

Departamento de Registro Farmacéutico

ACLASTA[®]
(ácido zoledrónico)

5 mg/100 ml, solución para perfusión

Información básica para la prescripción

Versión 4.0

AVISO

La Información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a características importantes del medicamento, como puede ser la información básica sobre la seguridad según la directriz E2C del ICH.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 27 de junio de 2022

N.º de referencia (SLC): No corresponde

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

Índice

Índice	2
Lista de tablas	2
Lista de figuras	3
1 Marca comercial	4
2 Descripción y composición	4
3 Indicaciones	4
4 Posología y administración	5
5 Contraindicaciones	7
6 Advertencias y precauciones	7
7 Reacciones adversas	10
8 Interacciones	17
9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear	18
9.1 Embarazo	18
9.2 Lactancia	18
9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear	19
10 Sobredosis	19
11 Farmacología clínica	19
12 Estudios clínicos	21
13 Datos sobre toxicidad preclínica	34
14 Información farmacéutica	35

Lista de tablas

Tabla 7-1	Reacciones adversas presuntamente relacionadas con Aclasta (según la evaluación de los investigadores) observadas en los ensayos clínicos	11
Tabla 7-2	Reacciones adversas adicionales que se notificaron en los estudios individuales, pero con una menor frecuencia en el grupo de Aclasta que en el grupo del placebo	12
Tabla 7-3	Reacciones adversas presuntamente relacionadas con Aclasta (según la evaluación de los investigadores) en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, que no figuran en la Tabla 7-1 o que se notificaron con mayor frecuencia en esta indicación	13
Tabla 7-4	Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de notificaciones espontáneas y de casos publicados	17
Tabla 12-1	Resumen de la eficacia en fracturas vertebrales a los 12 meses, 24 meses y 36 meses	22

Tabla 12-2	Comparación entre los tratamientos de la proporción de pacientes con una fractura vertebral morfométrica en el año 6 con respecto al año 3.....	23
Tabla 12-3	Comparaciones entre tratamientos de la incidencia de las variables fundamentales de fracturas clínicas a lo largo de 3 años.....	25
Tabla 12-4	Comparación entre los tratamientos de la variación porcentual de la densidad mineral ósea en el cuello del fémur, el total de la cadera y la columna lumbar en el sexto año con respecto al tercer año.....	25
Tabla 12-5	Comparaciones entre tratamientos de la incidencia de las variables fundamentales de fracturas clínicas.....	27
Tabla 12-6	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).....	29
Tabla 12-7	Proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta terapéutica a los 6 meses, establecida por factores de la enfermedad.....	31

Lista de figuras

Figura 12-1	Incidencia acumulada de fracturas de cadera durante 3 años.....	24
Figura 12-2	Porcentaje acumulado de mantenimiento de la respuesta terapéutica en función del tiempo.....	33

1 Marca comercial

ACLASTA® 5 mg/100 ml, solución para perfusión

2 Descripción y composición

Forma farmacéutica

Solución para infusión.

La solución es estéril, límpida e incolora.

Sustancia activa

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

Principio activo

Ácido zoledrónico (anhidro)

Excipientes

Manitol, citrato de sodio, agua para inyectables.

La información sobre la descripción y composición puede diferir en algunos países.

3 Indicaciones

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas para reducir la incidencia de fracturas de cadera, fracturas vertebrales y otras fracturas no vertebrales y para incrementar la densidad mineral ósea.
- Prevención de la osteoporosis posmenopáusica.
- Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera en varones y mujeres.
- 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.
- Tratamiento de la enfermedad de Paget (osteítis deformante).

4 Posología y administración

Posología

Población destinataria general

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 6 Advertencias y precauciones).

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.

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 6 Advertencias y precauciones).

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 causada por un traumatismo de baja intensidad es una infusión intravenosa única de 5 mg una vez al año.

En los pacientes con una fractura de cadera reciente causada por un traumatismo de baja intensidad, se recomienda administrar una dosis de carga de 50 000 a 125 000 UI de vitamina D por vía oral o intramuscular antes de la primera infusión de Aclasta (véase el subapartado «Farmacodinámica»).

Se recomienda que los pacientes tratados con Aclasta para la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera causada por un traumatismo de baja intensidad tomen suplementos de calcio y vitamina D (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Tratamiento de la osteoporosis masculina

En los varones, la dosis de Aclasta recomendada 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 6 Advertencias y precauciones).

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 6 Advertencias y precauciones).

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica

La dosis de Aclasta recomendada para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica 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 posmenopáusica tomen suplementos de calcio y vitamina D si son insuficientes las cantidades procedentes de los alimentos (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Tratamiento de la enfermedad de Paget (osteítis deformante)

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 de Aclasta.

Repetición del tratamiento de la enfermedad de Paget (osteítis deformante): después del tratamiento inicial de la osteítis deformante con Aclasta, se observó un periodo de remisión prolongado de unos 7,7 años en promedio en los pacientes que respondían al tratamiento. Dado que la osteítis deformante es una enfermedad que dura toda la vida, será probablemente necesario volver a tratarla en algún momento. La repetición del tratamiento de la osteítis deformante consiste en una infusión intravenosa adicional de 5 mg de Aclasta tras dejar transcurrir por lo menos un año después del tratamiento inicial. La determinación periódica de las cifras séricas de fosfatasa alcalina del paciente —por ejemplo, cada 6 o 12 meses— y la respuesta clínica al tratamiento permitirán determinar de forma individual cuál es el mejor momento para volver a tratar al paciente.

En ausencia de un agravamiento de los síntomas clínicos (p. ej., dolor óseo o compresión de los huesos) o de una gammagrafía ósea indicativa de una recidiva de la osteítis deformante, no se debe administrar una segunda infusión intravenosa de Aclasta antes de haber dejado transcurrir por lo menos 12 meses después del tratamiento inicial (véase el apartado 12 Estudios clínicos). En pacientes con enfermedad de Paget, se recomienda la administración de Aclasta en combinación con un consumo adecuado de vitamina D. En estos pacientes también es muy aconsejable 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 6 Advertencias y precauciones).

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción renal: El uso de Aclasta está contraindicado en pacientes con una depuración de creatinina <35 ml/min (véanse los apartados 5 Contraindicaciones y 6 Advertencias y precauciones). No es necesario ajustar la dosis en los pacientes cuya depuración de creatinina sea ≥ 35 ml/min.

Pacientes con disfunción hepática: No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes (véase el subapartado «Farmacocinética»).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años): No es necesario ajustar la dosis, ya que la biodisponibilidad, la distribución y la eliminación en los pacientes ancianos son similares a las de los sujetos más jóvenes.

Pacientes pediátricos: 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.

Modo 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.

Para más información sobre la administración de Aclasta, consulte el apartado 14 Información farmacéutica.

5 Contraindicaciones

- Hipocalcemia (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).
- Disfunción renal severa con una depuración de creatinina <35 ml/min (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).
- Embarazo y madres lactantes (véase el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear).
- Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquiera de los excipientes o a cualquier bisfosfonato.

6 Advertencias y precauciones

Generalidades

La administración de la dosis de 5 mg de ácido zoledrónico debe durar un mínimo de 15 minutos.

Aclasta contiene la misma sustancia activa (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.

En pacientes que inicialmente presenten hipocalcemia (véase el apartado 5 Contraindicaciones), antes de iniciar el tratamiento con Aclasta debe corregirse la hipocalcemia con suplementos adecuados de calcio y vitamina D. Asimismo, también es necesario tratar previamente cualquier otro trastorno preexistente del metabolismo de los minerales (p. ej., disminución de la reserva paratiroidea, cirugía tiroidea, cirugía paratiroidea e hipoabsorción intestinal de calcio). Los médicos deberán considerar la supervisión clínica de estos pacientes.

Disfunción renal

Está contraindicado el uso de Aclasta en pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina <35 ml/min) debido al aumento del riesgo de insuficiencia renal en esta población.

