

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg/ 5 mL
Forma farmacéutica:	Solución inyectable para infusión IV
Fortaleza:	4,0 mg
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con 5 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	VITROFARMA S.A., Colombia.
Fabricante, país:	VITROFARMA S.A. Planta No. 8, Colombia.
Número de Registro Sanitario:	M-11-102-M05
Fecha de Inscripción:	9 de junio de 2011
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Ácido zoledrónico anhidro (eq. a 4,264 mg de ácido zoledrónico monohidratado)	4,0 mg
Manitol	220,0 mg
Citrato de sodio dihidratado	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir: 36 meses. Producto reconstituido: 24 horas.
Condiciones de almacenamiento:	Producto sin reconstituir: Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz. Producto reconstituido: Almacenar de 2 a 8 °C.

Indicaciones Terapéuticas:

Regulador del metabolismo óseo.

Prevención de complicaciones óseas (fracturas patológicas compresión medular irritación o cirugía del hueso o de la hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso.

Tratamiento de la hipercalcemia de neoplasia maligna (HNM)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a otros bifosfonatos.

Tiroxicosis.

Niños.

Deficiencia renal.

Embarazo.

Lactancia.

Se recomienda la rehidratación del paciente con solución salina normal antes de la terapéutica o durante la misma, no se debe aplicar junto con otros bifosfonatos.

Precauciones:

Diabetes.

Insuficiencia cardiaca.

No debe utilizarse en tratamientos en estado agudo de asma.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El medicamento debe diluirse en una solución para infusión exenta de calcio.

Se recomienda la rehidratación del paciente con solución salina normal antes de la terapéutica o durante la misma, no se debe aplicar junto con otros bifosfonatos.

Efectos indeseables:

Las frecuencias de reacciones adversas observadas con Ácido Zoledrónico 4 mg se basan principalmente en los datos de los tratamientos crónicos.

Las reacciones adversas a Acido Zoledrónico son generalmente leves y transitorias y semejantes a las registradas con otros bisfosfonatos. Cabe esperar que ocurran esas reacciones en aproximadamente un tercio de los pacientes que reciben o bien Acido Zoledrónico o bien pamidronato 90 mg.

La administración intravenosa se ha asociado comúnmente a un síndrome pseudogripal en cerca del 9% de los pacientes con manifestaciones de dolor óseo fiebre fatiga y escalofríos. En algunas ocasiones se han registrado casos de artralgia y mialgia en alrededor del 3% de pacientes.

La reducción de la excreción renal de calcio suele acompañarse de un descenso de la concentración del fosfato sérico en alrededor del 20% de pacientes que es asintomático y no requiere tratamiento. El calcio sérico puede descender a concentraciones hipocalcémicas asintomáticas en cerca del 3% de los pacientes.

Se han registrado reacciones gastrointestinales como náuseas (5.8%) y vómitos (2.6%) tras la infusión intravenosa de Ácido Zoledrónico. En ocasiones también se han observado reacciones locales en el sitio de infusión como enrojecimiento o hinchazón o dolor en menos del 1% de los pacientes. Se registraron casos de anorexia en el 1.5% de los pacientes tratados con 4 mg de Ácido Zoledrónico.

Posología y modo de administración:

Dosificación

Prevención de complicaciones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso.

Adultos y ancianos:

La dosis recomendada en prevención de las complicaciones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso es de 4 mg de Ácido Zoledrónico en solución reconstituida y posteriormente diluida (diluida con 100 ml de solución de glucosa al 5% p/v o de cloruro de sodio al 0.9% p/v) administrada como infusión I.V. de 15 minutos cada 3 ó 4 semanas. Los pacientes también deben recibir diariamente un suplemento oral de 500 mg de calcio y de 400 U.I. de vitamina D.

Tratamiento de la HNM:

Adultos y ancianos:

La dosis recomendada en la hipercalcemia (calcio sérico corregido según la albúmina ³ 12.0 mg/dl o 3.0 mmol/l) es de 4 mg de Ácido Zoledrónico en solución reconstituida y posteriormente diluida (diluida con 100 ml de solución de glucosa al 5% p/v o de cloruro de sodio al 0.9% p/v) administrada como infusión I.V. única de 15 minutos. Se ha de mantener al paciente bien hidratado antes y después de la administración de Ácido Zoledrónico.

