

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable para infusión IV
Fortaleza:	4 mg
Presentación:	Estuche por un vial de vidrio incoloro y una ampolleta de vidrio incoloro con 5 mL de disolvente.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay.
Fabricante, país:	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay.
Número de Registro Sanitario:	M-09-091-M05
Fecha de Inscripción:	28 de abril de 2009
Composición:	
Cada vial contiene:	
Ácido zoledrónico (Eq. a 4,264 mg de ácido zoledrónico monohidratado)	4,0 mg
Cada ampolleta de disolvente contiene:	
Agua para inyección	5,0 mL
Manitol	
Citrato de sodio	
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir: 24 meses Producto reconstituido: 24 horas
Condiciones de almacenamiento:	Producto sin reconstituir: Almacenar por debajo de 30 °C. Producto reconstituido: Almacenar de 2 a 8 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Regulador del metabolismo óseo. Tratamiento de metástasis óseas osteolíticas, osteoblásticas y mixtas de tumores sólidos y de lesiones osteolíticas del mieloma múltiple, junto con una terapia antineoplásica convencional. Tratamiento de la hipercalcemia de neoplasia maligna (HNM).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los bisfosfonatos o a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, insuficiencia hepática o renal grave.

Precauciones:

Se deben examinar a los pacientes antes de administrar para asegurarse que estén adecuadamente hidratados. Tras iniciar el tratamiento con Ácido Zoledrónico deben

monitorearse cuidadosamente los parámetros metabólicos habituales de la hipercalcemia, a saber, las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio, y la creatinina sérica. Los bisfosfonatos se han asociado con notificaciones de disfunción renal.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Si ocurre hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia, podría ser necesario un tratamiento suplementario breve. Entre los factores que pueden fomentar el deterioro potencial de la función renal figuran la insuficiencia renal preexistente y la administración crónica de Ácido Zoledrónico en dosis de 8 mg o en tiempos de infusión más breves que los usualmente recomendados.

En algunos pacientes se producen, asimismo, aumentos de creatinina sérica durante la administración crónica de Ácido Zoledrónico en las dosis recomendadas, aunque con menor frecuencia.

Efectos indeseables:

La administración intravenosa se ha asociado más frecuentemente con un síndrome seudogripal en aproximadamente 9% de pacientes, que incluye dolor óseo, fiebre, fatiga y escalofríos. En ciertas ocasiones se han registrado casos de artralgia y mialgia en aproximadamente 3% de pacientes.

La reducción de la excreción renal de calcio se acompaña con frecuencia de un descenso de las concentraciones séricas de fosfato en alrededor del 20% de pacientes, el cual es asintomático y no requiere tratamiento.

El calcio sérico puede descender hasta concentraciones hipocalcémicas asintomáticas en cerca del 3% de pacientes. Se han descrito reacciones gastrointestinales como náuseas (5.8%) y vómitos (2.6%) después de la infusión intravenosa de Ácido Zoledrónico. En ciertas ocasiones también se observaron reacciones locales en el sitio de infusión, como enrojecimiento, hinchazón o dolor, en menos del 1% de pacientes.

Se ha comunicado anorexia en 1.5% de pacientes tratados con Ácido Zoledrónico (4 mg).

Se han observado unos pocos casos de exantema o prurito. Al igual que en otros bisfosfonatos, se han comunicado casos de conjuntivitis en aproximadamente 1%.

Ha habido algunos casos de insuficiencia renal (1.2%); en esta población de pacientes enfermos, no obstante, pueden haber contribuido otros factores de riesgo.

Posología y método de administración:

Tratamiento de metástasis óseas y tratamiento de lesiones osteolíticas junto con una terapia antineoplásica convencional.

Adultos y personas de edad avanzada: La dosis recomendada en el tratamiento de las metástasis óseas y de las lesiones osteolíticas es de 4 mg de Ácido Zoledrónico en solución reconstituida y posteriormente diluida (con 100 mL de una solución de cloruro de sodio al 0.9% o de una solución de glucosa al 5%), administrada en infusión intravenosa de 15 minutos cada 3-4 semanas.

