



## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	<b>Zodronic®</b> (Ácido zoledrónico)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución inyectable para infusión IV.
<b>Fortaleza:</b>	4,00 mg/5mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco-ampolla de vidrio incoloro con 5 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	Laboratorios Celsius S.A., Uruguay.
<b>Fabricante, país:</b>	Laboratorios Celsius S.A., Uruguay.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-09-055-M05
<b>Fecha de Inscripción:</b>	31 de marzo de 2009.
<b>Composición:</b>	
Cada frasco-ampolla(5 mL) contiene:	
Ácido zoledrónico (eq. a 4,26 mg de ácido zoledrónico monohidratado)	4,00 mg
Manitol	
Citrato de sodio dihidratado	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 25 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

ZODRONIC Inyectable está indicado para:

Tratamiento de la prevención del daño óseo (dolor y fracturas patológicas) en pacientes con neoplasias que involucran el hueso (NIH), tales como mieloma múltiple o metástasis óseas de tumores sólidos.

Tratamiento de la hipercalcemia causada por neoplasias (HCN).

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ácido Zoledrónico, o a otros bisfosfonatos o a cualquiera de los componentes de la formulación.

El producto está contraindicado en el embarazo (FDA categoría D) y en la lactancia.

No existen datos suficientes sobre la utilización de ácido Zoledrónico en mujeres embarazadas. Estudios de reproducción en animales con ácido Zoledrónico han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos. El ácido Zoledrónico no debe utilizarse durante el embarazo.

Se desconoce si el producto se excreta en la leche materna, por lo tanto no debe ser utilizado en mujeres en periodo de lactancia.

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Asegurar la correcta hidratación del paciente antes y después de la administración de Ácido zoledrónico. Simultáneamente evitar la sobrehidratación en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Los parámetros metabólicos habituales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio, deben ser cuidadosamente vigilados después de iniciar la terapia con ácido Zoledrónico.

Puede ser necesario un tratamiento adicional a corto plazo si se produce hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia.

Los pacientes con hipercalcemia no tratada, presentan generalmente algún grado de alteración de la función renal, por lo tanto, deberá considerarse la monitorización cuidadosa de la función renal.

Deberá evaluarse apropiadamente a los pacientes con HCN y evidencia de deterioro de la función renal, teniendo en consideración si el beneficio potencial del tratamiento con ácido Zoledrónico supera el posible riesgo.

Tener en cuenta que el efecto preventivo del daño óseo en los pacientes con NIH (neoplasias que involucran el hueso) no se hace presente sino hasta 2-3 meses después de iniciado el tratamiento con ácido zoledrónico.

Al igual que como sucede con otros bisfosfonatos, el ácido Zoledrónico se ha asociado con deterioro de la función renal.

Los factores que pueden aumentar ese riesgo incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de ácido Zoledrónico u otros bisfosfonatos y también el uso de otros fármacos nefrotóxicos. Aunque el riesgo de deterioro de la función renal se reduce cuando se administra una única dosis de 4 mg de ácido Zoledrónico en no menos 15 minutos, el mismo igualmente persiste.

Al inicio del tratamiento de pacientes con metástasis óseas con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis más bajas de ácido Zoledrónico.

En pacientes que muestren evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, deberá interrumpirse la administración de ácido Zoledrónico. Solamente deberá reanudarse el mismo cuando la creatinina sérica vuelva a hallarse dentro de un 10% del valor basal.

En vista del impacto potencial de los bisfosfonatos incluyendo ácido Zoledrónico sobre la función renal, en ausencia de datos clínicos de seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave no se recomienda el uso de ácido Zoledrónico en dichos pacientes.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ácido Zoledrónico en pacientes pediátricos.

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula predominantemente en pacientes con neoplasia que reciben quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos descritos se han asociado con procesos dentales, tales como una extracción dental. Muchos mostraron signos de infección local incluyendo osteomielitis.

En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitante (p. ej. cáncer, quimioterapia, corticosteroides, una higiene oral pobre), deberá considerarse un examen dental con una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos.

Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia

**Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas con ácido Zoledrónico son similares a las observadas con otros bisfosfonatos y puede esperarse que tengan lugar en aproximadamente un tercio de los pacientes.

Las siguientes reacciones adversas del fármaco (tabla 1) se han recopilado de los ensayos clínicos principalmente tras el tratamiento crónico con ácido Zoledrónico:

Tabla I

Clearance de Creatinina	Dosis recomendada de ácido	volumen a extraer del vial para dilución en 100 mL de suero
40-50	3,3	4,1 mL
30-40		3,8mL

Las reacciones adversas están agrupadas por frecuencias, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ), muy raras ( $<1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Frecuentes: Anemia
- Poco frecuentes: Trombocitopenia, leucopenia
- Raras: Pancitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

