiencia y deficiencia renales fueron comparables entre los grupos de Aclasta y del fármaco de referencia.

En el ensayo clínico sobre la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, la modificación de la depuración de creatinina (medida anualmente antes de la administración y un mes después de la primera dosis) y la incidencia de insuficiencia y deficiencia renales fueron comparables entre los grupos de Aclasta y del placebo.

### **Resultados de laboratorio**

En el ensayo HORIZON-PFT, aproximadamente el 0,2 % de los pacientes presentaron disminuciones notables de las concentraciones séricas de calcio tras la administración de Aclasta (menos de 1,87 mmol/l). No se observaron casos de hipocalcemia sintomática.

En el ensayo HORIZON-RFT y en los ensayos sobre el tratamiento de la osteoporosis masculina y el tratamiento y la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, ningún paciente presentó concentraciones séricas de calcio inferiores a 1,87 mmol/l como resultado del tratamiento.

En el ensayo sobre la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, ningún paciente presentó concentraciones séricas de calcio inferiores a 1,87 mmol/l como resultado del tratamiento.

En los ensayos sobre la enfermedad de Paget se observó hipocalcemia sintomática en aproximadamente el 1 % de los pacientes, que se resolvió en todos los casos.

### **Reacciones locales**

En el ensayo HORIZON-PFT se notificaron reacciones locales en el sitio de la infusión con una incidencia del 0,7 %, tales como enrojecimiento, hinchazón o dolor tras la administración del ácido zoledrónico.

En el ensayo HORIZON-RFT se observó un porcentaje equivalente de reacciones locales en los grupos de Aclasta y del placebo.

En el ensayo sobre el tratamiento de la osteoporosis masculina se observó una incidencia de reacciones locales del 2,6 % en el grupo del ácido zoledrónico y del 1,4 % en el grupo del alendronato.

En el ensayo sobre el tratamiento y la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides no se notificaron reacciones locales.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

En el ensayo sobre la prevención de la osteoporosis posmenopáusicas se observó una incidencia de reacciones locales del 1,1 % en el grupo de Aclasta frente al 2,0 % en el grupo placebo.

### **Osteonecrosis de la mandíbula**

Se han notificado casos de osteonecrosis (principalmente de la mandíbula) sobre todo en pacientes oncológicos tratados con bisfosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico (casos infrecuentes). Muchos de estos pacientes presentaban signos de infección local, que incluían osteomielitis, y la mayoría de los casos se referían a pacientes oncológicos sometidos a extracciones dentales u otro tipo de intervenciones quirúrgicas odontológicas. La osteonecrosis de la mandíbula (ONM) incluye muchos factores de riesgo bien documentados como diagnóstico de cáncer, tratamientos concomitantes (por ejemplo, quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides) y comorbilidad (por ejemplo, anemia, coagulopatías, infección, afección dental preexistente). Aunque no se ha determinado la relación causal, es prudente evitar la cirugía odontológica, ya que podría prolongar la recuperación (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

En el ensayo HORIZON-PFT en el que participaron 7736 pacientes, se notificó osteonecrosis de la mandíbula en un paciente tratado con Aclasta y en uno que recibió el placebo, y ambos se resolvieron. No se notificaron casos de osteonecrosis de la mandíbula en el ensayo HORIZON-RFT ni en los ensayos sobre el tratamiento de la osteoporosis masculina, el tratamiento y la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y la prevención de la osteoporosis posmenopáusicas.

### **Experiencia de uso tras la autorización de la comercialización**

Tras la autorización de la comercialización del ácido zoledrónico se han notificado las siguientes reacciones adversas. Dado que los informes se refieren a una población de tamaño desconocido y contienen factores de confusión, no fue posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas casos raros de broncoconstricción, urticaria y edema angioneurótico, y casos muy raros de reacción / shock anafiláctico.

### **SOBREDOSIS**

Se dispone solamente de experiencia clínica limitada en materia de sobredosis agudas. Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser objeto de una estricta vigilancia. Si la sobredosis conduce a hipocalcemia de importancia clínica, ésta puede contrarrestarse con un suplemento oral de calcio y/o con una infusión de gluconato de calcio.

### **FARMACODINAMIA**

#### **Modo de acción**

El ácido zoledrónico pertenece a la clase farmacológica de bisfosfonatos que contienen nitrógeno y que actúan principalmente en el hueso. Es un inhibidor de la resorción ósea osteoclástica.

La acción selectiva de los bisfosfonatos en el hueso se basa en su gran afinidad por el hueso mineralizado. El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se distribuye rápidamente en el hueso y, al igual que otros bisfosfonatos, se concentra en los sitios de elevada remodelación ósea. La principal diana molecular del ácido zoledrónico en el osteoclasto es la enzima farnesil pirofosfato sintasa, aunque esto no excluye otros mecanismos. La duración relativamente larga del efecto del ácido zoledrónico se explica por su gran afinidad de unión al sitio activo de la farnesil pirofosfato sintasa (FPP sintasa) y a su elevada afinidad de unión al mineral óseo.

#### **Efectos farmacodinámicos**

##### **Osteoporosis**

El tratamiento con Aclasta redujo rápidamente la elevada velocidad de remodelación ósea característica de las mujeres posmenopáusicas; el nadir de los marcadores de la resorción se observó a los 7 días y el

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

de los marcadores de la formación a las 12 semanas. A partir de entonces, los marcadores óseos se estabilizaron dentro de los límites del intervalo premenopáusico. Con la administración anual repetida no se observó una reducción progresiva de los marcadores de la remodelación ósea.