Se han observado casos de disfunción renal tras la administración de Aclasta (véase el apartado 7 Reacciones adversas, subapartado «Reacciones adversas comunicadas espontáneamente durante la farmacovigilancia»), sobre todo en pacientes con disfunción renal subyacente u otros factores de riesgo, como la edad avanzada, la coadministración de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos (véase el apartado 8 Interacciones) o la deshidratación después de la administración de Aclasta. Se ha observado disfunción renal después de una sola dosis. En raras ocasiones se ha notificado insuficiencia renal que ha requerido diálisis o ha tenido un desenlace mortal en pacientes con disfunción renal subyacente o con alguno de los factores de riesgo que se acaban de mencionar

Deben tomarse las siguientes precauciones para minimizar el riesgo de reacciones adversas renales:

- Es necesario calcular la depuración de creatinina (p. ej., mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) antes de administrar cada dosis de Aclasta. Los aumentos transitorios de la creatinina sérica pueden ser mayores en los pacientes con disfunción renal subyacente; en los pacientes que presenten un riesgo debe considerarse la realización de controles intermedios de la creatinina sérica.
- Aclasta debe usarse con precaución al coadministrarse con otros fármacos que puedan afectar la función renal (véase el apartado 8 Interacciones).
- Antes de administrar Aclasta, debe confirmarse el buen estado de hidratación de los pacientes, sobre todo de los pacientes ancianos y los que toman diuréticos.
- Cada dosis individual de Aclasta no debe sobrepasar los 5 mg, y el tiempo de infusión no debe ser inferior a 15 minutos (véase el apartado 4 Posología y administración).

Suplementos de calcio y de vitamina D

Tratamiento y prevención de la osteoporosis

Es importante que los varones y las mujeres con osteoporosis, así como las pacientes tratadas para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, tomen suplementos adecuados de calcio y vitamina D si las cantidades que proceden de los alimentos son insuficientes.

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 enfermedad de Paget (osteítis deformante)

La enfermedad de Paget se caracteriza por un elevado recambio óseo. Dado que el ácido zoledrónico ejerce un efecto rápido en el recambio óseo, 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 7 Reacciones adversas). Se

recomienda la administración de Aclasta en combinación con un consumo adecuado de vitamina D. En pacientes con enfermedad de Paget, también es muy aconsejable 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. Los pacientes deben recibir información sobre los síntomas de la hipocalcemia y los médicos deben considerar la supervisión clínica de los pacientes que presenten riesgo de sufrirla.

Dolor osteomuscular

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

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula 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 a procedimientos odontológicos, tales como extracciones, y muchos presentaban signos de infección local, incluida la osteomielitis. En pacientes con factores de riesgo asociados (p. ej., cáncer, quimioterapia, fármacos antiangiogénicos, corticoesteroides o higiene bucal deficiente), debe considerarse la realización de un examen odontológico y la adopción de medidas preventivas apropiadas antes de iniciar un tratamiento con bisfosfonatos.

Durante el tratamiento con ácido zoledrónico, es prudente mantener una buena higiene bucal, someterse a exámenes odontológicos regulares y señalar inmediatamente cualquier síntoma bucal. Dentro de lo posible, estos pacientes han de evitar procedimientos odontológicos invasivos durante el tratamiento. Si el paciente presentase osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental podría exacerbar dicho estado. No hay datos que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduzca el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que deben someterse a procedimientos odontológicos. Para elaborar el plan de tratamiento de cada paciente, el médico deberá basarse en una evaluación individual de los riesgos y beneficios.

Otros tipos de osteonecrosis

También se han notificado casos de osteonecrosis en otras zonas (por ejemplo, el fémur, la cadera, la rodilla y el húmero), aunque no se ha establecido una relación causal en la población tratada con Aclasta.

Fracturas atípicas del fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas a la administración de bisfosfonatos, sobre todo en pacientes tratados a largo plazo por la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar a cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Tales fracturas aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes comienzan a sentir dolor en el muslo o la ingle varias semanas o meses antes de que la fractura femoral sea completa.

Dado que esas fracturas son a menudo bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con bisfosfonatos que presenten una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado que estas fracturas pueden mostrar una consolidación defectuosa. Cuando se sospeche la presencia de una fractura atípica del fémur, deberá considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos hasta que se valoren de forma individualizada los beneficios y riesgos. No se ha establecido una relación causal entre el medicamento y estas fracturas, dado que pueden presentarse igualmente en pacientes osteoporóticos que no han recibido bisfosfonatos.

Se debe aconsejar a los pacientes que, durante el tratamiento con bisfosfonatos (incluido Aclasta), comuniquen a su médico cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle. Además, todo paciente con dichos síntomas deberá ser objeto de una evaluación para detectar una posible fractura del fémur.

7 Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

La información sobre reacciones adversas contenida en este apartado procede de distintos estudios del programa clínico (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

Aclasta se investigó en:

- La osteoporosis posmenopáusica, en el ensayo clínico fundamental sobre fracturas, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo y multinacional (HORIZON-PFT), en el que participaron 7736 mujeres, y en su estudio de extensión, en el que participaron 2456 mujeres.
- La enfermedad de Paget, en dos ensayos clínicos de eficacia y seguridad, aleatorizados y con doble enmascaramiento que incluyeron a 357 pacientes.
- La prevención de fracturas clínicas en pacientes con una fractura de cadera reciente causada por un traumatismo de baja intensidad, en un ensayo clínico multinacional, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo (HORIZON-RFT) que valoró criterios clínicos en 2127 pacientes de ambos sexos.
- El tratamiento y la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, en un ensayo clínico multicéntrico, comparativo con tratamiento activo, aleatorizado, con doble enmascaramiento y estratificado que incluyó a 833 pacientes de ambos sexos.
- En varones con osteoporosis u osteoporosis importante secundaria a un hipogonadismo, en un ensayo clínico multicéntrico, comparativo con tratamiento activo, aleatorizado y con doble enmascaramiento que incluyó a 302 varones.
- La prevención de la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas con osteopenia, en un ensayo clínico multicéntrico de 2 años de duración, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo 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 de baja intensidad, y tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y de la enfermedad de Paget (osteítis deformante)

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 de baja intensidad, y el tratamiento y la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y de la enfermedad de Paget (osteítis deformante), no hubo diferencias significativas en la incidencia total de eventos adversos graves en comparación con un placebo o un fármaco de referencia, y la mayoría de los eventos adversos 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 con especial frecuencia a los siguientes síntomas (las frecuencias indicadas proceden del ensayo sobre el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica): fiebre (18,1%), mialgia (9,4%), síntomas seudogripales (7,8%), artralgia (6,8%) y cefalea (6,5%), la mayor parte de los cuales aparecieron durante los 3 primeros días posteriores a la administración de Aclasta. La mayoría de estos síntomas fueron de intensidad entre leve y moderada y se resolvieron en un plazo de 3 días tras su aparición. La incidencia de estos síntomas disminuyó de manera pronunciada al administrar las siguientes dosis anuales de Aclasta.

La incidencia de los síntomas que se observan durante los 3 primeros días después de la infusión de Aclasta puede reducirse aproximadamente un 50% si se administra paracetamol o ibuprofeno según las necesidades poco después de la administración de Aclasta.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

La [Tabla 7-1](#) presenta las reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos, ordenadas por clases de órgano, aparato o sistema según la clasificación del diccionario MedDRA; se trata de reacciones adversas presuntamente relacionadas con Aclasta (según la evaluación de los investigadores), notificadas durante el conjunto de ensayos clínicos que se efectuaron para justificar 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 de baja intensidad, y tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y de la enfermedad de Paget (osteítis deformante). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa según la siguiente clasificación (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), o muy rara ($< 1/10\ 000$), incluidas las notificaciones aisladas.

Tabla 7-1 Reacciones adversas presuntamente relacionadas con Aclasta (según la evaluación de los investigadores) observadas en los ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes:	Influenza, nasofaringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Infrecuentes:	Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Infrecuentes:	Apetito disminuido*
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuentes:	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea, mareo
Infrecuentes:	Letargia*, parestesia, somnolencia, temblor, síncope
Trastornos oculares	
Infrecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular
Raros:	Uveítis*, epiescleritis, iritis
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes:	Vértigo
Trastornos vasculares	
Infrecuentes:	Hipertensión, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes:	Tos, disnea*
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, diarrea
Infrecuentes:	Dispepsia*, dolor en la zona superior del abdomen, dolor abdominal*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estreñimiento, boca seca, esofagitis*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes:	Erupción, hiperhidrosis*, prurito, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Mialgia*, artralgia*, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en una extremidad
Infrecuentes:	Dolor de cuello, rigidez musculoesquelética*, hinchazón articular*, espasmos musculares, dolor torácico musculoesquelético*, dolor musculoesquelético, rigidez articular*, artritis, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	
Infrecuentes:	Creatinina en sangre elevada, polaquiuria, proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Pirexia
Frecuentes:	Enfermedades seudogripales, escalofríos, fatiga*, astenia, dolor*, malestar general
Infrecuentes:	Edema periférico, sed*, reacción de fase aguda*, dolor torácico no cardíaco

**Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos individuales fueron: Muy frecuentes: mialgia, artralgia, fatiga, dolor. Frecuentes: letargo, disnea, dispepsia, esofagitis, dolor abdominal, hiperhidrosis, rigidez musculoesquelética, hinchazón articular, dolor torácico musculoesquelético, rigidez articular, apetito disminuido, sed, reacción de fase aguda. Infrecuentes: uveítis.*

Tabla 7-2 Reacciones adversas adicionales que se notificaron en los estudios individuales, pero con una menor frecuencia en el grupo de Aclasta que en el grupo del placebo

Trastornos cardíacos
 Fibrilación auricular*, palpitaciones

Trastornos oculares

Hiperemia ocular

Trastornos gastrointestinales:

Gastritis, dolor dental

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Reacción en la zona de infusión

Exploraciones complementarias:

Elevación de la proteína C reactiva

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Hipocalcemia

Trastornos del sistema nervioso:

Disgeusia

**Véase más abajo el subapartado «Fibrilación auricular» en el apartado Descripción de reacciones adversas seleccionadas.*

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica

El perfil global de seguridad y tolerabilidad de Aclasta en la prevención de la osteoporosis fue similar 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 entre leve y moderada y se resolvieron en un plazo de 3 días tras su aparición. La incidencia de tales síntomas disminuyó al administrar la siguiente dosis de Aclasta. La [Tabla 7-3](#) resume las reacciones adversas presuntamente asociadas a 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 la [Tabla 7-1](#), o bien que se notificaron con una mayor frecuencia en esta indicación, clasificadas en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), e infrecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$).

Tabla 7-3 Reacciones adversas presuntamente relacionadas con Aclasta (según la evaluación de los investigadores) en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, que no figuran en la [Tabla 7-1](#) o que se notificaron con mayor frecuencia en esta indicación

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuentes:	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Temblor, letargia
Infrecuentes:	Hipoestesia, disgeusia
Trastornos oculares	

Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, iritis
Infrecuentes:	Visión borrosa
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas
Frecuentes:	Dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Sudores nocturnos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia
Frecuentes:	Dolor musculoesquelético, espasmos musculares, dolor torácico musculoesquelético, dolor en la mandíbula, dolor de cuello
Infrecuentes:	Dolor en fosa lumbar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Dolor, escalofríos
Frecuentes:	Edema periférico, reacción relacionada con la infusión, dolor torácico no cardíaco

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Disfunción renal

El tratamiento con bisfosfonatos intravenosos –entre ellos el ácido zoledrónico– se ha asociado a la aparición de disfunción renal, que se manifiesta como un deterioro de la función renal (p. ej., un aumento de la creatininemia) y, en raros casos, como una insuficiencia renal aguda. Se ha observado disfunción renal tras la administración de ácido zoledrónico, sobre todo en pacientes con disfunción renal subyacente o con factores de riesgo adicionales (p. ej., edad avanzada, pacientes oncológicos tratados con quimioterapia, coadministración de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos y deshidratación severa), la mayoría de los cuales recibían 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 fundamental HORIZON-PFT, la variación de la depuración de creatinina (determinada anualmente antes de la administración) y la incidencia de insuficiencia y disfunción renales en los grupos de Aclasta y del placebo fueron similares 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 las pacientes tratadas con Aclasta frente a un 0,8% de las que recibieron el placebo.

En el ensayo de extensión HORIZON-PFT, de 3 años de duración, el 2,9% de las pacientes que siguieron recibiendo Aclasta (es decir, con una exposición total de 6 años a Aclasta) frente al 0,65% de las pacientes que interrumpieron el tratamiento (es decir, con 3 años de exposición a Aclasta en el estudio fundamental seguidos por 3 años de exposición al placebo en el ensayo de extensión) presentaron elevaciones transitorias de la creatininemia. Sin embargo, la variación media de la creatinina sérica entre el inicio y el fin del ensayo fue $<0,5 \mu\text{mol/l}$ en ambos grupos (a saber, $+0,4$ y $-0,26 \mu\text{mol/l}$, respectivamente).

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 variación de la depuración de creatinina (determinada anualmente antes de la administración) y la incidencia de insuficiencia y disfunción renales fueron similares entre los grupos de Aclasta y del placebo o del fármaco de referencia.

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

Hipocalcemia

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

En el ensayo de extensión HORIZON-PFT, el 0,4% de las pacientes que recibieron placebo durante el ensayo fundamental y Aclasta durante el ensayo de extensión presentaron episodios confirmados de hipocalcemia (véase el apartado 12 Estudios clínicos). En los otros grupos de tratamiento no hubo episodios confirmados de hipocalcemia. Todos los casos fueron asintomáticos y no fue necesario tratarlos ni proceder a intervención alguna.

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 durante el tratamiento.

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

En los ensayos sobre la enfermedad de Paget, se observó hipocalcemia sintomática en aproximadamente el 1% de los pacientes, la cual 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 observaron porcentajes equivalentes 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.

En el ensayo sobre la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, se observó una incidencia de reacciones locales del 1,1% en el grupo de Aclasta frente al 2,0% en el grupo del 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 tiene muchos factores de riesgo bien documentados, como diagnóstico de cáncer, tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, fármacos antiangiogénicos, radioterapia y corticosteroides) y comorbilidad (p. ej., anemia, coagulopatías, infección y afección dental preexistente). Aunque no se ha determinado la relación causal, es prudente evitar las intervenciones quirúrgicas odontológicas, ya que podría prolongarse la recuperación (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

En el ensayo fundamental HORIZON-PFT, en el que la población por intención de tratar se componía de 7736 pacientes, se notificó osteonecrosis de la mandíbula en una paciente tratada con Aclasta y en una que recibió el placebo; ambos casos se resolvieron.

En el ensayo de extensión HORIZON-PFT, en el que la población por intención de tratar se componía de 2456 pacientes, se observaron dos casos confirmados de osteonecrosis de la mandíbula, uno en el grupo de pacientes que recibieron Aclasta durante el ensayo fundamental y durante el ensayo de extensión (esto es, con una exposición total de 6 años a Aclasta) y otro en el grupo de pacientes que recibieron placebo en el ensayo fundamental y Aclasta en el ensayo de extensión (esto es, con una exposición de 3 años a Aclasta). Las dos pacientes tenían antecedentes de higiene dental deficiente y ambas se recuperaron por completo.

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.

Fibrilación auricular

En un ensayo de 3 años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (HORIZON-PFT), la incidencia total de eventos adversos de fibrilación auricular fue del 2,5% (96 de 3862) en el grupo de Aclasta frente al 1,9% (75 de 3852) en el grupo del placebo. La incidencia de fibrilación auricular grave fue del 1,3% (51 de 3862) en las pacientes tratadas con Aclasta frente al 0,6% (22 de 3852) en las del grupo que recibió 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 con ácido zoledrónico.

En el ensayo de extensión HORIZON-PFT, la incidencia de eventos adversos de fibrilación auricular fue del 3,4% (21 de 613) en el grupo de pacientes que recibieron Aclasta en el estudio fundamental y en el estudio de extensión (esto es, con una exposición total de 6 años a Aclasta) frente al 2,1% (13 de 616) en pacientes que recibieron Aclasta en el estudio fundamental (esto es, con 3 años de exposición) y placebo en el estudio de extensión. La incidencia de eventos adversos graves de fibrilación auricular fue del 2% (12 de 613) en pacientes tratadas durante 6 años con Aclasta en comparación con el 1,1% (7 de 616) en pacientes que recibieron Aclasta durante 3 años y luego placebo durante 3 años. Estos desequilibrios no fueron estadísticamente significativos.

Reacciones adversas notificadas espontáneamente desde la comercialización del producto

Las siguientes reacciones adversas proceden de notificaciones espontáneas e informes publicados en la literatura médica desde la comercialización del producto. Dado que tales reacciones las comunica de forma espontánea una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia con fiabilidad, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas están enumeradas por clase de órgano, aparato o sistema según el MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 7-4 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de notificaciones espontáneas y de casos publicados

Trastornos oculares Escleritis, paroftalmia
Trastornos del sistema inmunitario Reacciones de hipersensibilidad, entre ellas reacción anafiláctica, choque anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Deshidratación debida a los síntomas posteriores a la administración, tales como fiebre, vómitos y diarrea; hipotensión arterial en pacientes con factores de riesgo subyacentes; hipofosfatemia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Osteonecrosis de la mandíbula (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones)
Trastornos renales y urinarios Insuficiencia renal que requirió diálisis o tuvo un desenlace mortal*, deterioro renal (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones)
<i>*Sobre todo en pacientes con afectación renal preexistente u otros factores de riesgo, tales como la edad avanzada, la coadministración de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos o la deshidratación durante el periodo posterior a la infusión.</i>

8 Interacciones

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con el ácido zoledrónico. El ácido zoledrónico no es objeto de metabolismo sistémico y no afecta al sistema enzimático del citocromo P450 humano *in vitro* (véase el apartado 11 Farmacología clínica, subapartado «Farmacocinética»). El ácido zoledrónico no se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (aproximadamente entre un 23% y un 40%), 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.

