



Proyecto de Prospecto para el prescriptor

Industria Argentina

ACIDO ZOLEDRONICO MICROSULES

ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg

Polvo liofilizado inyectable

Vía de administración: VI

Venta Bajo Receta Archivada

Cada frasco ampolla contiene:

Ácido zoledrónico 4 mg

Excipientes: Manitol 220 mg, Citrato de sodio 24 mg

Cada ampolla disolvente contiene:

Agua para inyectable 5,0 ml

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la resorción osteoclástica. Clasificación ATC: M05BA08

INDICACIONES

- Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea, o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea.
- Tratamiento de pacientes adultos con hipercalcemia inducida por tumor (HIT)

ACCION FARMACOLOGICA

General: La acción farmacológica principal del Ácido Zoledrónico es la inhibición de la resorción ósea. Aunque el mecanismo de la acción antiresortiva no ha sido completamente conocido, se cree que varios factores son los que contribuyen a esta acción. In Vitro el Ácido Zoledrónico inhibe la actividad de los osteoclastos e induce la apoptosis de los mismos. El Ácido Zoledrónico también bloquea la resorción de los osteoclastos del hueso mineralizado y del cartílago a través de su unión

al hueso, además inhibe el aumento de la actividad de los osteoclastos y la liberación de calcio óseo inducido por varios factores estimulantes liberados por los tumores.

FARMACOCINÉTICA

Distribución: Infusiones únicas de 5 ó 15 minutos de 2; 4; 8 ó 16 mg de Ácido Zoledrónico fueron administrados a 32 pacientes con cáncer y metástasis óseas. Después de la infusión las concentraciones de ácido Zoledrónico declinan en el plasma en un proceso trifásico, observando en los pacientes las siguientes vidas medias de $T_{1/2\alpha}$ a 0,23 horas y $T_{1/2\beta}$ 1,75 horas, por distribución y eliminación rápida, seguida por una fase de eliminación terminal con una vida media de $T_{1/2\gamma}$ 167 horas mostrando bajas concentraciones en sangre después de 28 días de aplicada la dosis.

Estudios In Vitro con Ácido Zoledrónico mostraron que no hay afinidad con los componentes celulares de la sangre humana. La unión a proteínas plasmáticas es baja, alrededor del 22 %, e independientemente de la concentración de Ácido Zoledrónico.

Metabolismo: El ácido Zoledrónico no inhibe las enzimas del citocromo P450 de los seres humanos in vitro y no sufre biotransformación in vivo. No se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. El resto se une al tejido óseo, de allí pasa a la circulación y se elimina inalterado por vía renal.

Excreción: En un estudio en pacientes con cáncer y metástasis óseas, el 44 ± 18 % de la dosis de ácido Zoledrónico administrado fue encontrada en la orina después de las 24 horas, mientras que el resto se une principalmente al tejido óseo, de este se libera lentamente volviendo a la circulación sistémica con una vida media de 167 horas. El área bajo la Curva (concentración plasmática a versus tiempo) fue lineal relativo a la dosis y el porcentaje acumulado de la droga excretada en 0 - 24 horas fue independiente de la dosis. El clearance renal de 0 - 24 horas en estos pacientes fue de $4 \pm 2,3$ L/h y el clearance plasmático representando la eliminación renal más la del hueso fue de 5.6 ± 2.5 L/h. El clearance del ácido Zoledrónico es independiente de la dosis y no se ve afectado por el peso corporal, sexo, edad y raza. En un estudio en pacientes con cáncer, incrementando el tiempo de infusión de una dosis de 4 mg de 5 a 15 minutos, provocó un descenso del 30 % en la concentración del Ácido Zoledrónico hacia el final de la infusión, y un 21 % de incremento en el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Datos farmacocinéticos limitados en niños con osteogénesis imperfecta grave sugieren que la

farmacocinética de ácido zoledrónico en niños de 3 a 17 años es similar a la de los adultos a niveles de dosis mg/kg similares. Parece que la edad, el peso, el género y el aclaramiento de creatinina no tienen ningún efecto sobre la exposición sistémica a ácido zoledrónico.