Los estudios a largo plazo en animales mostraron que el ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea sin afectar la formación, la mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso. Los datos histomorfométricos obtenidos en experimentos a largo plazo con ratas y monos han revelado la típica respuesta del hueso a un agente antirresortivo, a saber, una reducción, en función de la dosis, de la actividad osteoclástica y de la frecuencia de activación de nuevos sitios de remodelación, tanto en el hueso trabecular como en el haversiano. Las muestras óseas de todos los animales que recibieron dosis clínicamente pertinentes de ácido zoledrónico mostraron una remodelación ósea continua. Ninguno de los animales tratados presentó defectos de mineralización, acumulaciones aberrantes de osteoide ni hueso trezado.

### Eficacia clínica en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

La eficacia y la seguridad de Aclasta se demostraron en el ensayo clínico multinacional HORIZON-PFT, controlado con placebo, con doble enmascaramiento y aleatorizado, en el que participaron 7736 mujeres de 65 a 89 años. Tales pacientes tenían una puntuación T de la densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral inferior o igual a -1,5 y al menos dos fracturas vertebrales leves o una moderada, o bien una puntuación T de la DMO del cuello femoral inferior o igual a -2,5 acompañada o no de indicios de fractura(s) vertebral(es). Se administraron dosis únicas de Aclasta en solución para infusión de 5 mg/100 ml una vez al año durante tres años consecutivos, durante al menos 15 minutos cada una de ellas, hasta un total de tres dosis. Las dos variables principales de eficacia fueron la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas a los 3 años y la incidencia de fracturas de la cadera durante un periodo de 3 años (mediana). La incidencia de fracturas de cadera y de todas las fracturas clínicas se evaluó en las 7736 mujeres y la incidencia anual de fracturas vertebrales en 5661 de ellas. Éstas últimas no recibieron ningún tratamiento simultáneo para la osteoporosis, mientras que en el caso de las mujeres incluidas en las evaluaciones de las fracturas de cadera y de todas las fracturas clínicas se permitió la coadministración de calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, tratamiento de restitución hormonal y tibolona, pero no el tratamiento con otros bisfosfonatos. Todas las mujeres recibieron entre 1000 y 1500 mg de calcio elemental más suplementos de vitamina D de 400 a 1200 UI al día.

### Efecto en las fracturas vertebrales

Aclasta disminuyó significativamente la incidencia de una o más fracturas vertebrales nuevas durante un periodo de tres años y su efecto se manifestó desde la valoración realizada al cabo de un año (véase el Cuadro 3).

**Cuadro 3. Resumen de la eficacia contra las fracturas vertebrales a los 12 meses, 24 meses y 36 meses**

Resultado clínico	Aclasta (%)	Placebo (%)	Reducción absoluta de la incidencia de fracturas (%) (IC)	Reducción relativa de la incidencia de fracturas (%) (IC)
Al menos una nueva fractura vertebral (0-1 años)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72) **
Al menos una nueva fractura vertebral (0-2 años)	2,2	7,7	5,5 (4,3; 6,6)	71 (61; 78) **
Al menos una nueva fractura vertebral (0-3 años)	3,9	12,8	8,9 (7,3; 10,5)	70 (62; 76) **

\*\* p < 0,0001

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

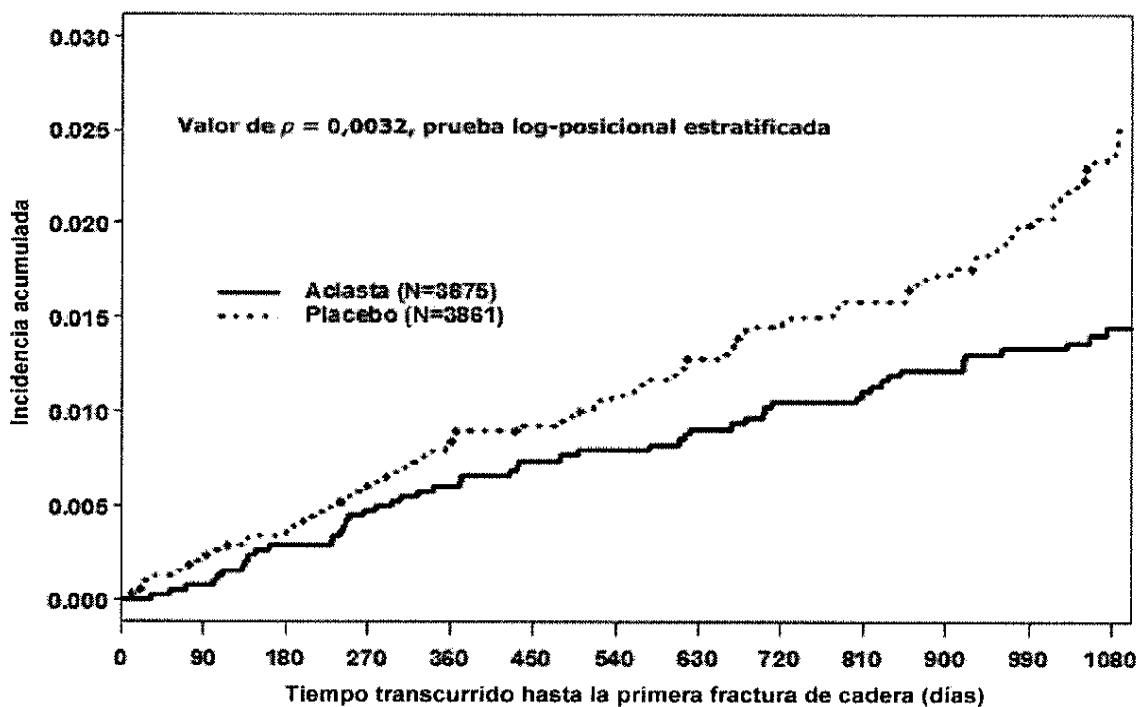
Aclasta disminuyó significativamente el riesgo de presentar una o más fracturas vertebrales nuevas o empeoradas al cabo de 1 año (58 %), 2 años (68 %) y 3 años (67 %) (todos los valores de  $p < 0,0001$ ), así como el riesgo de sufrir una nueva fractura vertebral moderada o grave al cabo de 1 año (60 %), 2 años (71 %) y 3 años (70 %) (todos los valores de  $p < 0,0001$ ).