Fármacos que puedan afectar a la función renal

Se recomienda precaución al combinar Aclasta con fármacos que puedan tener un efecto importante sobre la función renal (p. ej., aminoglucósidos o diuréticos, que pueden dar lugar a deshidratación).

Fármacos que se eliminan principalmente por vía renal

En los pacientes con disfunción renal, podría aumentar la exposición sistémica a los medicamentos coadministrados que se eliminen principalmente por vía renal.

9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

9.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Aclasta está contraindicado durante el embarazo (véase el apartado 5 Contraindicaciones). Los estudios en ratas han revelado efectos tóxicos en la función reproductora. Se desconoce el riesgo para los seres humanos.

Existe un riesgo teórico de daño fetal (p. ej., anomalías óseas o de otro tipo) si una mujer se queda embarazada mientras recibe tratamiento con bisfosfonatos. Aún no se ha establecido el efecto sobre dicho riesgo de variables tales como el tiempo transcurrido entre el cese del tratamiento con bisfosfonatos y el momento de la concepción, el tipo particular de bisfosfonato utilizado y la vía de administración (véanse los apartados 5 Contraindicaciones y 13 Datos sobre toxicidad preclínica).

Datos

Datos en seres humanos

Se carece de información sobre el uso del ácido zoledrónico en mujeres embarazadas.

Datos en animales

Se realizaron estudios de teratogenia en dos especies, administrándose en ambos casos el ácido zoledrónico por vía subcutánea. En ratas, se observó teratogenia con dosis $\geq 0,2$ mg/kg/día (2,4 veces mayor que la exposición humana anticipada basada en la comparación del AUC), manifestada en forma de malformaciones externas, viscerales y esqueléticas. Se observó distocia con la dosis más baja que se utilizó en las ratas, es decir, con 0,01 mg/kg/día.

En los conejos no se observaron ni efectos teratógenos ni efectos embriofetales, pero en cambio la toxicidad materna fue notable con la dosis de 0,1 mg/kg/día. Los efectos adversos maternos estuvieron asociados a hipocalcemia inducida por el fármaco, y puede que se debiesen a esta.

9.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

Aclasta está contraindicado en las mujeres que amamantan (véase el apartado 5 Contraindicaciones).

9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Se debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas de la necesidad de evitar el embarazo durante el tratamiento con Aclasta.

Infecundidad

Se observó que la fecundidad disminuye en las ratas que reciben dosis subcutáneas de 0,01 mg/kg/día de ácido zoledrónico. Se carece de datos en los seres humanos.

10 Sobredosis

Es escasa la experiencia clínica en materia de sobredosis agudas. Los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser objeto de una estricta vigilancia. Si la sobredosis conduce a hipocalcemia de importancia clínica, esta puede contrarrestarse con un suplemento oral de calcio o con una infusión de gluconato de calcio.

11 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, ATC:

Grupo farmacoterapéutico: Bisfosfonato

Código ATC: M05 BA08

Modo de acción

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

La acción selectiva de los bisfosfonatos en el hueso se explica por 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 las zonas de elevado recambio óseo. La principal diana molecular del ácido zoledrónico en el osteoclasto es la enzima farnesilpirofosfato-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 farnesilpirofosfato-sintasa (geraniltransferasa) y a su elevada afinidad de unión al mineral óseo.

Farmacodinámica

Osteoporosis

El tratamiento con Aclasta redujo rápidamente la elevada velocidad de recambio óseo característica de las mujeres posmenopáusicas; los marcadores de la resorción alcanzaron su nivel más bajo a los 7 días y los marcadores de la formación, a las 12 semanas. A partir de entonces, los marcadores óseos se estabilizaron en niveles correspondientes a valores premenopáusicos. Con la administración anual repetida no se observó una reducción progresiva de los marcadores del recambio óseo.

Los estudios a largo plazo en animales mostraron que el ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea sin afectar a 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 nuevas zonas de remodelación, tanto en el hueso trabecular como en el haversiano. Las muestras óseas de todos los animales que recibieron dosis de ácido zoledrónico comparables a las que se usan en la práctica clínica exhibieron una remodelación ósea continua. Ninguno de los animales tratados presentó defectos de mineralización, acumulaciones aberrantes de osteoide ni hueso reticular.

Farmacocinética

La administración a 64 pacientes oncológicos con metástasis óseas de dosis únicas y múltiples de 2, 4, 8 y 16 mg de ácido zoledrónico por infusión de 5 y 15 minutos permitió obtener los siguientes datos farmacocinéticos, que resultaron ser independientes de la dosis. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con osteoporosis y enfermedad de Paget (osteítis deformante).

Una vez iniciada la infusión del ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas de la sustancia activa aumentan con rapidez y alcanzan su máximo al final de la infusión, tras lo cual tiene lugar un descenso rápido hasta <10% de la concentración máxima al cabo de 4 horas y hasta <1% de la concentración máxima después de 24 horas, con un periodo prolongado ulterior de concentraciones muy bajas que no superan el 0,1% de las concentraciones máximas.

El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina en tres fases: desaparición bifásica rápida de la circulación general, con vidas medias de 0,24 horas ($t_{1/2\alpha}$) y de 1,87 horas ($t_{1/2\beta}$), seguida de una fase de eliminación prolongada con una vida media de eliminación terminal de 146 horas ($t_{1/2\gamma}$). No se observa acumulación de la sustancia activa en el plasma tras la administración de dosis múltiples cada 28 días. Las fases iniciales de eliminación (α y β , con los valores $t_{1/2}$ indicados arriba) corresponden probablemente a la absorción rápida en el hueso y la excreción renal.

El ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta en forma intacta por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el 39% \pm 16% de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que el resto permanece unido principalmente al tejido óseo. Desde el tejido óseo se libera de nuevo con gran lentitud hacia la circulación general y se elimina por vía renal. La depuración total del organismo es de 5,04 \pm 2,5 l/h, independientemente de la dosis y sin relación alguna con el sexo, la edad, la raza ni el peso corporal. La variación interindividual e intraindividual de la depuración plasmática del ácido zoledrónico es del 36% y del 34%, respectivamente. Un aumento del tiempo de infusión de 5 a 15 minutos da lugar a una disminución del 30% de la concentración de ácido zoledrónico al final de la infusión, pero no ejerce efecto alguno en el AUC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo).

Interacciones farmacológicas

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con el ácido zoledrónico. Dado que el ácido zoledrónico no se metaboliza en los seres humanos y que carece totalmente o casi en su totalidad de la capacidad de inhibir el sistema enzimático del citocromo P450

directamente o de forma irreversible y dependiente del metabolismo, es improbable que reduzca la depuración de sustancias que se metabolizan a través de los sistemas enzimáticos del citocromo P450. El ácido zoledrónico no se une a las proteínas plasmáticas de forma considerable (entre un 23% y un 40%) y la unión es independiente de su concentración. Por lo tanto, es improbable que surjan interacciones debidas al desplazamiento de fármacos con una elevada unión a las proteínas plasmáticas.

Poblaciones especiales (véase el apartado 4 Posología y administración)

Disfunción renal

La depuración renal del ácido zoledrónico mostró una correlación positiva con la depuración renal de creatinina y representó el $75\% \pm 33\%$ de esta última; en los 64 pacientes estudiados, la media fue de 84 ± 29 ml/min (mínimo 22 ml/min y máximo 143 ml/min). Los ligeros aumentos del 30% al 40% que se observaron en el $AUC_{(0-24h)}$ en los pacientes con disfunción renal leve a moderada frente a los pacientes con función renal normal, así como la ausencia de acumulación del fármaco tras dosis múltiples independientemente de la función renal, sugieren que no es necesario ajustar la dosis del ácido zoledrónico en caso de disfunción renal leve ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) o moderada ($Cl_{cr} = 30-50$ ml/min). El uso de Aclasta en pacientes con una depuración de creatinina <35 ml/min está contraindicado debido a que existe un mayor riesgo de insuficiencia renal en esta población (véase el apartado 5 Contraindicaciones). No es necesario ajustar la dosis en los pacientes cuya depuración de creatinina sea ≥ 35 ml/min.