Insuficiencia renal

El aclaramiento renal de ácido zoledrónico se correlacionó con el aclaramiento de creatinina, representando el aclaramiento renal un $75 \pm 33\%$ del aclaramiento de creatinina, cuya media fue de 84 ± 29 ml/min (intervalo 22 a 143 ml/min) en los 64 pacientes estudiados. Se observaron pequeños incrementos en el AUC(0-24hr), de alrededor del 30% al 40% en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, comparado con pacientes con función renal normal, y una ausencia de acumulación del medicamento tras dosis múltiples independientemente de la función renal, sugieren que no son necesarios los ajustes de dosis de ácido zoledrónico en caso de insuficiencia renal leve (Clcr = 50–80 ml/min) y moderada hasta un aclaramiento de creatinina de 35 ml/min. El uso de ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 35 ml/min) está contraindicado debido a un incremento del riesgo de insuficiencia renal en esta población.

FARMACODINAMIA

Estudios clínicos en pacientes con hipercalcemia maligna con una única dosis de infusión muestran una disminución del calcio y fósforo en suero y un aumento de la excreción urinaria de Calcio y fósforo.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

La dosis única intravenosa máxima no letal fue de 10 mg/kg de peso corporal en ratones y 0,6 mg/kg en ratas.

Toxicidad crónica y subcrónica

El ácido zoledrónico fue bien tolerado cuando se administró por vía subcutánea a ratas y por vía intravenosa a perros en dosis de hasta 0,02 mg/kg diarios durante 4 semanas. La administración de 0,001 mg/kg/día por vía subcutánea a ratas y 0,005 mg/kg por vía intravenosa una vez cada 2–3 días a perros durante 52 semanas inclusive también fue bien tolerada.

El hallazgo más frecuente en estudios de dosis repetidas consistió en un aumento de la sustancia esponjosa primaria en las metafisis de huesos largos de animales en crecimiento a prácticamente todas las dosis, hecho que refleja la actividad farmacológica antiresortiva del compuesto.

Los márgenes de seguridad relativos a los efectos renales fueron estrechos en estudios con animales a largo plazo con dosis parenterales repetidas pero los niveles sin efectos adversos acumulados en estudios de dosis única (1,6 mg/kg) y dosis múltiples durante un mes (0,06–0,6 mg/kg/día) no indicaron efectos renales

a dosis equivalentes o superiores a la dosis terapéutica mayor recomendada en humanos. La administración a más largo plazo de dosis repetidas próximas a la mayor dosis terapéutica recomendada en humanos de ácido zoledrónico produjo efectos toxicológicos en otros órganos incluyendo el tracto gastrointestinal, hígado, bazo y pulmones y en los lugares de inyección intravenosa.

Toxicidad en la reproducción

El ácido zoledrónico fue teratógeno en ratas en dosis subcutáneas $\geq 0,2$ mg/kg. No se observó teratogenicidad o fetotoxicidad en los conejos, pero sí toxicidad materna. Se observó distocia con la dosis mínima ensayada en ratas (0,01 mg/kg de peso corporal).

Mutagenicidad y potencial carcinogénico

El ácido zoledrónico no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad realizados y los ensayos de carcinogénesis no revelaron signo alguno de potencial carcinogénico.

POSOLOGIA Y MODO DE USO

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea .

Adultos y personas de edad avanzada

La dosis recomendada en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea es de 4 mg de ácido zoledrónico cada 3 ó 4 semanas.

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

La decisión de tratar a pacientes con metástasis óseas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto debe tener en cuenta que el inicio del efecto del tratamiento aparece a los 2-3 meses.