Las reducciones de la incidencia de fracturas vertebrales en el periodo de tres años fueron constantes y significativamente superiores a las conseguidas con el placebo, y ello independientemente de la edad, la región geográfica, la raza, el índice de masa corporal inicial, el número inicial de fracturas vertebrales, la puntuación T de la DMO del cuello femoral o el uso previo de bisfosfonatos. De manera específica en los pacientes de más de 75 años, los tratados con Aclasta presentaron una reducción del 61 % del riesgo de fracturas vertebrales en comparación con los que recibieron el placebo ( $p < 0,0001$ ).

### Efecto en las fracturas de cadera

Aclasta produjo una reducción del 40 % del riesgo de fracturas de cadera en el periodo de 3 años. La incidencia de fracturas de cadera fue del 1,45 % en los pacientes tratados con Aclasta frente al 2,50 % en los que recibieron el placebo. La Figura 1 muestra el efecto en función del tiempo.

Figura 1. Incidencia acumulada de fracturas de cadera en un periodo de 3 años



En las mujeres que no recibieron un tratamiento simultáneo contra la osteoporosis, Aclasta produjo una reducción del 40 % ( $p = 0,0089$ ) del riesgo de fracturas de cadera durante este periodo, frente a una reducción del 42 % ( $p = 0,1707$ ) en las mujeres que sí pudieron recibir otro tratamiento.

Las reducciones de la incidencia de fracturas de cadera en el periodo de tres años fueron mayores que con el placebo, y ello independientemente de la edad, la región geográfica, la raza, el índice de masa corporal inicial, el número inicial de fracturas vertebrales o la puntuación T de la DMO del cuello femoral.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

### Efecto en todas las fracturas clínicas

Aclasta fue superior al placebo en la reducción de todas las fracturas clínicas, tanto vertebrales como no vertebrales. Todas las fracturas clínicas se confirmaron con pruebas radiológicas y clínicas. El Cuadro 4 presenta un resumen de los resultados.

#### Cuadro 4. Comparaciones entre tratamientos de la incidencia de fracturas clínicas en un periodo de 3 años (variables principales)

Variable	Aclasta (n= 3875) Incidencia (%)	Placebo (n = 3861) Incidencia (%)	Reducción absoluta de la incidencia de fracturas (%)	Reducción relativa del riesgo de fracturas (%)
Todas las fracturas clínicas (1)	8,4	12,9	4,5	33 **
Fracturas clínicas vertebrales (2)	0,6	2,6	2,0	75 **
Fracturas no vertebrales (1)	7,9	10,7	2,8	25 *

\* p < 0,001, \*\* p < 0,0001.

(1) Excluidas las fracturas de los dedos de manos y pies y las faciales.

(2) Incluye las fracturas clínicas de las vértebras dorsales y lumbares.

### Efecto en la densidad mineral ósea (DMO)

Aclasta aumentó significativamente la DMO de la columna lumbar, de la cadera y del radio distal en comparación con el placebo, y ello en todos los intervalos analizados (6, 12, 24 y 36 meses). El tratamiento con Aclasta dio lugar a un aumento del 6,9 % de la DMO en la columna lumbar, del 6,0 % en la cadera total, del 5,0 % en el cuello femoral y del 3,2 % en el radio distal en un periodo de 3 años, en comparación con el placebo.

### Histología ósea

La histomorfometría dinámica ósea en 36 pacientes posmenopáusicas con osteoporosis, tratadas con una dosis al año de Aclasta durante 3 años mostró un hueso de calidad normal sin indicios de alteración de la remodelación ósea ni defectos de mineralización. El análisis mediante tomografía microcomputarizada demostró la conservación de la arquitectura del hueso trabecular en pacientes tratadas con Aclasta en comparación con un placebo.

### Marcadores de la remodelación ósea

Periódicamente durante todo el estudio se evaluaron la fosfatasa alcalina específica del hueso (FAEH) y las concentraciones séricas de propéptido N-terminal del colágeno tipo I (P1NP) y de C-telopéptido beta ( $\beta$ -CTx) en subgrupos de 517 a 1246 pacientes. El tratamiento con una dosis anual de Aclasta de 5 mg reduce los marcadores de la remodelación ósea hasta valores premenopáusicos. La administración repetida no conduce a reducciones adicionales de los marcadores de la remodelación ósea.

### Efecto en la estatura

En el estudio de 3 años sobre la osteoporosis se midió anualmente la estatura en posición de pie por medio de un estadiómetro. En el grupo tratado con Aclasta se observó menos pérdida de estatura en comparación con el placebo (4,2 mm frente a 6,7 mm, respectivamente; p < 0,0001).

### Días de incapacidad

Aclasta redujo de forma significativa el número de días de actividad limitada y los de reposo en cama debido a lumbalgia y fracturas en comparación con el placebo (todos los valores de p < 0,01).