Repetición del tratamiento de la HNM: Los pacientes que manifiesten una respuesta completa (normalización del calcio sérico $\leq$ 2.7 mmol/l) y luego una recidiva o que no respondan al tratamiento inicial pueden recibir nuevamente una única infusión intravenosa de 8 mg de Ácido Zoledrónico de 15 minutos de duración. No obstante debe transcurrir por lo menos una semana antes de repetir el tratamiento para dar cabida a que se produzca una respuesta completa a la dosis inicial. En los estudios clínicos 69 de estos pacientes recibieron tratamiento con 8 mg de Ácido Zoledrónico.

La solución para esta infusión se prepara reconstituyendo los contenidos de dos viales (frascos ampolla) de Ácido Zoledrónico 4 mg que se combinan y diluyen luego con 100 ml de una solución de glucosa al 5% p/v o de cloruro de sodio al 0.9% p/v.

El porcentaje de respuestas observadas en estos pacientes nuevamente tratados fue del 52%.

La mediana de tiempo transcurrido hasta la recidiva es de 30 días con una dosis de 4 mg y de 40 días con una dosis de 8 mg de Ácido Zoledrónico.

Insuficiencia renal HCM: En esta población no es necesario ajustar la dosis de los pacientes afectados de HNM con insuficiencia renal leve o moderada (creatinina sérica < 400 mmol/l o < 4.5 mg/dl o una depuración [clearance] de la creatinina de ³ 30 ml/min calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault). Se ha de vigilar atentamente la función renal en todos los pacientes que reciben Ácido Zoledrónico y se debe evaluar el posible deterioro de esta función antes del tratamiento con Ácido Zoledrónico.

Prevención de complicaciones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso: En los pacientes afectados de insuficiencia renal leve o moderada (definida para esta población como una cifra de creatinina sérica < 265 mmol/l o < 3.0 mg/dl en los ensayos clínicos) no es necesario ajustar la dosis antes del inicio del tratamiento. Puesto que la experiencia clínica en pacientes con metástasis óseas e insuficiencia renal grave es limitada (definida como una cifra de creatinina sérica igual a 265 mmol/l o igual a 3.0 mg/dl en los ensayos clínicos) no se pueden hacer recomendaciones posológicas en esta población de pacientes.

Como sucede con otros bisfosfonatos se aconseja controlar la función renal por ejemplo mediante la determinación de la creatinina sérica antes de cada dosis de Ácido Zoledrónico. En todos los pacientes se ha de suspender la dosis si la función renal se ha deteriorado. En los ensayos clínicos el deterioro de la función renal se definió de la siguiente manera:

Para los pacientes con cifras iniciales normales de creatinina incremento del 0.5 mg/dl.

Para los pacientes con cifras iniciales anómalas de creatinina incremento del 1.0 mg/dl.

En los estudios clínicos el tratamiento con Ácido Zoledrónico sólo se reanudó cuando la concentración de creatinina volvió a estar dentro del 10% del valor inicial.

Vía de administración: IV.

Modo de Preparación:

Para la administración en infusión intravenosa se debe diluir con 100 mL de solución de Dextrosa al 5% p/v o de Cloruro de Sodio al 0,9% p/v. La solución una vez diluida es estable durante 24 horas entre 2° y 8°C

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

En los estudios clínicos ácido zoledrónico se ha administrado al mismo tiempo que los agentes antineoplásicos diuréticos antibióticos y analgésicos corrientes sin que se observaran interacciones aparentes desde el punto de vista clínico.

El ácido zoledrónico no se une de forma considerable a las proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas del citocromo P-450 de los seres humanos *in vitro* aunque no se han efectuado estudios de interacción clínica propiamente dichos.

Se aconseja proceder con cautela cuando se administren bisfosfonatos como ácido zoledrónico junto con aminoglucósidos dado que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo lo cual reduce la concentración sérica de calcio más tiempo de lo necesario. Se debe tener precaución cuando se utilice ácido zoledrónico con algún fármaco potencialmente nefrotóxico. También hay que estar atentos a la posible manifestación de hipomagnesemia durante el tratamiento.

En los pacientes con mieloma múltiple el riesgo de disfunción renal puede aumentar cuando se utilizan bisfosfonatos intravenosos como ácido zoledrónico con la talidomida a la par.

Incompatibilidades:

El medicamento debe diluirse en una solución para infusión exenta de calcio.

Uso en embarazo y lactancia:

En los estudios de reproducción animal el ácido zoledrónico se administró por vía subcutánea a ratas y conejos. Se observó que era teratógeno en dosis ³ 0.2 mg/kg de peso corporal en ratas. En los conejos no se observó teratogenicidad fetotoxicidad ni toxicidad materna. Ácido zoledrónico no debe utilizarse durante el embarazo. No se sabe si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. Las madres lactantes no deben utilizar ácido zoledrónico.