Tratamiento de la HNM.

Adultos y personas de edad avanzada: La dosis recomendada en la hipercalcemia (concentración de calcio sérico corregida respecto a la albúmina mayor o igual a 12 mg/dL o 3 mmol/L) es de 4 mg de Ácido Zoledrónico en solución reconstituida y posteriormente diluida (con 100 mL de una solución de cloruro de sodio al 0.9% o de una solución de glucosa al 5%), administrada en infusión intravenosa única durante 15 minutos. Deben mantenerse los pacientes adecuadamente hidratados antes y después de la administración de Ácido Zoledrónico.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El Ácido Zoledrónico no debe ser mezclado con soluciones de infusión conteniendo Calcio, como solución de Ringer lactato.

Debe ser administrado como una única solución intravenosa con un dispositivo de administración intravenoso separado de todas las demás drogas.

Uso en Embarazo y lactancia:

Contraindicado en embarazo y lactancia

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Debido a la frecuente aparición de los efectos indeseables, no es aconsejable conducir ni hacer funcionar maquinaria.

Sobredosis:

No existen antecedentes de intoxicación aguda con Ácido Zoledrónico. Los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser supervisados cuidadosamente. En caso de hipocalcemia clínicamente importante puede lograrse la reversión con una infusión de gluconato de calcio.

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

In vivo: Inhibición de la resorción ósea por osteoclastos, lo cual altera el microentorno medular haciéndolo menos propicio para el crecimiento de células tumorales, actividad antiangiogénica y actividad analgésica.

In vitro: Inhibición de la proliferación de osteoblastos, actividad citostática directa y proapoptósica en células tumorales, efecto citostático sinérgico con otros fármacos antineoplásicos, actividad antiadhesiva/antiinvasiva.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación): Tras iniciar la infusión de ácido Zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del fármaco aumentan rápidamente, alcanzando su valor máximo al final del periodo de infusión, seguido por un rápido descenso a < 10% del valor máximo después de 4 horas y de < 1% del valor máximo después de 24 horas, con un subsiguiente periodo prolongado de concentraciones muy bajas que no superan 0.1% del valor máximo antes de la segunda infusión del fármaco al vigésimo octavo día.

El ácido Zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina mediante un proceso trifásico: desaparición bifásica rápida de la circulación sistémica, con semividas de $t_{1/2} \alpha = 0.24$ y $t_{1/2} \beta = 1.87$ horas, seguida por una larga fase de eliminación con una semivida de eliminación terminal de $t_{1/2} \gamma = 146$ horas. No hubo acumulación del fármaco en el plasma después de administrar dosis repetidas del fármaco cada 28 días. El ácido Zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal.

Durante las primeras 24 horas, $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que el resto queda principalmente unido al tejido óseo.

Del tejido óseo se libera muy lentamente volviendo a la circulación general y luego se elimina por vía renal. La depuración corporal total es igual a 5.04 ± 2.5 L/h, independiente de la dosis, y no se ve afectada por el sexo, edad, raza ni peso corporal.

Un aumento del tiempo de infusión de 5 a 15 minutos causó una disminución de la concentración del ácido Zoledrónico del 30% al final de la infusión, pero no afectó al área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC). No se dispone de datos farmacocinéticos del ácido Zoledrónico en pacientes con hipercalcemia ni en pacientes con insuficiencia hepática.

El ácido Zoledrónico no inhibe las enzimas del citocromo P450 humano in vitro, no sufre biotransformación, y en estudios con animales, menos del 3% de la dosis administrada pudo

recuperarse en las heces, lo cual indica que la función hepática no desempeña un papel importante en la farmacocinética del ácido Zoledrónico.

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

Para la eliminación y la información sobre seguridad, hay que seguir las directrices sobre la manipulación segura de los fármacos antineoplásicos. Evitar el contacto innecesario con el líquido. En caso de contacto de la solución con la piel, las mucosas o los ojos, lavar inmediatamente a fondo con agua. Para limpiar la piel se puede usar jabón.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de mayo e 2015.