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

### Eficacia en la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera

La eficacia y la seguridad de Aclasta en la prevención de fracturas clínicas en pacientes con fractura de cadera causada por un traumatismo reciente leve se demostraron en el ensayo multinacional HORIZON-RFT, controlado con placebo, aleatorizado y con doble enmascaramiento, en el que participaron 2127 varones y mujeres de 50 a 95 años (media: 74,5 años). La incidencia de fracturas clínicas, incluidas las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, se evaluó en 2127 varones y mujeres con fractura de cadera causada por un traumatismo reciente leve (en los 90 días anteriores) que fueron objeto de seguimiento durante un promedio de dos años de tratamiento. Se permitió la coadministración de los siguientes tratamientos contra la osteoporosis: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, tratamiento de restitución hormonal, tibolona, DHEA, ipriflavona, así como testosterona para restitución hormonal en caso de hipogonadismo masculino, pero no se permitió el uso de otros bisfosfonatos ni de paratirina (PTH).

Aclasta se administró por infusión intravenosa una vez al año en forma de una dosis única de 5 mg/100 ml durante 15 minutos como mínimo, hasta que al menos 211 pacientes del estudio presentaran fracturas clínicas confirmadas. No se midieron regularmente las concentraciones de vitamina D, pero se administró una dosis de carga (de 50.000 a 125.000 UI por vía oral o intramuscular) a la mayoría de los pacientes 2 semanas antes de la infusión. Todos los participantes recibieron diariamente suplementos de 1.000 a 1.500 mg de calcio elemental y de 800 a 1200 UI de vitamina D. La variable principal de eficacia fue la incidencia de fracturas clínicas a lo largo del estudio.

### Efecto en todas las fracturas clínicas

En el ensayo HORIZON-RFT, el tratamiento con Aclasta redujo significativamente (35 %) la incidencia total de fracturas clínicas. Aclasta también disminuyó un 46 % el riesgo de fractura vertebral clínica y un 27 % el riesgo de fractura no vertebral. En el grupo de Aclasta, el riesgo de presentar una nueva fractura de cadera disminuyó un 30 %, aunque esta reducción no fue estadísticamente significativa.

La mortalidad por cualquier causa fue del 10 % (101 pacientes) en el grupo de Aclasta, frente al 13 % en el grupo placebo (141 pacientes). Esto representa una reducción del 28 % del riesgo de mortalidad por cualquier causa ( $p = 0,01$ ).

### Cuadro 5. Comparaciones entre tratamientos de la incidencia de fracturas clínicas (variables principales)

Variable	Aclasta (n=1064) Incidencia (%)	Placebo (n=1063) Incidencia (%)	Reducción absoluta de la incidencia de fracturas (%)	Reducción relativa del riesgo de fracturas (%)
Todas las fracturas clínicas (1)	8,6	13,9	5,3	35**
Fracturas vertebrales clínicas (2)	1,7	3,8	2,1	46*
Fracturas no vertebrales (1)	7,6	10,7	3,1	27*
Fracturas de cadera	2,0	3,5	1,5	30

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,005$

(1) Excluidas las fracturas de los dedos de manos y pies y las faciales.

(2) Incluye las fracturas clínicas de las vértebras dorsales y lumbares

### Efecto en la densidad mineral ósea (DMO)

En el ensayo HORIZON-RFT, el tratamiento con Aclasta produjo un aumento significativo de la DMO del cuello femoral y de la cadera en comparación con el placebo en todos los intervalos analizados (12, 24 y 36 meses), así como un aumento del 5,4 % en la cadera total y del 4,3 % en el cuello femoral a los 24 meses en comparación con el placebo. Se observaron resultados significativos similares en lo que concierne a las determinaciones de la DMO del cuello femoral.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

### Tratamiento de la osteoporosis masculina

La eficacia y seguridad de Aclasta en varones con osteoporosis u osteoporosis ~~significativa secundaria a un hipogonadismo~~ se evaluaron en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con un fármaco de referencia en el que participaron 302 varones de 25 a 86 años (media: 64 años). La duración del ensayo fue de dos años. Se distribuyó aleatoriamente a los pacientes entre el tratamiento con Aclasta administrado en forma de una dosis única anual de 5 mg/100 ml mediante una infusión de 15 minutos, hasta un total de dos dosis, y el tratamiento oral con 70 mg de alendronato por semana durante dos años. Todos los participantes recibieron suplementos de 1000 mg de calcio elemental, más 800 a 1000 UI de vitamina D al día. Para confirmar la eficacia de Aclasta, debía demostrarse su no inferioridad respecto al alendronato en el porcentaje de cambio de la DMO de la columna lumbar entre el valor inicial y el valor medido después de 24 meses.

### Efecto en la densidad mineral ósea (DMO)

La infusión anual de Aclasta no fue inferior a la administración semanal de alendronato en cuanto al porcentaje de cambio de la DMO de la columna lumbar entre el valor inicial y el valor medido después de 24 meses (6,1 % con Aclasta frente al 6,2 % con el alendronato). Los porcentajes de aumento de la DMO de la columna lumbar a los 12 meses también fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

### Tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides

La eficacia y seguridad de Aclasta en el tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides se evaluaron en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, estratificado y controlado con un fármaco de referencia, realizado en 833 varones y mujeres de 18 a 85 años (media: 54,4 años) tratados con  $\geq 7,5$  mg/día de prednisona (o un producto equivalente) por vía oral. La subpoblación de prevención recibió glucocorticoides durante un periodo  $\leq 3$  meses antes de la aleatorización, mientras que la subpoblación de tratamiento los recibió durante un periodo  $\geq 3$  meses antes de la aleatorización. La duración del estudio fue de un año. Se distribuyó aleatoriamente a los pacientes entre el tratamiento con una dosis única de Aclasta de 5 mg/100 ml administrada por infusión de 15 minutos, y el tratamiento con 5 mg de risedronato al día durante un año. Todos los participantes recibieron suplementos de 1000 mg de calcio elemental más 400 a 1000 UI de vitamina D al día. El ensayo se diseñó para demostrar la no inferioridad de la infusión única de Aclasta respecto al risedronato en estas dos subpoblaciones. Para confirmar la eficacia de Aclasta, debía demostrarse secuencialmente su no inferioridad respecto al risedronato en el porcentaje de cambio de la DMO de la columna lumbar entre el valor inicial y el valor medido después de 12 meses en las subpoblaciones de tratamiento y prevención, respectivamente.