Efectos sobre la conducción de vehículos/ maquinarias:

No procede

Sobredosis:

No se tienen antecedentes de intoxicación aguda con ácido zoledrónico. Se ha de vigilar cuidadosamente a los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas. La hipocalcemia clínicamente significativa puede revertir con una infusión de gluconato de calcio.

Propiedades Farmacodinámicas:

En estudios *in vitro*

Los huesos de ratón calvario, estimulado con una variedad de agentes de origen natural, han sido empleados para demostrar la eficacia de ácido zoledrónico en la inhibición de la liberación de calcio; el efecto fue de 100 veces la de pamidronato. La potencia de la inhibición de la liberación de calcio y de la incorporación calcio en el hueso ratón calvario fue comparado con los compuestos de referencia. El ácido zoledrónico tiene el índice más alto de IC50 (la liberación de calcio) / IC50 (incorporación de calcio), que indica un potencial para la inhibición de la resorción ósea sin afectar la mineralización ósea.

El ácido zoledrónico fue tóxico *in vitro* (Fragmentación inducida del ADN y apoptosis) en las líneas celulares del mieloma humano, línea de células epiteliales de carcinoma humanas y líneas celulares de cáncer humano de mama y estas exhiben efectos antiangiogénicos *in vitro* y *in-vivo*..

Estudios *in vivo*

Dos modelos se han utilizado, inhibición de la hipercalcemia en ratas thyroparathyroidectomized (TPTX) e inhibición de la pérdida ósea en ratas ovariectomizadas (OVX).

1,25 (OH)₂ vitaminD₃ induce la hipercalcemia en ratas TPTX. Dosis-dependiente de ácido zoledrónico inhibió la hipercalcemia aguda, al lograr la normalización de calcio sérico en todos los animales estudiados en una dosis de 1,5 µg / kg / día sc durante 4 días. En este sistema el ácido zoledrónico fue alrededor de 850 veces más activo que pamidronato.

Los efectos del ácido zoledrónico en ratas OVX se investigaron tanto a corto plazo (3 semanas) y largo plazo estudios (12 meses). El OVX pérdida ósea inducida podría ser prevenido por completo por el ácido zoledrónico dado tanto a diario o de forma intermitente. Resultados similares fueron reportados en monos rhesus OVX (16 meses de estudio).

Además, el ácido zoledrónico inhibe la osteopenia sistémica en ratas y conejos de experimentación con artritis inflamatoria. En general, el ácido zoledrónico aumento la esponjosa primaria en las metáfisis de los huesos largos de animales en crecimiento en casi todas las dosis (por ejemplo, de hasta 0,01 mg de ácido zoledrónico / kg / día dado a ratas durante 12 meses) y un aumento significativo en la densidad y la mejora de la mecánica las propiedades del hueso trabecular, después del tratamiento IV de los perros por 6 meses, en particularmente a 0,03 mg / kg.

Interacciones medicamentosas farmacodinámicas

No se ha realizado ningunos estudios farmacodinámicos de las interacciones medicamentosas.

General y el programa de seguridad farmacológica

El ácido zoledrónico no tiene efectos sobre el SNC, en ratones con dosis de hasta 10-mg/kg IV en aurículas aisladas y el íleon, de cobayos sólo se observaron efectos menores en la mayor concentración probada (246 µM). No efectos cardiovasculares se observaron en gatos anestesiados a dosis de hasta 3-mg/kg IV (30 mg / kg se letal). En ratas conscientes el ácido zoledrónico (1 mg / kg) no tuvo efecto significativo sobre el volumen urinario o la secreción de electrolitos. Dosis intravenosas más altas (1.5-50 mg / kg), dependiendo de la dosis aumentó la concentración de urea en el suero de las ratas.

Propiedades Farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina mediante un proceso trifásico: desaparición bifásica rápida de la circulación general con semividas de 0.24 (t_{1/2a}) y de 1.87 (t_{1/2b}) horas seguido por una fase de eliminación larga con una semivida de eliminación terminal de 146 horas (t_{1/2g}). No se observa acumulación de fármaco en el plasma tras la administración de dosis múltiples del mismo cada 28 días. El ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. En las primeras 24 horas el 39 ± 16% de la dosis administrada se recupera en la orina mientras el resto queda unido principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente de nuevo a la circulación general y se elimina por vía renal. La depuración (*clearance*) corporal total es de 5.04 ± 2.5 l/h independientemente de la dosis del sexo de la edad de la raza y del peso corporal. Un aumento del tiempo de infusión de 5 a 15 minutos causa una disminución del 30% en la concentración de ácido zoledrónico al final de la infusión pero no ejerce efecto alguno en el AUC (área bajo la curva de concentraciones en función del tiempo).