12 Estudios clínicos

Resultados de los estudios clínicos en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

Estudio principal

La eficacia y la seguridad de Aclasta se demostraron en el ensayo clínico multinacional HORIZON-PFT, comparativo con placebo, con doble enmascaramiento y aleatorizado, en el que participaron 7736 mujeres de 65 a 89 años que presentaban una puntuación T de densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral igual o menor a $-1,5$ y al menos dos fracturas vertebrales leves o una moderada, o bien una puntuación T de DMO del cuello femoral igual o menor a $-2,5$ con o sin indicios de una o varias fracturas vertebrales. Se les administró Aclasta una vez al año durante tres años consecutivos en dosis únicas de 5 mg en solución de infusión de 100 ml, administradas durante al menos 15 minutos cada una de ellas, para sumar un total de tres dosis.

Las dos variables principales de eficacia eran la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas a los 3 años y la incidencia de fracturas de la cadera durante una duración mediana de 3 años. Se evaluó la incidencia de fracturas de la cadera y de todas las fracturas clínicas en 7736 mujeres. Se evaluó anualmente la incidencia de fracturas vertebrales en 5661 de estas mujeres. Las mujeres evaluadas con respecto a la incidencia de fracturas vertebrales no recibieron tratamiento simultáneo para la osteoporosis, que sí se permitió en el caso de las mujeres participantes en las evaluaciones de las fracturas de la cadera y de todas las fracturas clínicas. El tratamiento simultáneo contra la osteoporosis incluyó la calcitonina, el raloxifeno, el tamoxifeno, la

hormonoterapia reconstitutiva y la tibalona, pero excluyó otros bisfosfonatos. Todas las mujeres recibieron entre 1000 y 1500 mg de calcio elemental más entre 400 y 1200 UI complementarias de vitamina D al día.

Estudio de extensión

Se llevó a cabo un estudio de extensión internacional, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y de tres años de duración en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que habían completado su participación en el estudio principal HORIZON-PFT (2456 mujeres). Se asignó aleatoriamente a las pacientes que recibieron ácido zoledrónico en el estudio principal a recibir ácido zoledrónico (Z6) o placebo (Z3P3) en el estudio de extensión en una proporción 1:1. Las pacientes que recibieron placebo en el estudio fundamental se asignaron al grupo de ácido zoledrónico (P3Z3) en el estudio de extensión para ocultar la asignación del tratamiento en el estudio fundamental mientras este estaba en proceso y con enmascaramiento. El objetivo principal de este estudio de extensión era evaluar la variación porcentual de la densidad mineral ósea (DMO) en el cuello del fémur determinada mediante radioabsorciometría de energía dual (DEXA) entre el tercer y el sexto años en las pacientes del grupo del Z6 en comparación con las del grupo del Z3P3. La incidencia de fracturas vertebrales morfológicas (una de las variables principales de eficacia del estudio principal) se incluyó como una de las variables secundarias de eficacia en el estudio de extensión.

Efecto sobre las fracturas vertebrales en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

Estudio principal

Aclasta disminuyó significativamente la incidencia de una o más fracturas vertebrales nuevas a lo largo de tres años y ya desde la valoración realizada al cabo de un año (véase la [Tabla 12-1](#)).

Tabla 12-1 Resumen de la eficacia en 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)**

** $p < 0,0001$.

Aclasta disminuyó significativamente el riesgo de aparición, o el empeoramiento, de una o más fracturas vertebrales al cabo de 1 año (el 58%), 2 años (el 68%) y 3 años (el 67%) (todos los valores de $p < 0,0001$). Aclasta disminuyó significativamente el riesgo de aparición de al menos una nueva fractura vertebral moderada o severa al cabo de 1 año (el 60%), 2 años (el 71%) y 3 años (el 70%) (todos los valores de $p < 0,0001$).

Las reducciones de fracturas vertebrales a lo largo de tres años fueron constantes y significativamente superiores que con el placebo, y ello con independencia de la edad, la región

geográfica, la raza, el índice de la masa corporal inicial, el número inicial de fracturas vertebrales, la puntuación T de la DMO o el uso previo de bisfosfonatos. De manera específica en los pacientes de más de 75 años, los tratados con Aclasta presentaron un 61% de reducción del riesgo de fracturas vertebrales en comparación con los pacientes que recibieron placebo (valor de $p < 0,0001$).

Estudio de extensión

La administración de tres infusiones anuales adicionales de Aclasta redujo significativamente, en comparación con placebo, el riesgo de fracturas vertebrales morfométricas nuevas y de fracturas vertebrales morfométricas nuevas o que empeoraron (Tabla 12-2).

A lo largo de 3 años, se produjeron nuevas fracturas vertebrales morfométricas en el 3,0% de las pacientes del grupo del Z6 en comparación con el 6,2% de las pacientes del grupo del Z3P3. Esto corresponde a una reducción del riesgo absoluto estadísticamente significativa del 3,2% y una reducción del riesgo relativo del 52% (IC del 95%: 10% a 74%; $p < 0,05$).

Se produjeron fracturas vertebrales morfométricas nuevas o con empeoramiento en el 3,4% de las pacientes del grupo del Z6 frente al 7,0% de las pacientes del grupo del Z3P3. Esto corresponde a una reducción del riesgo absoluto estadísticamente significativa del 3,6% y una reducción del riesgo relativo del 51% (IC del 95%: 13% a 63%; $p < 0,05$).

Tabla 12-2 Comparación entre los tratamientos de la proporción de pacientes con una fractura vertebral morfométrica en el año 6 con respecto al año 3

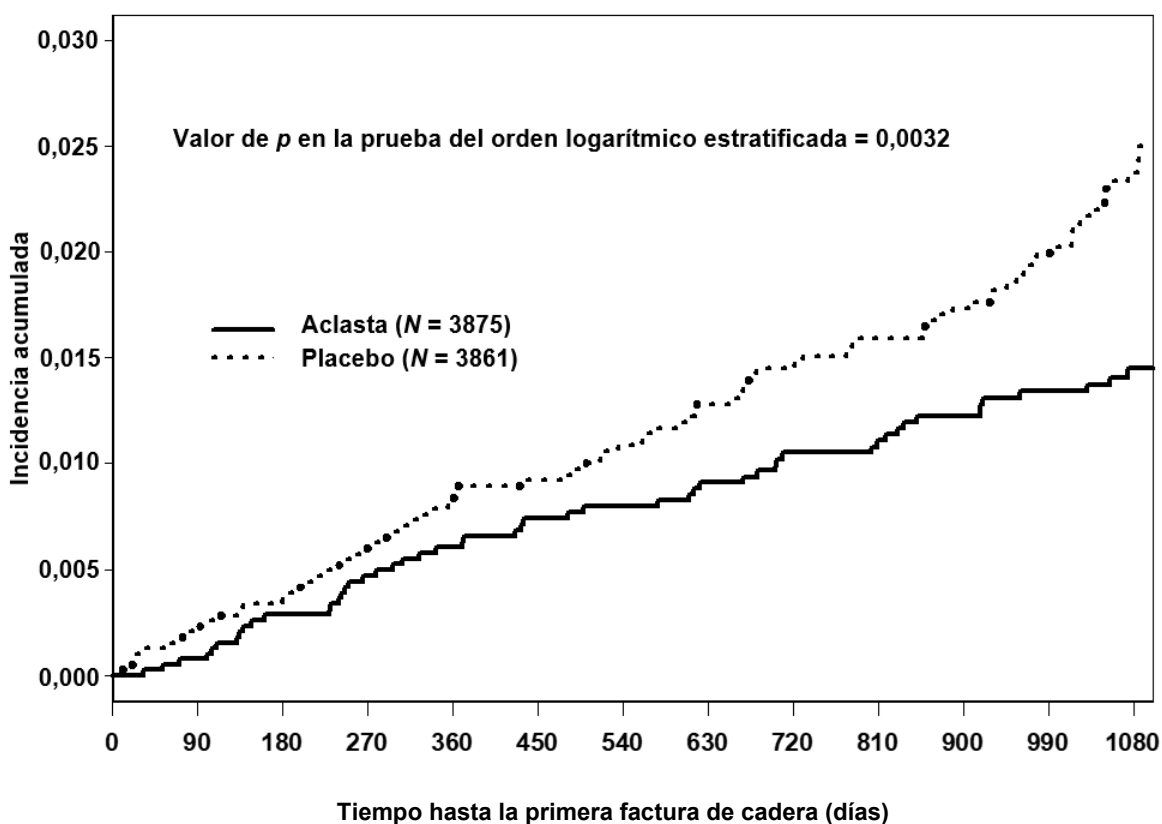
Variable de valoración	Tratamiento	n/N (%)	Riesgo relativo (IC del 95%)	Oportunidad relativa ^{SEP} (IC del 95%)
Fractura vertebral morfométrica nueva	Z6	14/469 (3,0)	0,48 (0,26; 0,90)	0,51 (0,26; 0,95)*
	Z3P3	30/486 (6,2)	---	---
Fractura vertebral morfométrica nueva o con empeoramiento	Z6	16/469 (3,4)	0,49 (0,27; 0,87)	0,52 (0,27; 0,94)*
	Z3P3	34/486 (7,0)	---	---

* $p < 0,05$.

