



ZOLNIC®

Ácido Zoledrónico
Suspensión (inyectable)

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada frasco ampula contiene:
Ácido zoledrónico
monohidratado equivalente a..... 4 mg
de ácido zoledrónico
Vehículo cbp..... 5 ml

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Regulador del metabolismo óseo; Prevención de la pérdida de masa ósea inducida por el tratamiento hormonal en pacientes con cáncer de próstata o cáncer de mama. 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).

Prevención y tratamiento complementario de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, reduciendo la incidencia de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera e incrementando la densidad mineral ósea. Prevención de fracturas clínicas en hombres y mujeres después de una fractura de cadera. Tratamiento para incremento de masa ósea en hombres con osteoporosis. Prevención y tratamiento complementario de osteoporosis inducida por tratamiento con glucocorticoides. Tratamiento de la enfermedad de Paget.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad al ácido zoledrónico y a otros bisfosfonatos o a cualquiera de los excipientes de la formulación; En pacientes con daño renal severo con creatinina sérica mayor a 3 mg/dl; Embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES GENERALES:

Antes de administrar Ácido Zoledrónico el paciente debe estar suficientemente hidratado.

Tras iniciar el tratamiento con Ácido Zoledrónico se han de controlar atentamente las variables metabólicas convencionales asociadas a la hipercalcemia, como la concentración sérica de calcio, fosfato, magnesio y la creatinina sérica.

Si se observa hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia, tal vez haga falta un tratamiento complementario de corta duración.

Los pacientes con HNM y signos de deterioro de la función renal deben ser evaluados de forma apropiada, sopesando los posibles riesgos y beneficios del tratamiento continuo con Ácido Zoledrónico.

Los bisfosfonatos se han asociado con casos de disfunción renal. Entre los factores que pueden acrecentar el deterioro de la función renal figuran la insuficiencia renal existente y la administración crónica de Ácido Zoledrónico a la dosis de 8 mg o la utilización de una infusión más breve de la actualmente recomendada.



Se observan asimismo aumentos de la creatinina sérica en algunos pacientes durante la administración crónica de Ácido Zoledrónico a la dosis recomendada, aunque con menor frecuencia.

A semejanza de lo que ocurre 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 los pacientes con metástasis ósea se ha de suspender la dosis si la función renal se ha deteriorado. 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.

Es sabido de que los bisfosfonatos, como Ácido Zoledrónico, son capaces de afectar a la función renal, y en vista de la ausencia de suficientes datos clínicos de seguridad en los pacientes con insuficiencia renal grave al comienzo del estudio (que en los ensayos clínicos se definió como una cifra de creatinina sérica igual a 400 mmol/l o 4.5 mg/dl en los pacientes con HIT, e igual a 265 mmol/l o 3.0 mg/dl en los pacientes con cáncer y metástasis óseas, respectivamente) y de que se dispone de escasos datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave al comienzo del estudio (depuración de la creatinina <30 ml/min), la utilización de Ácido Zoledrónico no se recomienda en los pacientes con insuficiencia renal grave.

Como sólo se dispone de escasos datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave no se pueden dar recomendaciones específicas en esta población de pacientes.

En los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca se debe evitar la excesiva hidratación. Se desconoce la inocuidad y la eficacia de Ácido Zoledrónico en los pacientes pediátricos.

Se deberá administrar con precaución en pacientes con hipoparatiroidismo por el riesgo de hipocalcemia.

Se recomienda administrar con precaución con terapias concomitantes de aminoglucósidos, diuréticos y otras drogas nefrotóxicas los cuales reducen la concentración sérica de calcio más tiempo de lo necesario. También hay que estar atentos a la posible manifestación de hipomagnesemia durante el tratamiento.

Se recomienda que cuando se administren dosis mayores a 4 mg de ácido zoledrónico se realice en un tiempo no menor a 15 minutos, de lo contrario, se puede incrementar el riesgo de toxicidad renal.

La administración de bisfosfonatos, pero no de Ácido Zoledrónico, se ha asociado con broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

En los estudios de reproducción animal, el ácido zoledrónico se administró por vía subcutánea a ratas y conejos. Se reportó teratógeno a dosis 0.2 mg/kg de peso corporal en ratas. En los conejos no se reportó teratogenicidad, fototoxicidad, ni toxicidad materna. Ácido Zoledrónico no debe administrarse durante el embarazo.

No se sabe si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. Las madres lactantes no deben utilizar Ácido Zoledrónico.



REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

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 Ácido 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 Ácido 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. Se han observado unos pocos casos de exantema o prurito (inferior al 1%).

A semejanza de lo que ocurre con otros bisfosfonatos, se han registrado casos de conjuntivitis en un porcentaje aproximado del 1%.

Ha habido informes de insuficiencia de la función renal (2.3%); no obstante, en esta población de pacientes enfermos, pueden haber influido otros factores de riesgo.