No se tienen datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia o insuficiencia hepática. El ácido zoledrónico no inhibe las enzimas del citocromo P-450 del hombre *in vitro* no presenta biotransformación y en los estudios con animales menos del 3% de la dosis administrada se recupera en las heces lo cual indica que el hígado no desempeña ninguna función importante en la farmacocinética del ácido zoledrónico.

La depuración (*clearance*) renal del ácido zoledrónico se correlaciona de forma significativamente positiva con la depuración de la creatinina siendo la depuración renal el 75 ± 33% de la depuración de la creatinina cuya media fue de 84 ± 29 ml/min (de 22 a 143 ml/min) en los 64 pacientes oncológicos estudiados. El análisis poblacional demostró que

para un paciente cuya depuración de creatinina fuera de 20 ml/min (insuficiencia renal grave) ó de 50 ml/min (insuficiencia moderada) la depuración predicha correspondiente del ácido zoledrónico sería del 37 ó 72% respectivamente de la de un paciente con una depuración de creatinina de 84 ml/min.

Sólo se dispone de escasos datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min). El ácido zoledrónico carece de afinidad por los componentes celulares de la sangre y la unión a proteínas plasmáticas es reducida (cerca del 56%) e independiente de la concentración de ácido zoledrónico.

Propiedades Toxicológicas:

Toxicidad dosis simples:

En estudios parenterales agudos en ratones, ratas y perros, el compuesto producido marcó toxicidad alrededor de las dosis de 6 mg/kg y superiores. En ratas una sola dosis de i.v. de 1,6 mg/kg fue bien tolerada sin mortalidad, en clínica muestra irritación local en el sitio de la inyección. A dosis más altas la muerte más probable ocurrida debido al fallo cardíaco (secuestro del calcio por el ácido zoledrónico) o en caso de la mortalidad retrasada, muertes debido a los efectos renales.

Toxicidad dosis repetidas

Los estudios de toxicidad de dosis repetidas fueron realizados con duración del tratamiento de 10 días a 52 semanas en ratones, ratas y perros. La administración parenteral es la más relevante para la indicación terapéutica, pero los datos tras la administración oral y subcutánea también han sido presentados. El hallazgo más frecuente consistió en el aumentar la esponjosa primaria en la metáfisis de los huesos largos de animales en crecimiento en casi todas las dosis. Este efecto coincide con la actividad antiresorptiva farmacodinámica del compuesto

El ácido de Zoledronic indujo necrosis tubular renal con valores elevados de nitrofenol ureico y de la creatinina en ratas y perros. El NOAEL (nivel sin efecto observable) (mg / kg) para este efecto fue de 1,6 mg / kg (rata, dosis única IV), 0,6 mg / kg cada tercer día de 6 dosis (ratas), 2 mg / kg (dosis perro individual), 1 mg / kg / día durante 10 días (perro), 0,2 mg / kg / día durante 1 mes (perro), 0,01 mg / kg / día durante 3 meses (perro) y 0,005 mg / kg días alternos durante 16 semanas, cada tercer día hasta la semana 52 (perro).

Como puede ser visto de estos resultados, el ácido zoledrónico puede causar toxicidad renal. Los datos animales sugieren que los márgenes de seguridad renales se estrechen con la exposición a largo plazo y el compuesto se debe dar solamente a los seres humanos como dosis única.

Las altas dosis pueden causar lesión hepática con la elevación de ALAT (alaninoaminotransferasa) y del ASAT (aspartatoaminotransferasa), y degeneración, inflamación y necrosis de las células de hígado en casos individuales, inflamación, hemorragia y erosiones del aparato gastrointestinal, reacciones cutáneas locales severas en los sitios de la inyección.

Los efectos renales y hepáticos se han observado con otros bifosfonatos en estudios preclínicos.

Como esperado los cambios más comunes en la química clínica consisten en el hipocalcemia, otros los desequilibrios electrolíticos, la disminución de los niveles de fosfatasa alcalina ósea.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 30 de enero de 2015.