### Efecto en la densidad mineral ósea (DMO)

A los 12 meses, los aumentos de la DMO fueron significativamente mayores en el grupo de Aclasta comparado con el grupo del risedronato, en todos los sitios ( $p < 0,03$  en todos los casos), que incluyeron la columna lumbar, el cuello femoral, la cadera total, el trocánter y el radio distal. El Cuadro 6 presenta un resumen de los principales resultados.

**Cuadro 6. Efectos de Aclasta y del risedronato en la densidad mineral ósea de la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral (población del análisis por intención de tratar modificada)**

Población	Sitio	Aclasta		Risedronato		MMC de la diferencia (IC 95 %) <sup>1</sup>
		n	MMC (EE)	n	MMC (EE)	
Tratamiento	Columna lumbar	249	4,06 (0,28)	245	2,71 (0,28)	1,36 (0,67, 2,05)**
	Cadera total	247	1,65 (0,21)	239	0,45 (0,20)	1,21 (0,71, 1,79)**
	Cuello femoral	247	1,45 (0,31)	239	0,89 (0,30)	1,06 (0,32, 1,79)*
Prevención	Columna lumbar	129	2,60 (0,45)	136	0,64 (0,46)	1,96 (1,04, 2,88)**

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

Cadera total	126	1,54 (0,36)	135	0,03 (0,36)	1,51 (0,78, 2,23)**
Cuello femoral	126	1,30 (0,45)	135	-0,03 (0,46)	1,33 (0,41, 2,25)*

\* p < 0,01, \*\* p < 0,001 MMC = media de mínimos cuadrados

### Histología ósea

A los 12 meses se obtuvieron biopsias óseas de 23 pacientes tratados con una dosis anual de Aclasta o con dosis diarias de risedronato por vía oral (12 del grupo de Aclasta y 11 del grupo del risedronato). Todas las biopsias fueron adecuadas para una valoración histomorfométrica cualitativa. Las valoraciones cualitativas y cuantitativas mostraron una arquitectura y una calidad óseas normales, sin defectos de mineralización.

### Prevención de la osteoporosis posmenopáusicas

La eficacia y la seguridad de Aclasta en la prevención de la osteoporosis posmenopáusicas se evaluaron en un ensayo clínico multicéntrico de 2 años, con doble enmascaramiento y controlado con placebo, en el que participaron 581 mujeres posmenopáusicas de 45 años o más, estratificadas en función del número de años transcurridos desde la menopausia. Estrato I: menos de 5 años desde la menopausia (n = 224); Estrato II: 5 años o más desde la menopausia (n = 357). Las pacientes de los Estratos I y II se distribuyeron al azar entre tres grupos de tratamiento: Aclasta en el momento de la aleatorización y a los 12 meses (n = 77 en el Estrato I y n = 121 en el Estrato II); Aclasta en el momento de la aleatorización y un placebo a los 12 meses (n = 70 en el Estrato I y n = 111 en el Estrato II); placebo en el momento de la aleatorización y a los 12 meses (n = 202). Aclasta se administró en forma de una dosis única de 5 mg/100 ml por infusión de al menos 15 minutos. Todas las mujeres recibieron suplementos de 500 a 1200 mg de calcio elemental y de 400 a 800 UI de vitamina D al día. La variable principal de eficacia fue el porcentaje de cambio de la DMO después de 24 meses con respecto al valor inicial.

### Efecto en la densidad mineral ósea

Aclasta aumentó significativamente la DMO de la columna lumbar después de 24 meses en comparación con el placebo. El tratamiento con Aclasta administrado cada año produjo un aumento de la DMO del 6,9 % en el Estrato I y del 6,2 % en el Estrato II (p < 0,0001 en ambos casos). Por otro lado, el tratamiento con Aclasta administrado en el momento de la aleatorización produjo un aumento de la DMO del 6,3 % en el Estrato I y del 5,4 % en el Estrato II (p < 0,0001 en ambos casos).

Aclasta administrado cada año y en forma de una dosis única aumentó significativamente la DMO de la cadera total después de 24 meses en comparación con el placebo en los dos estratos (p < 0,0001 en todos los casos); el tratamiento anual produjo un aumento de la DMO del 4,8 % en el Estrato I y del 4,1 % en el Estrato II frente al placebo, mientras que el tratamiento con una dosis única produjo un aumento de la DMO del 4,7 % en el Estrato I y del 3,2 % en el Estrato II frente al placebo.

### Marcadores de la remodelación ósea

Los efectos de Aclasta en el marcador  $\beta$ -CTx de la resorción ósea y en los marcadores FAEH (fosfatasa alcalina específica del hueso) y PINP de la formación ósea se evaluaron periódicamente en 571 pacientes estratificadas en función del periodo transcurrido desde la menopausia. El tratamiento con Aclasta produjo una reducción significativamente mayor de los marcadores de la remodelación ósea que el placebo, y el tratamiento con dos dosis anuales dio lugar a una reducción significativamente mayor que la dosis única de Aclasta. Tanto las dos dosis anuales como la dosis única de Aclasta se asociaron con reducciones de los marcadores de la remodelación ósea hasta valores premenopáusicos, pues se observaron durante un periodo de 24 meses reducciones de aproximadamente un 55 % y un 44 % de  $\beta$ -CTx, respectivamente, cuando habían transcurrido menos de 5 años desde la menopausia, y reducciones de aproximadamente un 59 % y un 46 % de  $\beta$ -CTx, respectivamente cuando habían transcurrido 5 años o más. Tanto las dos dosis anuales de Aclasta como la dosis única se asociaron durante un periodo de 24

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL



meses con reducciones de aproximadamente un 55 % y un 40 % de P1NP cuando habían transcurrido menos de 5 años, o 5 años o más desde la menopausia, respectivamente.