Un análisis grupal de los estudios controlados con placebo indicó anemia grave ($Hb < 8.0$ g/dl) en el 5.2% de pacientes tratados con Ácido Zoledrónico 4 mg frente al 4.2% que recibió el placebo.

En la HNM, la frecuencia de reacciones farmacológicas adversas con una dosis de nuevo tratamiento de 8 mg es semejante a la que se observa con la administración crónica de 4 mg, salvo la insuficiencia de la función renal (3.1%) y la hipocalcemia (6%), que son ligeramente más elevadas, lo cual puede explicarse por otros factores de confusión, frecuentes en esta población de pacientes gravemente enfermos.

En los estudios clínicos, después de la administración de un tratamiento generalmente crónico con ácido zoledrónico, se observaron las siguientes reacciones farmacológicas adversas:

Las reacciones adversas se han clasificado por orden de frecuencia, primero las más frecuentes y luego las menos frecuentes, aplicando la convención siguiente: Muy frecuentes (1,10), frecuentes (1/100 a <1/10), no frecuentes 1/1,000 a <1/100), raras 1/10 000 a <1/1,000), muy raras <1/10,000, incluidas las comunicaciones aisladas

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

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. 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.



PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Toxicidad en la reproducción: En la rata, el ácido zoledrónico fue teratógeno en dosis subcutáneas ³ 0.2 mg/kg. No se observó teratogenicidad ni fetotoxicidad en el conejo, pero sí toxicidad materna.

Potencial cancerígeno y mutágeno: El ácido zoledrónico no fue mutágeno en los ensayos de capacidad mutágena realizados y las pruebas de carcinogenia no evidenciaron ningún potencial cancerígeno.

Tolerancia local: Los ensayos de tolerancia local realizados en el conejo indicaron que la administración intravenosa era bien tolerada.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Intravenosa por infusión.

La dosis recomendada en pacientes con cáncer de próstata con pérdida de masa ósea inducida por el tratamiento hormonal es: 4 mg. La infusión intravenosa de 4 mg se administra en 15 minutos cada 3 meses.

La dosis recomendada en pacientes con cáncer de mama, con pérdida de masa ósea inducida por tratamiento hormonal es: 4 mg. La infusión intravenosa de 4 mg se administra en 15 minutos cada 6 meses.

Prevención de complicaciones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso. Adultos y ancianos: La dosis recomendada es de 4 mg. La solución concentrada se diluye con 100 ml de solución glucosada al 5% p/v, de cloruro de sodio al 0.9% p/v, se administra como infusión intravenosa durante no menos 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 hipercalcemia:

Adultos y ancianos: La dosis recomendada (calcio sérico, corregido según la albúmina, 12.0 mg/dl o 3.0 mmol/l) es: 4 mg.

Tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusica:

En la prevención y el tratamiento de pacientes con osteoporosis posmenopausica la dosis recomendada es de 4 mg administrados anualmente como infusión intravenosa.

Prevención de fracturas clínicas en hombres y mujeres después de una fractura de cadera:

Para la prevención de fracturas clínicas después de una fractura de cadera la dosis recomendada es de 4 mg administrados anualmente como infusión intravenosa.

Tratamiento de la osteoporosis en hombres:

En el tratamiento de osteoporosis en hombres para incremento de masa ósea la dosis recomendada es de 4 mg administrados anualmente como infusión.

Prevención y tratamiento complementario de osteoporosis inducida por tratamiento con glucocorticoides:

En la prevención y tratamiento de osteoporosis inducida por tratamiento con glucocorticoides la dosis recomendada es de 4 mg administrados anualmente como infusión.

Tratamiento de la enfermedad de Paget:

Para el tratamiento inicial de la enfermedad de Paget la dosis recomendada es una sola infusión de 4 mg. Posterior a una primera infusión se observa un periodo de remisión prolongada en pacientes que responden al tratamiento. En la actualidad no se cuenta con información específica respecto a re-tratamiento. Sin embargo, la administración de dosis subsecuentes pueden ser consideradas en pacientes que muestran recaídas basadas en los incrementos en fosfatasa alcalina sérica, en pacientes que no alcanzaron normalización en su fosfatasa alcalina o pacientes con síntomas.



Insuficiencia renal:

En los pacientes con hipercalcemia maligna (HCM) e insuficiencia renal grave sólo se tomará en consideración el tratamiento con Ácido Zoledrónico después de sopesar los riesgos y los beneficios del tratamiento

Los pacientes con creatinina sérica superior a 400 $\mu\text{mol/l}$ o $> 4.5 \text{ mg/dl}$ fueron excluidos de los estudios clínicos realizados con Ácido Zoledrónico. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con HCM y creatinina sérica inferior a 400 $\mu\text{mol/l}$ o $< 4.5 \text{ mg/dl}$ (véase Precauciones generales).