Tratamiento de la HIT

Adultos y personas de edad avanzada

La dosis recomendada en hipercalcemia (concentración corregida de calcio sérico respecto a la albúmina $\geq 12,0$ mg/dl ó 3,0 mmol/l) es una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico.

Insuficiencia renal HIT:

En los pacientes con HIT que también sufran insuficiencia renal grave el tratamiento con Ácido Zoledrónico deberá considerarse solamente tras la evaluación de los riesgos y los beneficios del tratamiento. En los ensayos clínicos, se excluyeron a los pacientes con creatinina sérica > 400 $\mu\text{mol/l}$ ó $> 4,5$ mg/dl. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica < 400 $\mu\text{mol/l}$ ó $< 4,5$ mg/dl.

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea:

Cuando se inicia el tratamiento con Ácido Zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple o con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se deberá determinar la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina (CLcr). El CLcr se calcula a partir de la creatinina sérica utilizando la fórmula de Cockcroft- Gault. No se recomienda Ácido Zoledrónico en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida para esta población como CLcr < 30 ml/min, antes del inicio del tratamiento. En los ensayos clínicos con ácido zoledrónico, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 265 µmol/l ó > 3,0 mg/dl.

Para pacientes con función renal normal (definida como CLcr > 60 ml/min), Ácido Zoledrónico puede administrarse directamente sin ninguna preparación adicional. En pacientes con metástasis óseas que presentaban insuficiencia renal de leve a moderada, definida para esta población como CLcr 30–60 ml/min, antes del inicio de tratamiento se recomiendan dosis reducidas de Ácido Zoledrónico .

Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	Dosis recomendada de ácido zoledrónico*
60	4.0 mg zoledronic acid
50–60	3.5 mg* zoledronic acid
40–49	3.3 mg* zoledronic acid
30–39	3.0 mg* zoledronic acid

* Las dosis se han calculado asumiendo un AUC objetivo de 0,66 (mg·hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Se espera que en los pacientes con insuficiencia renal las dosis reducidas alcancen la misma AUC que la observada en los pacientes con aclaramiento de creatinina de 75 ml/min.

Una vez iniciado el tratamiento deberá medirse la creatinina sérica antes de cada dosis de Ácido Zoledrónico y el tratamiento deberá interrumpirse si se ha deteriorado la función renal. En los ensayos clínicos, el deterioro renal se definió como se indica a continuación:

- Para pacientes con creatinina sérica basal normal (< 1,4 mg/dl ó < 124 µmol/l), un aumento de 0,5 mg/dl ó 44 µmol/l;
- Para pacientes con creatinina basal anormal (> 1,4 mg/dl ó > 124 µmol/l), un aumento de 1,0 mg/dl ó 88 µmol/l.

En los ensayos clínicos, el tratamiento con ácido zoledrónico 4 mg/100 ml se reanudó únicamente cuando el nivel de creatinina volvió a hallarse dentro de un 10% del valor basal. El

tratamiento con Ácido Zoledrónico deberá reanudarse a la misma dosis administrada antes de la interrupción del tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del ácido zoledrónico en niños de 1 año a 17 años.

Uso en geriatría

En estudios clínicos con Ácido Zoledrónico en hipercalcemia inducida por tumor sobre 34 pacientes de 65 años o más, no se observaron diferencias significativas en la respuesta o en las reacciones adversas cuando se administro a estos pacientes comparado con pacientes jóvenes. Sin embargo debido a que en pacientes geriátricos es mayor la frecuencia de disminución de las funciones hepáticas, renal y cardiaca y concomitantemente otras enfermedades y terapias, debe ser administrado con precaución.

Preparación de la solución: Cada vial de Ácido Zoledrónico Microsules se reconstituye con 5 ml de agua estéril para inyección, en forma aséptica, agitar hasta disolución total.

Diluir la solución resultante con 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % p/v o solución de glucosa al 5 % p/v.

No mezclar la solución reconstituida de Ácido Zoledrónico con soluciones que contengan Calcio, como la solución Ringer.