### **Enfermedad de Paget ósea**

La enfermedad de Paget es un trastorno esquelético crónico y focal que se caracteriza por un incremento importante y desordenado de la remodelación ósea. La excesiva resorción ósea osteoclástica va seguida de la formación de un nuevo hueso osteoblástico irregular, que conduce a la sustitución de la arquitectura ósea normal por una estructura ósea desorganizada, incrementada y debilitada. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Paget varían desde la ausencia de síntomas hasta una grave morbilidad debida a dolor y deformidad de los huesos, fracturas patológicas y complicaciones neurológicas y de otro tipo. La fosfatasa alcalina sérica es el índice bioquímico que se utiliza con mayor frecuencia para medir la actividad de la enfermedad y constituye un medio objetivo de evaluación de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

En dos ensayos clínicos comparativos, bien controlados y aleatorizados de 6 meses en pacientes con enfermedad de Paget, Aclasta dio lugar a una respuesta superior y más rápida que el risedronato. Además, los marcadores bioquímicos de la formación y resorción óseas demostraron la normalización de la remodelación ósea en una mayor proporción de pacientes tratados con Aclasta que con el risedronato (véase el apartado FARMACODINAMIA).

### **Eficacia clínica del tratamiento de la enfermedad de Paget ósea**

Aclasta se estudió en pacientes de ambos sexos de más de 30 años con enfermedad de Paget ósea primaria de intensidad leve a moderada confirmada mediante pruebas radiológicas (mediana de la concentración sérica de fosfatasa alcalina entre 2,6 y 3,0 veces por encima del límite superior normal de referencia específico correspondiente a cada grupo de edad al ingresar en el estudio).

La eficacia de una infusión de 5 mg de ácido zoledrónico frente a dosis diarias de 30 mg de risedronato durante 2 meses se demostró en dos ensayos comparativos de 6 meses. Se definió la respuesta terapéutica de dos formas: normalización de la fosfatasa alcalina sérica (FAS) o reducción al cabo de 6 meses de al menos el 75 % del exceso total de la FAS con respecto al valor inicial, definiendo el exceso de la FAS como la diferencia entre la concentración determinada y el punto medio del intervalo normal.

En ambos ensayos, el ácido zoledrónico produjo una respuesta terapéutica superior y más rápida que el risedronato, según indicaron los marcadores bioquímicos de la formación ósea (concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y propéptido N-terminal del colágeno tipo I [P1NP]) y de la resorción ósea (concentración sérica de CTx 1 [C-telopéptido del colágeno tipo I con puentes] y concentración urinaria de  $\alpha$ -CTx).

En los datos combinados de ambos ensayos, después de 2 meses, Aclasta mostró una respuesta terapéutica superior del 90 % (158/176) y un porcentaje de normalización de la FAS del 63 % (111/176) frente al 47 % (81/171) y el 26 % (45/171), respectivamente, con el risedronato ( $p < 0,001$  en todos los casos). Al cabo de 6 meses Aclasta produjo porcentajes de respuesta y normalización del 96 % (169/176) y del 89 % (156/176) frente al 74 % (127/171) y el 58 % (99/171) con el risedronato ( $p < 0,001$  en todos los casos).

Combinando los resultados, durante 6 meses se observaron con Aclasta y el risedronato disminuciones similares de las puntuaciones de intensidad del dolor e interferencia del dolor con respecto a los valores iniciales.

El Cuadro 7 presenta la respuesta terapéutica por subgrupos.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**Cuadro 7. Proporción de pacientes que consiguieron una respuesta terapéutica a los 6 meses, por factores de la enfermedad**

Subgrupo	Aclasta n/N (Proporción)	Risedronato n/N (Proporción)	Valor de p de la diferencia entre los tratamientos
Valor inicial de FAS			
< 3 x LSN	87/90 (0,97)	74/99 (0,75)	< 0,0001
≥ 3 x LSN	82/86 (0,95)	53/72 (0,74)	< 0,0001
Último tratamiento de la enfermedad de Paget			
Bisfosfonato oral *	53/55 (0,96)	33/60 (0,55)	< 0,0001
Bisfosfonato IV	22/25 (0,88)	21/26 (0,81)	0,4590
Clodronato	6/6 (1,00)	2/2 (1,00)	ND
Otros	8/8 (1,00)	6/7 (0,86)	0,2733
Ningún tratamiento anterior	80/82 (0,98)	65/76 (0,86)	0,0075