Prevención de complicaciones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso: 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 de creatinina (DCr). La depuración de creatinina se calcula mediante la fórmula de Cockcroft-Gault a partir de las concentraciones séricas de la creatinina.

El tratamiento con Ácido Zoledrónico no se recomienda en los pacientes con insuficiencia renal grave antes de iniciar la terapia, definida, en esos pacientes, como una depuración de creatinina inferior a 30 ml/min. Los pacientes con creatinina sérica superior a 265 $\mu\text{mol/l}$ o $> 3.0 \text{ mg/dl}$ fueron excluidos de los estudios clínicos realizados con Ácido Zoledrónico.

Para los pacientes con metástasis óseas con insuficiencia renal leve o moderada antes de iniciar la terapia, definida, en esa población, como una depuración de creatinina igual a 30-60 ml/min, se recomiendan las siguientes dosis:

Depuración inicial de creatinina ml/min	(Acido Zoledrónico)
> 60	4.0 mg
50-60	3.5 mg *
40-49	3.3 mg *
30-39	3.0 mg *

*Las dosis se han calculado presuponiendo su AUC teórico de 0.66 (mg h/l) (Dcr= 75 ml/min. Cabe esperar que las dosis reducidas de los pacientes con insuficiencia renal obtengan el mismo ABC que el que se observa en los pacientes con depuración de creatinina de 75 ml/min.

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 tratamiento en caso de deterioro de la función renal. En los ensayos clínicos, el deterioro de la función renal se definió de la siguiente manera:

En los pacientes con concentraciones de creatinina sérica normales al inicio ($< 1.4 \text{ mg/dl}$), un aumento $> 0.5 \text{ mg/dl}$;

En los pacientes con concentraciones de creatinina sérica anómalas al inicio ($< 1.4 \text{ mg/dl}$), un aumento $> 1.0 \text{ mg/dl}$;

En los estudios clínicos, el tratamiento con Ácido Zoledrónico se reanudó únicamente cuando la concentración de creatinina volvió a estar en el intervalo de valores que no se apartaban más de 10% del valor inicial (véase

Precauciones generales). La administración de Ácido Zoledrónico debe reanudarse a la misma dosis que se administraba antes de la interrupción del tratamiento:



Instrucciones para preparar dosis reducidas de Ácido Zoledrónico:

Extraer un volumen apropiado del concentrado líquido, por ejemplo:

4.4 ml para la dosis de 3.5 mg

4.1 ml para la dosis de 3.3 mg

3.8 ml para la dosis de 3.0 mg

La cantidad extraída de concentrado líquido debe diluirse en 100 ml de una solución estéril de cloruro de sodio al 0.9% p/v o de una solución estéril de glucosa al 5% p/v. Adminístrese la dosis como una infusión intravenosa durante un tiempo no menor a 15 minutos.

La duración óptima del tratamiento no ha sido determinada, todos los pacientes con terapia de bifosfonatos deberán ser re-evaluados periódicamente para continuar su terapia.

Modo de empleo: Ácido Zoledrónico 4 mg/5 ml, concentrado para solución de infusión, es para uso intravenoso únicamente. Antes de la administración, se deben diluir 5.0 ml de concentrado del vial (frasco ampolla) o el volumen necesario de concentrado con 100 ml de una solución de infusión exenta de calcio (solución de cloruro de sodio al 0.9 % p/v o solución de glucosa al 5 % p/v). Si la solución se ha refrigerado, debe alcanzar la temperatura ambiente antes de su administración.

Se debe mantener al paciente bien hidratado antes y después de la administración de Ácido Zoledrónico.

Incompatibilidades: Los estudios con frascos de vidrio y distintos tipos de bolsas y guías de infusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno (llenados previamente con una solución de cloruro de sodio al 0.9% p/v o una solución de glucosa al 5% p/v), no evidenciaron incompatibilidades con Ácido Zoledrónico.

Para evitar posibles incompatibilidades, dilúyase el concentrado de Ácido Zoledrónico con una solución de glucosa al 5% p/v o de cloruro de sodio al 0.9% p/v.

El concentrado de Ácido Zoledrónico no debe mezclarse con soluciones que contengan calcio, como la solución de Ringer

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

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. Si se produce una hipocalcemia clínicamente significativa, ésta se puede revertir con una infusión de gluconato de calcio

PRESENTACIONES:

Caja con 1 ó 5 frascos con 4mg/5 mL.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo ni la lactancia. Su venta requiere receta médica. Léase instructivo anexo.

Hecho en México, por: LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V.

Ética Farmacéutica desde 1938

Adolfo López Mateos No. 68, Col. Cuajimalpa

C.P. 05000, Deleg. Cuajimalpa de Morelos, D.F., México.

® Marca registrada

Reg. Núm. 027M2012 SSA IV