La solución preparada con Ácido Zoledrónico deberá ser utilizada preferentemente de inmediato, en caso contrario la conservación antes de su utilización es responsabilidad del profesional y deberá conservarse en heladera entre 2 y 8 ° C, dejar que la solución refrigerada alcance la temperatura ambiente antes de ser administrada. El tiempo transcurrido entre la preconstitución, dilución y la administración no debe exceder las 24 horas en total.

Los estudios realizados con frascos de vidrio y con diferentes tipos de bolsa (prellenadas con cloruro de sodio al 0,9 % p/v ó solución de glucosa al 5 %) de infusión y guías de infusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno, no revelaron incompatibilidad alguna con el Ácido Zoledrónico.

Dado que no se dispone de datos sobre la compatibilidad del Ácido Zoledrónico con otras sustancias administradas por vía intravenosa, no debe mezclarse con otros medicamentos / sustancias y debe administrarse siempre por una guía de infusión separada.

NOTA: las soluciones para uso parenteral deben ser inspeccionadas visualmente antes de inyectar, desecharlas si se observan partículas en suspensión ó cambios de coloración.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Ácido zoledrónico diluido se debe administra como una perfusión intravenosa única durante, como mínimo, 15 minutos.

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis reducidas de ácido zoledrónico

CONTRAINDICACIONES

Esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Ácido Zoledrónico u otros bifosfonatos ó a algunos de los excipientes de la formulación del Ácido Zoledrónico Microsules.

Pacientes con hipocalcemia

Insuficiencia renal grave con un aclaramiento de creatinina < 35 ml/min

Embarazo y Lactancia

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

General

Los pacientes deben ser evaluados antes de la administración de Ácido Zoledrónico para asegurar que están adecuadamente hidratados.

Debe evitarse la sobrehidratación en pacientes con riesgo de 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.

Se han notificado casos de hipocalcemia grave que requieren hospitalización. En algunos casos, puede aparecer hipocalcemia con riesgo vital.

Los pacientes que están siendo tratados con Ácido Zoledrónico no deberán recibir tratamiento con ningún otro medicamento que contenga ácido zoledrónico ni con ningún otro bisfosfonato de forma concomitante, puesto que se desconocen los efectos combinados de estos agentes.

Hipercalcemia inducida por tumor

El Ácido Zoledrónico está indicado en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor. Una vigorosa hidratación salina y una terapia para hipercalcemia debe iniciarse rápidamente y debe reponerse 2 litros/día de líquido para reemplazar la orina que se elimina. La hipercalcemia leve o asintomática puede ser tratada con medidas conservadoras (hidratación salina con o sin diuréticos). Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente durante el tratamiento, pero la sobrehidratación debe evitarse en aquellos pacientes que padecen de insuficiencia cardiaca. La terapia diurética no debe ser empleada antes de corregir la hipovolemia. La seguridad y eficacia del Ácido Zoledrónico en el tratamiento de la hipercalcemia asociada con hiperparatiroidismo o con otra afección no relacionada con tumores no ha sido establecida.

Insuficiencia renal

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

La decisión de tratar a pacientes con metástasis óseas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto deberá tener en consideración que el inicio del efecto del tratamiento es de 2–3 meses.

Ácido Zoledrónico se ha asociado con descripciones de disfunción renal. Los factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro de la función renal incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de Ácido Zoledrónico y otros bisfosfonatos y también el uso de otros medicamentos nefrotóxicos. A pesar de que el riesgo se reduce con una dosis de 4 mg de ácido zoledrónico administrada como mínimo durante 15 minutos, puede presentarse todavía deterioro de la función renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal con progresión a insuficiencia renal y diálisis después de la administración de la dosis inicial o de una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico. En algunos pacientes con administración crónica de Ácido Zoledrónico a las dosis recomendadas para prevención de eventos relacionados con el esqueleto también se presentan aumentos de creatinina sérica, aunque con menor frecuencia.