Efecto sobre las fracturas de cadera en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

Aclasta demostró una reducción del 40% en el riesgo de fracturas de la cadera a lo largo de 3 años. El porcentaje de acontecimientos de fracturas de cadera fue del 1,45% en las pacientes tratadas con Aclasta en comparación con el 2,50% en las pacientes tratadas con placebo. El efecto con el tiempo se muestra en la Figura 12-1.

Figura 12-1 Incidencia acumulada de fracturas de cadera durante 3 años



En las mujeres que no recibieron un tratamiento simultáneo contra la osteoporosis, Aclasta demostró una reducción del 40% (valor de $p = 0,0089$) en el riesgo de fracturas de cadera durante este periodo. En las mujeres a las que se les permitió recibir un tratamiento simultáneo contra la osteoporosis, Aclasta demostró una reducción del 42% (valor de $p = 0,1707$) en el riesgo de fracturas de cadera durante este periodo.

Las reducciones de fracturas de cadera a lo largo de tres años fueron mayores que con el placebo, y ello con independencia de la edad, la región geográfica, la raza, el índice de la masa corporal inicial, el número inicial de fracturas vertebrales o la puntuación T de la DMO del cuello del fémur.

Efecto sobre todas las fracturas clínicas en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

Aclasta demostró su superioridad sobre el placebo al reducir la incidencia de todas las fracturas clínicas, vertebrales clínicas y no vertebrales. Se verificaron todas las fracturas clínicas en función de los datos radiológicos y clínicos. La [Tabla 12-3](#) ofrece un resumen de los resultados.

Tabla 12-3 Comparaciones entre tratamientos de la incidencia de las variables fundamentales de fracturas clínicas a lo largo de 3 años

Variable de valoración	Aclasta (N = 3875) Incidencia (%)	Placebo (N = 3861) Incidencia (%)	Reducción absoluta de la incidencia de fracturas (%)	Reducción del riesgo relativo de incidencia de fracturas (%)
Cualquier fractura clínica (1)	8,4	12,9	4,5	33**
Fractura vertebral clínica (2)	0,6	2,6	2,0	75**
Fractura no vertebral (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) Incluidas las fracturas clínicas de las vértebras dorsales y lumbares.

Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

Estudio principal

Aclasta aumentó significativamente la DMO de la columna lumbar, de la cadera y de la parte distal del radio en comparación con el tratamiento con placebo, y ello en todos los tiempos estudiados (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 completa, del 5,0% en el cuello del fémur y del 3,2% en la parte distal del radio a lo largo de 3 años, en comparación con el placebo.

Estudio de extensión

En comparación con el tratamiento con ácido zoledrónico durante 3 años seguido de 3 años con placebo (grupo de tratamiento con Z3P3), el tratamiento con ácido zoledrónico durante 6 años (grupo de tratamiento con Z6) fue superior en cuanto al aumento de la DMO en el cuello femoral en el sexto año en comparación con el tercer año (diferencia del 1,04%, IC: 0,43-1,65%). Se observaron resultados similares en cuanto a la DMO en el total de la cadera y la columna lumbar (véase la [Tabla 12-4](#)).

Tabla 12-4 Comparación entre los tratamientos de la variación porcentual de la densidad mineral ósea en el cuello del fémur, el total de la cadera y la columna lumbar en el sexto año con respecto al tercer año

Localización	Tratamiento	N	MMC	Diferencia de las MMC (IC del 95%)
Cuello femoral	Z6	451	0,24	1,04 (0,43; 1,65)**
	Z3P3	470	-0,80	---
Cadera total	Z6	451	-0,36	1,22 (0,75; 1,70)**
	Z3P3	470	-1,58	---
Columna lumbar	Z6	100	3,20	2,03 (0,76; 3,29)*
	Z3P3	84	1,18	---

*p <0,01; **p <0,001; MMC = media minimocuadrática.

Histología ósea en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

La histomorfometría dinámica ósea en 36 pacientes posmenopáusicas con osteoporosis, tratadas con dosis anuales de Aclasta durante 3 años, mostró un hueso de calidad normal sin indicios de alteración del remodelado óseo ni defectos en la 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 del recambio óseo en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

Estudio principal

Periódicamente durante todo el estudio, se evaluaron la fosfatasa alcalina específica del hueso (FAEH) y las concentraciones séricas del propéptido aminoterminal del colágeno de tipo I (P1NP) y del isómero β del telopéptido carboxiterminal (β -CTx) en subgrupos de 517 a 1246 pacientes. El tratamiento con una dosis de 5 mg anuales de Aclasta reduce los marcadores del recambio óseo hasta el intervalo de valores premenopáusicos. Las dosis repetidas no conducen a reducciones adicionales de los marcadores del recambio óseo.

Estudio de extensión

A intervalos periódicos durante todo el estudio, se evaluaron los tres marcadores óseos en subgrupos de pacientes tratadas con Z6 y Z3P3 de entre 35 y 90 pacientes para el β -CTx, de entre 82 y 115 pacientes para la FAEH, y de entre 806 y 1140 pacientes para el P1NP. Las concentraciones de marcadores óseos se mantuvieron constantes en el grupo del Z6, pero aumentaron ligeramente en el del Z3P3, aunque en ambos grupos de tratamiento se mantuvieron por debajo de los valores previos al tratamiento, que se obtuvieron al inicio, seis años antes.

Efecto sobre la estatura en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

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

Días de discapacidad en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

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

Resultados de los ensayos clínicos en la prevención de fracturas clínicas después de 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 de baja intensidad se demostraron en el ensayo multinacional HORIZON-RFT, comparativo con placebo, aleatorizado y con doble enmascaramiento, en el que participaron 2127 varones y mujeres de 50 a 95 años (media: 74,5 años). Se evaluó la incidencia de fracturas clínicas, incluidas las fracturas vertebrales, no

vertebrales y de cadera, en 2127 varones y mujeres con fractura de cadera por traumatismo leve reciente (producida en un plazo de 90 días), a quienes se mantuvo en observación y tratamiento durante un promedio de dos años. Se permitieron los siguientes tratamientos simultáneos contra la osteoporosis: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, hormonoterapia reconstitutiva, tibolona, DHEA e ipriflavona, así como testosterona, como hormonoterapia reconstitutiva en caso de hipogonadismo masculino, pero no se permitió el uso de otros bisfosfonatos ni de paratirina.

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 suplementos diarios de entre 1000 y 1500 mg de calcio elemental y de entre 800 y 1200 UI de vitamina D. El principal criterio de eficacia fue la incidencia de fracturas clínicas a lo largo del estudio.

Efecto sobre todas fracturas clínicas en la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera

En el ensayo HORIZON-RFT, el tratamiento con Aclasta redujo significativamente (35%) la incidencia total de fracturas clínicas. Hubo asimismo una reducción del 46% del riesgo de fractura vertebral clínica y una reducción del 27% del riesgo de fractura no vertebral con Aclasta. En el grupo de Aclasta, el riesgo de que ocurriese una fractura de cadera subsiguiente fue un 30% menor, aunque esta reducción careció de significación estadística.