- Poco frecuentes: Reacción de hipersensibilidad
- Raras: Edema angioneurótico

Trastornos psiquiátricos

- Poco frecuentes: Ansiedad, alteraciones de sueño
- Raras: Confusión

Trastornos del sistema nervioso

- Frecuentes: Cefalea
- Poco frecuentes: Mareo, parestesia, alteración del gusto, hipoestesia, hiperestesia, temblores, somnolencia
- Muy raras: Convulsiones, adormecimiento, tetania (secundarias a hipocalcemia)

Trastornos oculares

- Frecuentes: Conjuntivitis
- Poco frecuentes: Visión borrosa, escleritis e inflamación orbital
- Muy raras: Uveitis, episcleritis

## Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Hipertensión, hipotensión, fibrilación auricular, hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio

Raras: Bradicardia

Muy raras: Arritmias cardiacas (secundarias a hipocalcemia)

## Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea, tos, broncoconstricción

Raras: Enfermedad pulmonar intersticial

## Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, anorexia

Poco frecuentes: Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia estomatitis, sequedad de boca

## Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración

## Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado

Poco frecuentes: Calambres musculares, osteonecrosis de la mandíbula

## Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Insuficiencia renal

Poco frecuentes: Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria

## Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y sofocos)

Poco frecuentes: Astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso, reacción anafiláctica/shock, urticaria

Raras: Artritis e hinchazón de las articulaciones como síntoma de reacción de fase aguda

## Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Hipofosfatemia

Frecuentes: Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia

Poco frecuentes: Hipomagnesemia, hipopotasemia

Raras: Hiperpotasemia, hipernatremia

## **Posología y método de administración:**

Pacientes con hipercalcemia causada por neoplasias (HCN)

La dosis recomendada es de 4 mg de ácido Zoledrónico administrados en dosis única. En caso de ser necesario, el tratamiento puede repetirse a los 7 días.

Pacientes con neoplasias que involucran el hueso (NIH)

La dosis recomendada es de 4 mg de ácido Zoledrónico cada 3 ó 4 semanas.

En ambos casos, la dosis prescrita se debe diluir con 100 mL de suero fisiológico (cloruro de sodio al 0,9%) o suero glucosado (glucosa al 5%), y se debe administrar por vía intravenosa, en un periodo de infusión no menor a 15 minutos. No utilizar como diluyente otras soluciones parenterales, en especial las que contengan calcio, como la solución de Ringer.

El producto debe usarse inmediatamente después de diluido.

Deberá administrarse a los pacientes diariamente un suplemento oral de calcio de 500 mg y 400 UI de vitamina D.

Los pacientes deben mantenerse bien hidratados antes y después de la administración de ácido Zoledrónico.

Insuficiencia renal

Pacientes con hipercalcemia causada por neoplasias (HCN)

En pacientes con hipercalcemia causada por neoplasias (HCN) e insuficiencia renal grave, se deberá evaluar el riesgo-beneficio antes de iniciar el tratamiento con ácido Zoledrónico.

No se realizaron estudios clínicos con pacientes con creatinina sérica superior a 4.5 mg/dL. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con HCN y creatinina sérica inferior a 4.5 mg/dL.

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias que involucran el hueso

(NIH)

Cuando se instaura un tratamiento con ácido Zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple o lesiones óseas metastásicas de tumores sólidos, se deben determinar las concentraciones de creatinina sérica y la depuración (clearance) de creatinina (OC).

No se recomienda la administración del producto a pacientes con creatinemia superior a 3.0 mg/dL dado que no se dispone de los estudios clínicos correspondientes.

Si el clearance de creatinina se encuentra entre 30 y 60 mL/min, la dosis estándar de ácido zoledrónico deberá ajustarse de acuerdo a la siguiente tabla:

Una vez iniciado el tratamiento, se debe medir la concentración de la creatinina sérica antes de administrar cada dosis de ácido Zoledrónico, debiéndose suspender el mismo en caso de deterioro de la función renal.

En las determinaciones de la creatinemia se considerará significativo un incremento de 0,5 mg/dL en pacientes con creatinina sérica basal normal (< 1,4 mg/dL) o un incremento de 1,0 mg/dL en pacientes con creatinina sérica basal > 1,4 mg/dL.

Cuando se reinicia el tratamiento se utilizan la misma dosis que se administraba antes de la interrupción del mismo.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

En ensayos clínicos, el ácido Zoledrónico se ha administrado simultáneamente con agentes anticancerosos, diuréticos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes.

In vitro, el ácido Zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450, aunque no se han realizado ensayos clínicos estrictos de interacciones.

Se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglucósidos, dado que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más largos de los necesarios.

Se recomienda precaución cuando se utilice ácido Zoledrónico junto con otros fármacos

potencialmente nefrotóxicos. También debe prestarse atención a la posibilidad de que se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento.

En los pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de disfunción renal puede verse aumentado cuando se utilicen bisfosfonatos por vía intravenosa en combinación con talidomida.

El uso concomitante con diuréticos de ASA puede aumentar el riesgo de hipocalcemia.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

El producto está contraindicado en el embarazo (FDA categoría D) y en la lactancia.

No existen datos suficientes sobre la utilización de ácido Zoledrónico en mujeres embarazadas. Estudios de reproducción en animales con ácido Zoledrónico han mostrado toxicidad reproductiva.