Antes de cada dosis de Ácido Zoledrónico deberán valorarse los niveles de creatinina sérica de los pacientes. 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 tratamiento con Ácido Zoledrónico cuando la creatinina sérica vuelva a hallarse dentro de un 10% del valor basal. El

tratamiento con Ácido Zoledrónico se debe reanudar a la misma dosis administrada antes de la interrupción del tratamiento.

En vista del impacto potencial del ácido zoledrónico sobre la función renal, la ausencia de datos clínicos de seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave (definida en los ensayos clínicos como creatinina sérica $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ para pacientes con HIT y $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ para pacientes con cáncer y metástasis óseas, respectivamente) a nivel basal y los limitados datos de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal grave a nivel basal (aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$), no se recomienda el uso de Ácido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Dado que sólo se dispone de datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave, no pueden darse recomendaciones específicas para esta población de pacientes.

Osteonecrósis

Osteonecrosis de mandíbula

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer, tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como Ácido Zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibían 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.

Se deben considerar los siguientes factores de riesgo al evaluar el riesgo individual de desarrollar ONM:

- Potencia del bisfosfonato (mayor riesgo para los compuestos más potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulada Cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, fumadores
- Antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procedimientos dentales invasivos y dentaduras postizas mal ajustadas

En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitante 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 con bisfosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en pacientes que

precisen procesos dentales. La valoración clínica del médico, debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio-riesgo.

Osteonecrosis otras localizaciones anatómicas

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Dolor musculoesquelético

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular grave y ocasionalmente incapacitante, en pacientes que toman ácido zoledrónico. Sin embargo, estos informes han sido infrecuentes. El tiempo hasta la aparición de los síntomas varió desde un día hasta varios meses tras el inicio del tratamiento. La mayor parte de los pacientes mejoró al suspender el tratamiento. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al administrar otra vez ácido zoledrónico u otro bisfosfonato.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

Hipocalcemia

Se ha descrito hipocalcemia en pacientes tratados con ácido zoledrónico. Se han notificado arritmias cardíacas y reacciones adversas neurológicas (incluidas convulsiones, hipoestesia y tetania) secundarias a casos de hipocalcemia graves. Se han notificado casos de hipocalcemia grave que han requerido hospitalización. En algunos casos, la hipocalcemia puede resultar potencialmente mortal. Se recomienda precaución cuando se administra ácido zoledrónico con medicamentos que causan hipocalcemia, ya que pueden tener un efecto sinérgico y provocar una hipocalcemia grave. Antes de iniciar el tratamiento con ácido zoledrónico se deberá controlar el nivel de calcio sérico y corregir la hipocalcemia. Los pacientes deberán recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

En ensayos clínicos, ácido zoledrónico se ha administrado simultáneamente con agentes anticancerosos, diuréticos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes. *In vitro*, ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450, aunque no se han realizado estudios clínicos estrictos de interacciones.

Se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglucósidos, calcitonina o diuréticos de asa, dado que estos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más largos de lo necesario.

Se recomienda precaución cuando se utilice ácido zoledrónico junto con otros medicamentos 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 administre ácido zoledrónico en combinación con talidomida.

Se recomienda precaución cuando se administra ácido zoledrónico con fármacos antiangiogénicos dado que un incremento en la incidencia de ONM se ha observado en pacientes tratados de manera concomitante con estos fármacos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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. Ácido Zoledrónico no debe utilizarse durante el embarazo. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. Ácido Zoledrónico está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

Se estudió el ácido zoledrónico en ratas para evaluar los potenciales efectos adversos sobre la fertilidad de la generación parental y la F1. Esto provocó unos efectos farmacológicos exagerados que se consideraron relacionados con la inhibición del metabolismo cálcico óseo debida al producto, que dio lugar a hipocalcemia periparturienta, un efecto de clase de los bisfosfonatos, distocia y finalización temprana del estudio. Por lo tanto, estos resultados impiden determinar un efecto claro del ácido zoledrónico sobre la fertilidad en humanos.