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

Tabla 12-5 Comparaciones entre tratamientos de la incidencia de las variables fundamentales de fracturas clínicas

Criterio de valoración	Incidencia con Aclasta (n = 1064) (%)	Incidencia con el placebo (n = 1063) (%)	Reducción absoluta de la incidencia de fracturas (%)	Reducción del riesgo relativo de incidencia de fracturas (%)
Cualquier fractura clínica (1)	8,6	13,9	5,3	35**
Fractura vertebral clínica (2)	1,7	3,8	2,1	46*
Fractura no vertebral (1)	7,6	10,7	3,1	27*
Fractura 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) Incluidas las fracturas clínicas de las vértebras dorsales y lumbares

Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) en la prevención de fracturas clínicas después de una fractura de cadera

En el ensayo HORIZON-RFT, el tratamiento con Aclasta redundó en un aumento significativo de la DMO en el cuello del fémur y la cadera en comparación con el placebo en todos los tiempos estudiados (12, 24 y 36 meses). El tratamiento con Aclasta dio lugar a un aumento del 5,4% en

la cadera completa y del 4,3% en el cuello del fémur a los 24 meses en comparación con el placebo. Los resultados fueron igualmente significativos en lo que concierne a las determinaciones de la DMO en el cuello del fémur.

Resultados de los ensayos clínicos en el tratamiento de la osteoporosis masculina

La eficacia y seguridad de Aclasta en varones con osteoporosis u osteoporosis significativa secundaria a hipogonadismo se ha valorado en un estudio aleatorizado, multicéntrico, con doble enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo, en el que participaron 302 hombres de entre 25 y 86 años de edad (media de edad de 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 sobre la densidad mineral ósea (DMO) en el tratamiento de la osteoporosis masculina

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.

Resultados de los ensayos clínicos en el tratamiento y la 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 ha valorado en un estudio aleatorizado, multicéntrico, con doble enmascaramiento, estratificado y comparativo con tratamiento activo, en el que participaron 833 hombres y mujeres de entre 18 y 85 años de edad (media de edad de 54,4 años) tratados con dosis $\geq 7,5$ mg/día de prednisona (o equivalente) por vía oral. La subpoblación de prevención recibió glucocorticoides durante un periodo ≤ 3 meses antes de la aleatorización, mientras que la subpoblación de tratamiento los recibió durante un periodo > 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, administrado por vía oral. 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 sobre la densidad mineral ósea (DMO) en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides

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

Tabla 12-6 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	Localización	Aclasta <i>n</i> MMC (EE)	Risedronato <i>n</i> MMC (EE)	Diferencia de las MMC (IC del 95%)
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 0,39 (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)**
	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 minimocuadrática.

Histología ósea en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides

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.

Resultados de los estudios clínicos en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica

La eficacia y la seguridad de Aclasta en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica se evaluaron en un ensayo clínico multicéntrico de 2 años, con doble enmascaramiento, aleatorizado y comparativo 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), y 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 sobre la densidad mineral ósea (DMO) en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

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). Asimismo, el tratamiento con Aclasta administrado al 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 anualmente y en dosis única aumentó significativamente la DMO en el total de la cadera en comparación con el placebo en el mes 24 en ambos estratos ($p < 0,0001$ en todos los casos). El tratamiento anual con Aclasta 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 de Aclasta 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 del recambio óseo en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

Los efectos de Aclasta en el marcador β -CTX de la resorción ósea y en los marcadores FAEH 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 del recambio óseo que el placebo, y el tratamiento con dos dosis anuales de Aclasta 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 a reducciones de los marcadores del recambio óseo hasta valores premenopáusicos, pues durante un periodo de 24 meses se observaron reducciones de aproximadamente un 55% y un 44% del β -CTX, respectivamente, cuando habían transcurrido menos de 5 años desde la menopausia, y reducciones de aproximadamente un 59% y un 46% del β -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 meses a reducciones de aproximadamente un 55% y un 40% del PINP cuando habían transcurrido menos de 5 años, o 5 años o más desde la menopausia, respectivamente.

Enfermedad de Paget (osteítis deformante)

La enfermedad de Paget ósea es un trastorno esquelético crónico y focal que se caracteriza por un incremento importante y desordenado del remodelado óseo. La excesiva resorción ósea osteoclástica es seguida por 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 ósea varían desde la ausencia de síntomas a una severa morbilidad debida a dolor y deformidad de los huesos, fracturas patológicas y complicaciones neurológicas y de otro tipo. La fosfatasa alcalina plasmática, que es el índice bioquímico de actividad de la enfermedad que se utiliza con mayor frecuencia, ofrece una medida objetiva de la severidad de esta, así como de la respuesta al tratamiento.

En dos ensayos clínicos bien controlados, comparativos y aleatorizados de 6 meses, realizados con pacientes con enfermedad de Paget, Aclasta demostró una respuesta superior y más rápida en comparación con el risedronato. Además, los marcadores bioquímicos de la formación y resorción óseas demostraron la normalización del recambio óseo en una mayor proporción de pacientes tratados con Aclasta que con el risedronato (véase el apartado Farmacodinámica).

Resultados de los ensayos clínicos sobre el tratamiento de la enfermedad de Paget

Aclasta se estudió en pacientes de ambos sexos de más de 30 años con enfermedad de Paget 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 quedó demostrada en dos ensayos comparativos de 6 meses. Se definió la respuesta terapéutica de dos formas: o bien como la normalización de la fosfatasa alcalina plasmática (FAP), o bien como una reducción al cabo de 6 meses de al menos el 75% del exceso total que esta mostraba al inicio. Se definió el exceso de la FAP como la diferencia entre el valor de 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 aminoterminal del colágeno de tipo I [P1NP]) y de la resorción ósea (concentración sérica del CTx 1 [telopéptido carboxiterminal del colágeno de tipo I con puentes] y concentración urinaria del α -CTx).

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

En los resultados conjuntos, al cabo de 6 meses se observaron con Aclasta y el risedronato disminuciones similares en las puntuaciones de la intensidad del dolor y de la interferencia del dolor con respecto al inicio.

En la [Tabla 12-7](#) se presenta la respuesta terapéutica por subgrupos.

Tabla 12-1 Proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta terapéutica a los 6 meses, establecida por factores de la enfermedad

Subgrupo	Aclasta n/N (proporción)	Risedronato n/N (proporción)	Valor de p de la diferencia entre los tratamientos
Cifra inicial de fosfatasa alcalina plasmática			
<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			

Subgrupo	Aclasta n/N (proporción)	Risedronato ^[1] n/N (proporción)	Valor de p de la diferencia entre los tratamientos
Bisfosfonato oral*	53/55 (0,96)	33/60 (0,55)	<0,0001
Bisfosfonatos por vía intravenosa	22/25 (0,88)	21/26 (0,81)	0,4590
Clodronato	6/6 (1,00)	2/2 (1,00)	NA
Otros	8/8 (1,00)	6/7 (0,86)	0,2733
Ningún tratamiento anterior	80/82 (0,98)	65/76 (0,86)	0,0075

FAP = Fosfatasa alcalina plasmática. LSN = límite superior de la normalidad. Una respuesta terapéutica se define como la normalización de la FAP o una reducción $\geq 75\%$ del exceso de la FAP con respecto al valor inicial. N = número de pacientes con un valor inicial de FAP y al menos un valor posterior; n = número de pacientes que habían conseguido una respuesta terapéutica en el momento de la visita.

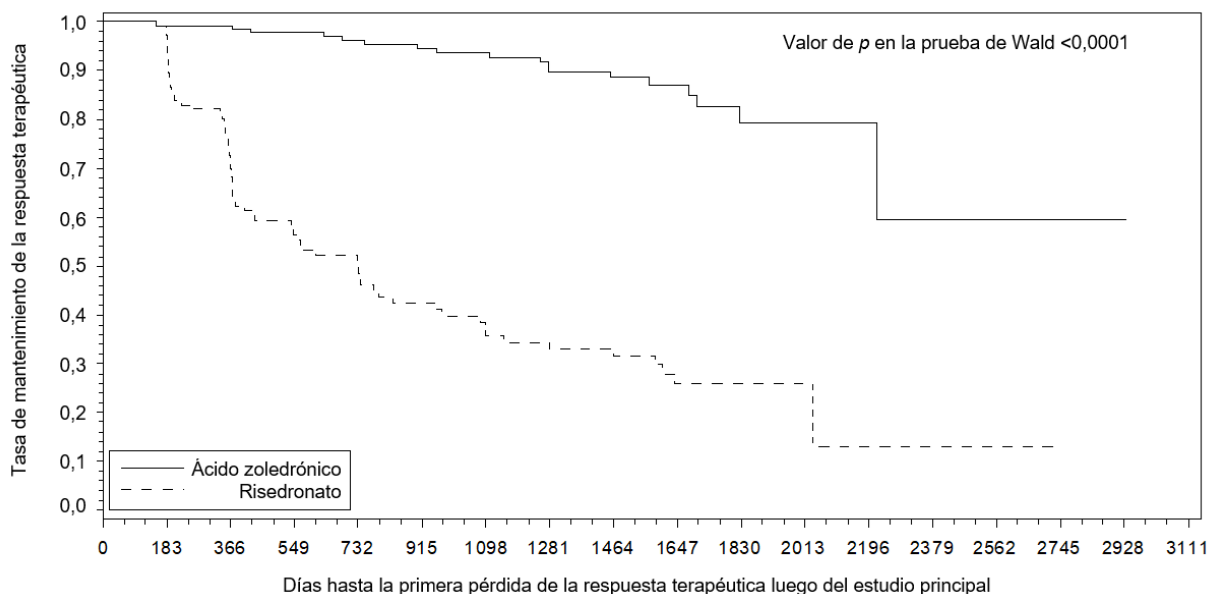
*Incluye tratamiento previo con risedronato.