Se desconoce el riesgo en seres humanos. El ácido Zoledrónico no debe utilizarse durante el embarazo.

Se desconoce si el producto se excreta en la leche materna, por lo tanto no debe ser utilizado en mujeres en periodo de lactancia.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

En casos muy raros se ha observado somnolencia y adormecimiento con el uso de ácido zoledrónico.

Por lo tanto deberá tener cuidado al conducir, utilizar máquinas o realizar otras actividades que requieran mucha atención.

Tras la primera apertura, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Desechar cualquier contenido sin utilizar. No utilice este medicamento si observa indicios visibles de deterioro como partículas o decoloración.

No tire ningún medicamento por los desagües ni a la basura.

### **Sobredosis:**

No existen antecedentes de intoxicación aguda con ácido Zoledrónico. Los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser vigilados cuidadosamente. Puede ocurrir hipocalcemia clínicamente significativa (convulsiones, palpitaciones irregulares, cambio del humor, confusión, calambres musculares o temblor en manos, brazos, piernas o cara, adormecimiento alrededor de la boca, en la punta de los dedos o en los pies); hipofosfatemia (cansancio inusual o debilidad); hipomagnesemia (somnolencia, pérdida del apetito, temblor muscular, náuseas y vómitos, cansancio inusual o debilidad).

No se conoce antídoto específico para tratar estas sintomatologías. El tratamiento es generalmente sintomático y de soporte.

La reducción de los niveles de calcio, fósforo y magnesio, deberían ser corregidos con la administración intravenosa de gluconato de calcio, fosfato de potasio o sodio, y sulfato de magnesio respectivamente.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Los bisfosfonatos son compuestos análogos a la molécula de pirofosfato en la que la estructura P-O-P ha sido sustituida por la estructura P-C-P. Este doble grupo fosfónico confiere particular resistencia a la hidrólisis, que en el caso del pirofosfato es muy rápida.

El ácido Zoledrónico pertenece a una nueva clase de bisfosfonatos que actúan principalmente en el hueso. Es uno de los inhibidores más potentes de la resorción ósea osteoclástica.

La acción selectiva de los bisfosfonatos en el hueso está basada en su extrema afinidad por el hueso mineralizado (fosfato cálcico en fase sólida) pero el mecanismo molecular preciso que conduce a la inhibición de la actividad osteoclástica todavía no se conoce a

ciencia cierta. Puede inhibir directamente tanto la formación como la agregación y disolución de los cristales de fosfato de calcio e hidroxapatita, aunque se admite que su acción fundamental es su capacidad antiresortiva, es decir la inhibición de la resorción ósea como consecuencia de la inhibición que ejercen sobre la actividad de los osteoclastos.

Como todos los fármacos antiresortivos, los bifosfonatos provocan el fenómeno de disminución del número de unidades de recambio y su consecuencia en términos clínicos es tanto una modificación en la masa ósea como en la frecuencia de fracturas.

En los estudios de larga duración efectuados en animales, el ácido Zoledrónico inhibe la resorción ósea sin perjudicar la formación, la mineralización, ni las propiedades mecánicas del hueso.

Además de ser un inhibidor muy potente de la resorción ósea el ácido Zoledrónico posee propiedades antineoplásicas que podrían contribuir a su eficacia global en el tratamiento de la osteopatía metastásica. Los estudios preclínicos han evidenciado las siguientes propiedades:

*In vivo*: inhibición de la resorción ósea osteoclástica que altera el microentorno de la médula ósea 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):**

El área bajo la curva (AUC) del ácido zoledrónico es proporcional a la dosis en el rango 2 a 16 mg. Tras comenzar la infusión de ácido Zoledrónico las concentraciones plasmáticas del fármaco aumentan rápidamente alcanzando su máxima concentración hacia el final de la infusión seguido por un descenso rápido a < 10% del máximo después de cuatro horas y a < 1% del máximo después de 24 horas con un periodo prolongado ulterior de concentraciones muy bajas que no superan el 0.1% del máximo.

El ácido Zoledrónico carece de afinidad por los elementos formes de la sangre y la unión a proteínas plasmáticas es reducida (cerca del 56%) e independiente de la concentración del fármaco.

El ácido Zoledrónico no sufre metabolización y se excreta inalterado por vía renal. En las primeras 24 horas aproximadamente 44% de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras el resto queda unido principalmente al tejido óseo; desde donde se libera muy lentamente de nuevo a la circulación general y se elimina por vía renal, siendo ésta la fase de eliminación larga con una semivida de eliminación terminal de 146 horas.

No se observa acumulación de fármaco en el plasma tras la administración de dosis múltiples del mismo cada 28 días.

La depuración (clearance) corporal total es de  $5.04 \pm 2.5$  l/h independientemente de la dosis, del sexo, de la edad, de la raza y del peso corporal.

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.

Sólo se dispone de escasos datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mUmin).

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

Ver Posología.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de julio de 2014