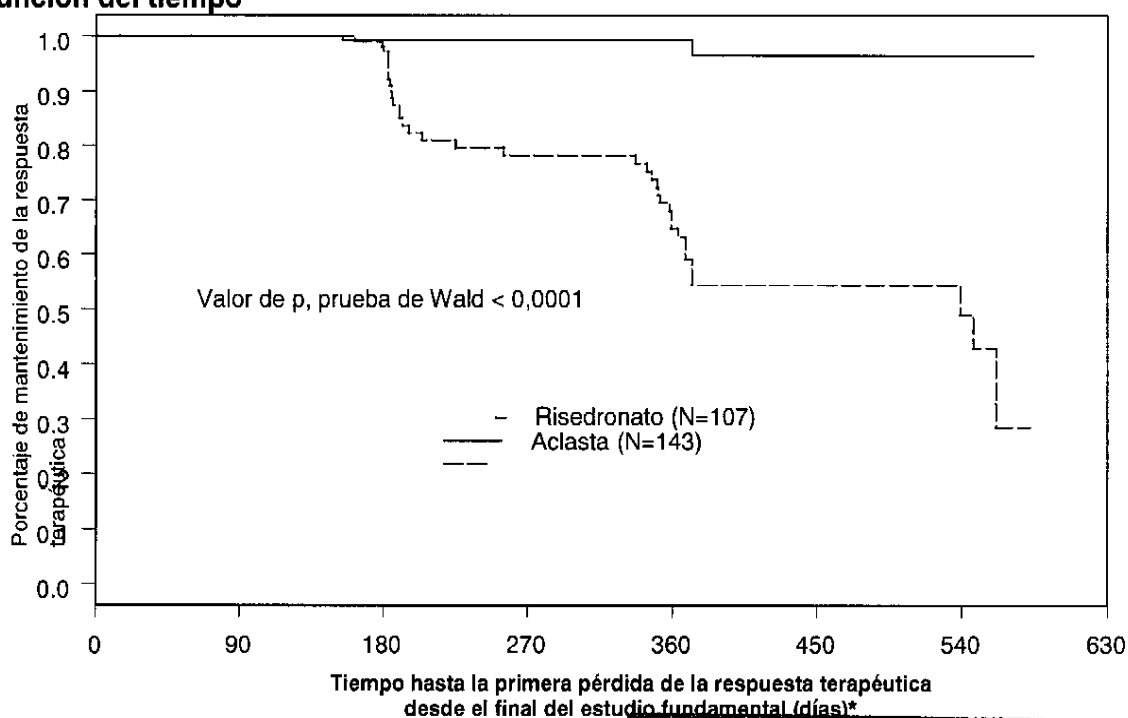
FAS = fosfatasa alcalina sérica. LSN = límite superior normal. Una respuesta terapéutica se define como la normalización de la FAS o una reducción ≥ 75 % del exceso de la FAS con respecto al valor inicial. N = número de pacientes con un valor inicial de FAS y al menos un valor posterior; n = número de pacientes que habían conseguido una respuesta terapéutica en el momento de la visita.

\* Incluye el tratamiento previo con el risedronato.

Los pacientes que habían respondido al tratamiento al final del ensayo clínico fundamental de 6 meses fueron elegibles para iniciar un periodo de seguimiento prolongado. De los 143 pacientes tratados con Aclasta y los 107 pacientes tratados con el risedronato que participaron en esta extensión del ensayo, 141 pacientes mantuvieron su respuesta terapéutica con Aclasta frente a 71 pacientes con el risedronato tras un periodo de seguimiento de 18 meses (mediana).

La Figura 2 muestra el porcentaje acumulado de mantenimiento de la respuesta terapéutica durante el periodo de extensión del ensayo.

**Figura 2. Porcentaje acumulado de mantenimiento de la respuesta terapéutica en función del tiempo**



**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

\* La pérdida de la respuesta terapéutica se definió como la observación de una concentración de FAS que ya no cumplía los criterios de respuesta terapéutica (reducción inferior al 75 % del exceso de la FAS o FAS por encima del límite superior normal).

En 7 pacientes con enfermedad de Paget se llevó a cabo una evaluación histológica del hueso 6 meses después de un tratamiento con 5 mg de ácido zoledrónico. Los resultados de la biopsia ósea revelaron un hueso de calidad normal, sin indicio alguno de trastornos de la remodelación ni defectos de mineralización. Dichos resultados concordaron con las pruebas de normalización de la remodelación ósea obtenidas con los marcadores bioquímicos.

### Estudios de toxicidad ósea

La relación entre la respuesta y la dosis, y la duración del efecto de una inyección intravenosa única de ácido zoledrónico (0,8 – 500 µg/kg) se investigaron en ratas adultas ovariectomizadas durante un periodo de 8 meses después de la dosis, lo cual corresponde aproximadamente a 8 ciclos de remodelación durante un periodo de 2,7 años en los seres humanos. Se observó que una dosis única de ácido zoledrónico protegía contra la pérdida ósea inducida por la ovariectomía, y que tanto la magnitud como la duración del efecto dependían de la dosis. Las dos dosis más elevadas, 100 µg/kg y 500 µg/kg, aumentaron de forma significativa la densidad mineral ósea total, el volumen de hueso trabecular, el número de trabéculas y la densidad de la conectividad trabecular en un grado superior al de las ratas de control pseudooperadas. Las dosis inferiores produjeron un efecto más tenue y menos prolongado. Los ensayos mecánicos realizados al concluir el estudio revelaron un aumento de la solidez ósea en función de la dosis hasta valores superiores a los observados en las ratas de control pseudooperadas que habían recibido la dosis mayor. El análisis histomorfométrico y la determinación de las concentraciones plasmáticas de osteocalcina confirmaron que la formación ósea persistía 32 semanas después de la inyección, incluso con la dosis más elevada de 500 µg/kg. Esta dosis en ratas es aproximadamente 3,4 veces superior a la dosis de 5 mg administrada a un paciente de 50 kg. Se obtuvieron resultados similares que mostraban una mejora de la masa y de la solidez óseas en función de la dosis, al administrar inyecciones subcutáneas semanales de ácido zoledrónico a ratas ovariectomizadas (0,3 - 7,5 µg/kg durante 52 semanas) y a hembras de macaco ovariectomizadas (0,5 - 12,5 µg/kg durante 69 semanas). En general, los resultados ofrecen la confirmación preclínica de la eficacia y la seguridad óseas del tratamiento con las dosis de ácido zoledrónico recomendadas en la práctica clínica.