Conducción y uso de máquinas

Las reacciones adversas como mareo y somnolencia pueden tener influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, por lo tanto, se debe tener precaución con el uso de Ácido Zoledrónico para conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En los tres días posteriores a la administración de Ácido Zoledrónico, se ha notificado de forma frecuente una reacción de fase aguda, con síntomas que incluyen dolor óseo, fiebre, fatiga, artralgia, mialgia y escalofríos; estos síntomas habitualmente se resuelven en pocos días (ver descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

Los siguientes riesgos importantes son los que se han identificado con Ácido Zoledrónico en las indicaciones autorizadas:

Alteración de la función renal, osteonecrosis de la mandíbula, reacción de fase aguda, hipocalcemia, efectos adversos oculares, fibrilación auricular, anafilaxis. En la Tabla se muestran las frecuencias para cada uno de estos riesgos identificados.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, relacionadas en la Tabla se han recopilado de los ensayos clínicos y de las notificaciones post-comercialización, principalmente tras el tratamiento crónico con 4 mg de ácido zoledrónico:

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).

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Frecuentes:	Anemia
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, leucopenia
Raras:	Pancitopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Poco frecuentes:	Reacción de hipersensibilidad
Raras:	Edema angioneurótico
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Poco frecuentes:	Ansiedad, alteraciones de sueño
Raras:	Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Mareo, parestesia, alteración del gusto, hipoestesia, hiperestesia, temblores, somnolencia
<i>Trastornos oculares</i>	
Frecuentes:	Conjuntivitis
Poco frecuentes:	Visión borrosa, escleritis e inflamación orbital
Muy raras:	Uveitis, episcleritis
<i>Trastornos cardiacos</i>	
Poco frecuentes:	Hipertensión, hipotensión, fibrilación auricular, hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio
Raras:	Bradycardia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Poco frecuentes:	Disnea, tos, broncoconstricción
Raras:	Enfermedad pulmonar intersticial
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, anorexia
Poco frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia estomatitis, sequedad de boca
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Poco frecuentes:	Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuentes:	Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado
Poco frecuentes:	Calambres musculares, osteonecrosis de la mandíbula*
Muy raras:	Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos) y otras localizaciones

	anatómicas incluyendo fémur y cadera
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Frecuentes:	Insuficiencia renal
Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria
Raras:	Síndrome de Fanconi adquirido
Frecuencia no conocida:	Nefritis tubulointersticial
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
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
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Muy frecuentes:	Hipofosfatemia
Frecuentes:	Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia
Poco frecuentes:	Hipomagnesemia, hipopotasemia
Raras:	Hiperpotasemia, hipernatremia
*Basado en ensayos clínicos con adjudicación de posibles casos de osteonecrosis de la mandíbula. Puesto que estas notificaciones están sujetas a factores que pueden causar confusión, no es posible establecer de forma fiable la relación causal con la exposición al medicamento.	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Alteración de la función renal

Ácido zoledrónico se ha asociado con notificaciones de alteración renal. En un análisis agrupado de los datos de seguridad de los ensayos de registro del ácido zoledrónico para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con procesos malignos avanzados que afectan al hueso, la frecuencia de acontecimientos adversos de insuficiencia renal que se sospechó que estaban relacionados con ácido zoledrónico (reacciones adversas) fue el siguiente: mieloma múltiple (3,2%), cáncer de próstata (3,1%), cáncer de mama (4,3%), pulmón y otros tumores sólidos (3,2%). El potencial deterioro de la función renal puede aumentar por factores que incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de ácido zoledrónico u otros bisfosfonatos, así como un uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o un tiempo de perfusión más corto del actualmente recomendado. Se han notificado casos de deterioro renal, progresión a insuficiencia renal y diálisis en pacientes después de la dosis inicial o de una dosis única de 4 mg de ácido zoledrónico.