Se estimó que los pacientes que respondieron al tratamiento al final del estudio básico de 6 meses eran aptos para iniciar un periodo prolongado de seguimiento. De los 153 pacientes tratados Aclasta y 115 con risedronato que se incorporaron al estudio de observación ampliada, tras una duración media del seguimiento de 3,8 años desde el momento de la administración, la proporción de pacientes que finalizaron el periodo de observación ampliada por la necesidad de retratamiento (criterio clínico) fue mayor con el risedronato (48 pacientes, o 41,7%) que con el ácido zoledrónico (11 pacientes, o 7,2%). El tiempo medio de finalización del periodo de observación ampliada por la necesidad de retratamiento para la enfermedad de Paget desde la dosis inicial fue mayor con el ácido zoledrónico (7,7 años) que con el risedronato (5,1 años). En 135 pacientes tratados con Aclasta se mantuvo la respuesta terapéutica, en comparación con 44 tratados con risedronato.

La tasa acumulada de mantenimiento de la respuesta terapéutica en el periodo prolongado de seguimiento se muestra en la [Figura 12-2](#).

Seis pacientes que lograron una respuesta terapéutica seis meses después del tratamiento con Aclasta y experimentaron posteriormente una recaída de la enfermedad durante el periodo de seguimiento ampliado volvieron a ser tratados con Aclasta al cabo de un tiempo medio de 6,5 años entre el tratamiento inicial y el retratamiento. Cinco de los seis pacientes tuvieron una FAP dentro del intervalo normal a los seis meses (LOCF) (83,3%, IC del 95%: 35,9%; 99,6%).

Figura 12-2 Porcentaje acumulado de mantenimiento de la respuesta terapéutica en función del tiempo



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

En 7 pacientes con enfermedad de Paget ósea se llevó a cabo una evaluación anatomopatológica del hueso 6 meses después de tratarlos con 5 mg de ácido zoledrónico. Los resultados de la biopsia ósea pusieron en evidencia un hueso de características normales, sin indicio alguno de remodelado anómalo ni defectos de la mineralización. Dichos resultados concordaron con los indicios de normalización del recambio óseo aportados por los marcadores bioquímicos.

Estudios de seguridad 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; tanto la magnitud como la duración del efecto dependían de la dosis. Las dos dosis más elevadas, 100 y 500 µg/kg, aumentaron de forma significativa la densidad mineral ósea total, el volumen de hueso trabecular, el número y la densidad conectiva de las trabéculas en un grado superior al de las ratas controles pseudooperadas. Las dosis inferiores produjeron un efecto más tenue y menos prolongado. La verificación mecánica al concluir el estudio puso en evidencia un aumento de la solidez ósea, dependiente de la dosis, hasta valores superiores a los observados en las ratas controles pseudooperadas que habían recibido la dosis mayor. El análisis histomorfométrico y la determinación de los valores plasmáticos de osteocalcina confirmaron que la formación de hueso persistía 32 semanas después de la inyección, incluso en la dosis más elevada de 500 µg/kg. En las ratas, esta dosis es aproximadamente 3,4 veces superior a la dosis de 5 mg administrada a un paciente que pese 50 kg. Se obtuvieron resultados similares que evidenciaban una mejora de la

masa y de la solidez óseas, dependientes de la dosis, cuando se administraban 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 ósea del ácido zoledrónico administrado en dosis clínicamente relevantes.

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 macacos de la especie *Macaca mulatta* (tratamiento de 16 meses con 0,5; 2,5 y 12,5 µg/kg), a las que se les administraron inyecciones subcutáneas una vez por semana. El tratamiento con ácido zoledrónico evitó, de forma dependiente 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, y ello tanto en plasma como en orina. Con frecuencia, se consiguió una eficacia plena con la dosis intermedia, mientras que la dosis baja tuvo un efecto nulo o solo ligero. El tratamiento se toleró bien y no se registraron acontecimientos clínicos adversos significativos en ninguna de ambas especies. En ambos experimentos, los análisis histomorfométricos estáticos y dinámicos de los huesos indicaron que el ácido zoledrónico evitaba de forma dependiente 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 de la médula ósea ni indicios de defectos de la mineralización, así como tampoco acumulaciones de osteoide ni hueso trenzado. Salvo por su gran potencia antirresorptiva, el efecto del ácido zoledrónico sobre el hueso fue cualitativamente similar al ya referido en la literatura médica con otros bisfosfonatos. Los resultados obtenidos en un roedor de laboratorio y en una especie no humana de primate demuestran la seguridad ósea del ácido zoledrónico con un régimen terapéutico más frecuente y a una dosis total anual entre 5 y 8 veces superior (sobre la base referencial de los 5 mg de la dosis en seres humanos) a la proyectada dosis única anual en los seres humanos.

13 Datos sobre toxicidad preclínica

Estudios de toxicidad

En los estudios con 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. Asimismo, se toleró bien la administración de 0,001 mg/kg/día por vía subcutánea a ratas y de 0,005 mg/kg por vía intravenosa cada 2 a 3 días a perros durante un máximo de 52 semanas.

En estudios con dosis parenterales de ácido zoledrónico se determinó que el riñón era uno de los órganos afectados por la toxicidad. En los estudios de infusión intravenosa, se apreció tolerabilidad renal en las ratas con dosis de hasta 0,6 mg/kg y en los perros con dosis de hasta 0,5 mg/kg, pero los intervalos de administración eran distintos.

El hallazgo más frecuente en los estudios con dosis múltiples 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, lo cual se explica por la acción antirresorptiva del fármaco.

Toxicidad para la función reproductora

En el apartado 9 Embarazo, lactancia y mujeres y varones con capacidad de procrear y varones con capacidad figura la información sobre toxicidad para la función reproductora.

Mutagenia

En las pruebas de mutagenia que se realizaron tanto *in vitro* como *in vivo* el ácido zoledrónico no fue mutágeno.

Carcinogenia

En estudios de carcinogenia por vía oral en roedores, el ácido zoledrónico no mostró poder cancerígeno alguno.

14 Información farmacéutica

Incompatibilidades

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

Aclasta es compatible con los materiales típicos de guías de infusión como cloruro de polivinilo (PVC), poliuretano (PU) y polietileno (PE).

Instrucciones de uso y manipulación

Aclasta no debe mezclarse ni administrarse por vía intravenosa junto con otros fármacos; ha de administrarse por medio de una guía de infusión independiente con toma de aire y a velocidad constante. Si la solución está refrigerada, debe aclimatarse a temperatura ambiente antes de su administración. Es imprescindible respetar la asepsia durante la preparación de la infusión.

La solución es para uso único. Deseche los restos de solución no utilizados. La solución solo debe usarse si es límpida, no contiene partículas y no ha cambiado de color.

Precauciones especiales de conservación

El frasco nunca abierto no requiere condiciones especiales de conservación.

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.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse de inmediato. Si no se usa de inmediato, el tiempo válido de conservación y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y en condiciones normales no sobrepasarán las 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C.

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

Esta información puede diferir en algunos países.

Precauciones especiales de eliminación

La solución de 5 mg/100 ml para infusión intravenosa de Aclasta se suministra en un frasco de plástico cerrado y transparente de 100 ml de capacidad. El frasco dispone de un septo de goma de bromobutilo revestido de fluoropolímero y de una cápsula de aluminio y polipropileno que dispone de un disco desprendible.

Cada envase contiene un frasco de Aclasta, pero también existen envases múltiples de tres o seis envases de un frasco cada uno.

No todos los tamaños de envase están disponibles en el mercado.

NA (24-May-2022)