Además, se realizaron dos estudios en ratas ovariectomizadas (OVX) (tratamiento de 12 meses con 0,3, 1,5 y 7,5 µg/kg) y en hembras OVX de la especie *Macaca mulatta* (tratamiento de 16 meses con 0,5, 2,5 y 12,5 µg/kg), que recibieron inyecciones subcutáneas una vez por semana. El tratamiento con ácido zoledrónico evitó, en función de la dosis, todos los cambios inducidos por la ovariectomía en la densidad mineral ósea, la mecánica ósea y los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, tanto en el suero como en la orina. Con frecuencia se consiguió una eficacia total con la dosis intermedia, mientras que la dosis baja no produjo ningún efecto o sólo uno leve. El tratamiento fue bien tolerado y no se registraron reacciones adversas clínicas importantes en ninguna de las dos especies. En ambos experimentos, los análisis histomorfométricos estáticos y dinámicos de los huesos indicaron que el ácido zoledrónico evita, en función de la dosis, los cambios inducidos por la ovariectomía, tanto en el hueso trabecular como en el haversiano. Más aún, no se detectó anomalía alguna en el tejido óseo o medular ni indicios de defectos de mineralización, acumulaciones de osteoide o hueso trenzado. Salvo por su gran potencia antirresorsiva, el efecto del ácido zoledrónico en el hueso fue cualitativamente similar al que ya se ha descrito en la literatura médica con otros bisfosfonatos. Los resultados obtenidos en una especie de roedor de laboratorio y en una especie de primate no humano demuestran la seguridad ósea del ácido zoledrónico con un régimen de administración más frecuente y una dosis total anual entre 5 y 8 veces superior a la dosis única anual prevista en el ser humano (basándose en la dosis de referencia de 5 mg).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

## **DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA**

### **Toxicidad aguda**

La máxima dosis intravenosa única no letal fue de 10 mg/kg de peso corporal en ratones y de 0,6 mg/kg en ratas. En los estudios sobre la infusión de una dosis única en perros, la dosis de 1,0 mg/kg administrada en 15 minutos (que es 6 veces superior a la exposición terapéutica recomendada en los seres humanos, basándose en el AUC), resultó bien tolerada y no dio lugar a efectos renales.

### **Toxicidad subcrónica y crónica**

En los estudios sobre la administración de bolos parenterales, el ácido zoledrónico fue bien tolerado tras la inyección por vía subcutánea (ratas) o intravenosa (perros) de dosis diarias de hasta 0,02 mg/kg durante 4 semanas. También fue bien tolerada la administración de 0,001 mg/kg/día por vía subcutánea a ratas y de 0,005 mg/kg por vía intravenosa cada 2-3 días a perros durante un máximo de 52 semanas. En los estudios sobre la infusión intravenosa, se observó una buena tolerabilidad renal en ratas con dosis de hasta 0,6 mg/kg administradas cada 3 días hasta un total de 6 infusiones (6 veces la dosis clínica), mientras que los perros toleraron bien cinco infusiones de 0,25 mg/kg administradas cada 2-3 semanas (7 veces la dosis clínica).

La administración repetida a largo plazo, con exposiciones acumuladas que excedían con creces la máxima exposición pretendida en los seres humanos, produjo efectos tóxicos en otros órganos, incluidos el tracto gastrointestinal y el hígado, así como en el sitio de la infusión intravenosa. Se desconoce la importancia clínica de tales observaciones. El hallazgo más frecuente en los estudios con dosis repetidas fue un aumento de la sustancia esponjosa primaria en las metafisis de los huesos largos de los animales en desarrollo con casi todas las dosis, que se explica por la acción antirresorsiva del fármaco.

### **Toxicidad en la reproducción**

Se han llevado a cabo estudios teratológicos en dos especies, en ambos casos por vía subcutánea. En la rata se observaron efectos teratogénos con dosis  $\geq 0,2$  mg/kg, que se manifestaron con malformaciones externas, viscerales y óseas. Se observó distocia con la dosis más baja probada en ratas (0,01 mg/kg).

En el conejo no se observaron efectos teratogénos, embrionarios ni fetales, si bien la toxicidad materna fue considerable con dosis de 0,1 mg/kg debido a una disminución de las concentraciones séricas de calcio.

### **Potencial mutágeno y cancerígeno**

Las pruebas de mutagenia y de carcinogenia mostraron que el ácido zoledrónico no es mutágeno ni cancerígeno.

## **EXCIPIENTES**

Manitol, citrato de sodio, agua para preparaciones inyectables.

## **INCOMPATIBILIDADES**

La solución para infusión Aclasta no debe entrar en contacto con ninguna otra solución que contenga calcio u otro catión divalente.

## **CONSERVACIÓN**

Frasco sin abrir: véanse las instrucciones en la caja plegable.

Una vez abierto el frasco, la solución es estable química y físicamente durante un mínimo de 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

El producto debe usarse de inmediato por motivos microbiológicos; de lo contrario, el usuario será responsable de las condiciones y del tiempo de conservación del producto hasta su uso, que normalmente no sobrepasará 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

Aclasta no debe usarse después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

#### **INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN**

Aclasta no debe mezclarse ni administrarse por vía intravenosa junto con otros fármacos. Debe administrarse por medio de una guía de infusión independiente con toma de aire, a una velocidad constante. Si la solución estaba en refrigeración, debe regresar a temperatura ambiente antes de su administración. Es imprescindible utilizar una técnica aséptica al preparar la infusión.

La solución es para un solo uso, por lo que debe desecharse la parte no utilizada restante. La solución sólo deberá usarse si es límpida, exenta de partículas y no ha cambiado de coloración.

*Nota:* Aclasta debe conservarse fuera del alcance y la vista de los niños.

#### **Fabricante:**

Véase la caja plegable.

#### **Prospecto internacional**

Información publicada en: septiembre de 2008.

® = marca registrada

**Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza.**

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**