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han descrito casos de osteonecrosis (especialmente de las mandíbulas) predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como ácido

zoledrónico. Muchos de estos pacientes presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis, y la mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer tras una extracción dentaria u otras cirugías dentales. La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo documentados, incluyendo cáncer diagnosticado, tratamientos concomitantes (p.ej. quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y situaciones comórbidas (p.ej. anemia, coagulopatías, infección, afección oral preexistente). Aunque no se ha determinado la causalidad, se recomienda evitar la cirugía dental ya que la recuperación puede ser larga.

Fibrilación auricular

En un ensayo clínico controlado, doble ciego, aleatorizado y de 3 años de duración que evaluó la eficacia y la seguridad de 5 mg de ácido zoledrónico administrados una vez al año frente a placebo en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (OPM), la incidencia global de fibrilación auricular en pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico y placebo fue de un 2,5% (96 de 3.862) y de un 1,9% (75 de 3.852), respectivamente. La proporción de reacciones adversas graves de fibrilación auricular fue de 1,3% (51 de 3.862) y de 0,6% (22 de 3.852) en pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico y placebo, respectivamente. La diferencia observada en este ensayo no se ha observado en otros ensayos con ácido zoledrónico, incluyendo los ensayos con ácido zoledrónico 4 mg, administrado cada 3-4 semanas en pacientes oncológicos. Se desconoce el mecanismo causante del aumento de la incidencia de fibrilación auricular en este ensayo clínico en particular.

Reacción de fase aguda

Esta reacción adversa al fármaco consiste en un grupo de síntomas que incluyen fiebre, mialgia, cefalea, dolor en las extremidades, náuseas, vómitos, diarrea y artralgia. El tiempo de inicio es ≤ 3 días tras la perfusión de ácido zoledrónico, y la reacción también se describe con los términos de síntomas “similares a la gripe” o “post-administración”.

Fracturas atípicas del fémur

Durante la experiencia postcomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara): Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos).

Reacciones adversas asociadas con hipocalcemia

La hipocalcemia es un riesgo identificado importante en las indicaciones aprobadas de ácido zoledrónico. En base a la revisión de los casos procedentes de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización, existe evidencia suficiente para establecer una asociación entre el tratamiento con ácido zoledrónico, la hipocalcemia reportada como acontecimiento y el desarrollo secundario de arritmias cardíacas. Existe evidencia también de la asociación de acontecimientos neurológicos secundarios a hipocalcemia que incluyen: convulsiones, hipoestesia y tetania.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Acido Zoledrónico a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A. TEL: 03327-452629, internos 104/109.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACION

La experiencia clínica sobre la sobredosis con ácido zoledrónico es limitada. Se ha notificado la administración de dosis de hasta 48 mg de ácido zoledrónico por error. Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas deben someterse a una monitorización estrecha, dado que se han observado alteración de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). Si se produce una hipocalcemia, debe administrarse perfusiones de gluconato cálcico, según criterio clínico.

Ante una eventualidad de sobredosis concurrir al hospital más cercano ó comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital Alejandro Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Optativamente otros centros de intoxicaciones”.

Conservar a temperatura entre 15° y 30°C.

La solución reconstituida se debe usar en forma inmediata o mantenida por 24 horas a 2°C – 8°C, La solución conservada refrigerada debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y en el frasco ampolla. La fecha del vencimiento es el último día del mes que se indica.

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

PRESENTACION

ACIDO ZOLEDRONICO MICROSULES

Envases con 1, 3, 5, 10 y 50 frascos-ampolla con liofilizado y 1, 3, 5, 10 y 50 ampollas disolventes, Siendo la última presentación para USO HOSPITALARIO.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.866

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA - Garín – Pdo. De Escobar – Provincia de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629, internos 104/109

www.microsules.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2025-06983569 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.