

Zolnic[®]

ácido zoledrónico

**Monografía de
Producto**

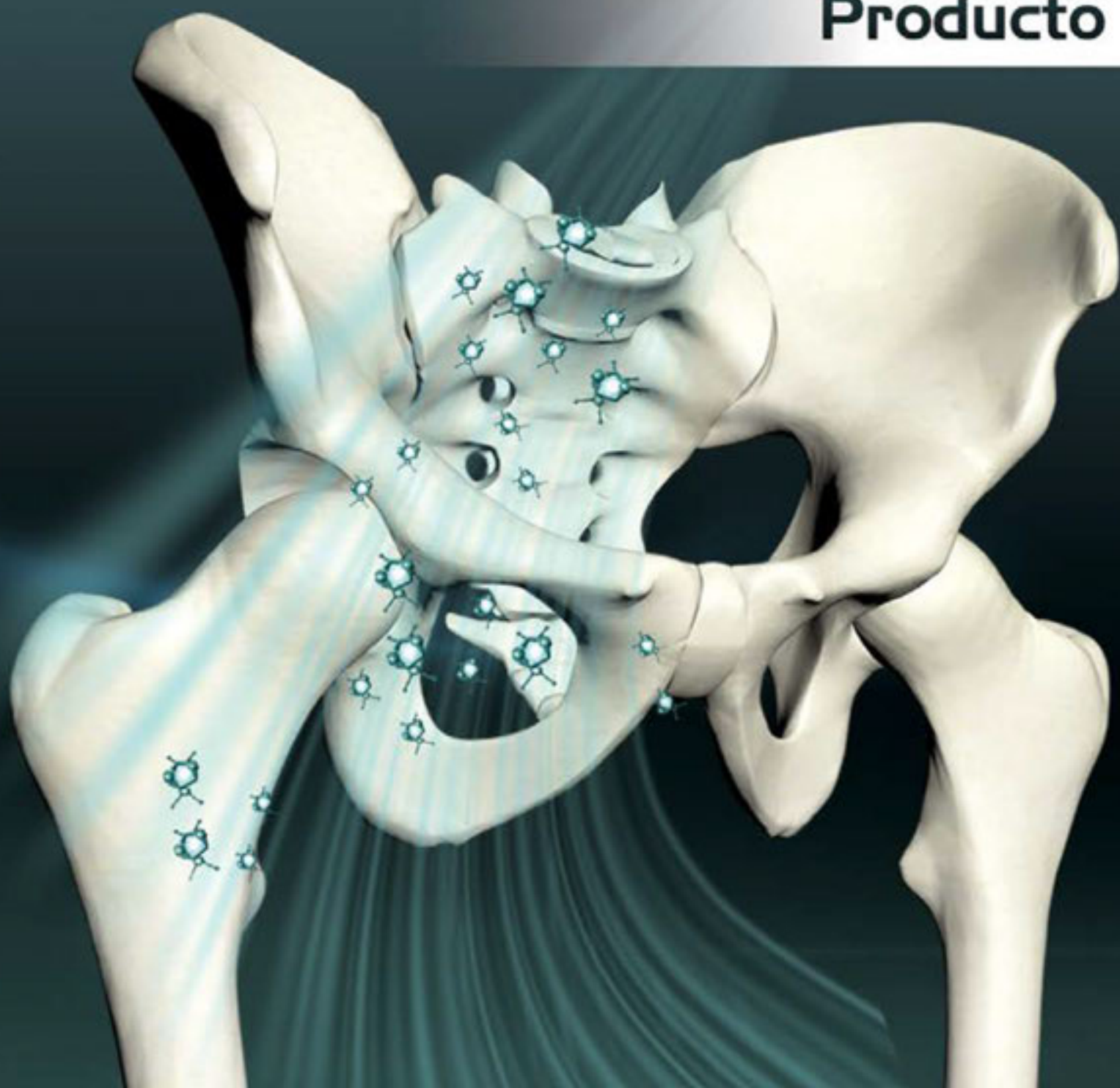


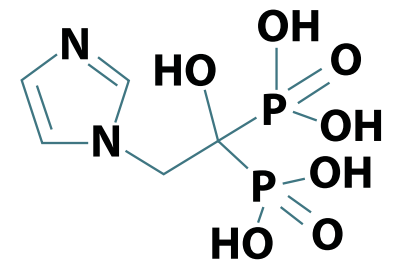


TABLA DE CONTENIDO:

	Página
I. INFORMACIÓN CLÍNICA: NOMBRE	2
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA	2
3. FORMA FARMACÉUTICA	2
4. INDICACIONES Y USO CLÍNICO	2
4.1 Indicaciones terapéuticas	2
4.2 Posología y forma de administración	2
4.3 Contraindicaciones	3
4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo general	3
4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción	5
4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia	5
4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas	5
4.8 Reacciones adversas	5
4.9 Sobredosis	7
5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS	7
5.1 Propiedades farmacodinámicas	7
5.2 Propiedades farmacocinéticas	12
5.3 Datos preclínicos sobre seguridad	13
5.4 Marcadores del recambio óseo	13
6. DATOS FARMACÉUTICOS	13
6.1 Lista de excipientes	13
6.2 Incompatibilidades	13
6.3 Periodo de validez	13
6.4 Precauciones especiales de conservación	14
6.5 Naturaleza y contenido del envase	14
6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones	14
7. CONSERVACIÓN	14
8. INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN	14
9. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR	15
10. REFERENCIAS	18

I. INFORMACIÓN CLÍNICA: NOMBRE

Nombre: Ácido Zoledrónico
Nombre químico: Ácido (1-hidroxi-2-imidazol-1-iletiliden) difosfónico.



2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 4 mg de Ácido Zoledrónico, equivalentes a 4.264 mg de Ácido Zoledrónico monohidrato.¹

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución para perfusión Polvo blanco a blanquecino y disolvente incoloro, transparente.¹

4. INDICACIONES Y USO CLÍNICO

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Zolnic[®] solo debe ser prescrito y administrado a los pacientes por profesionales sanitarios con experiencia en la adminis-

tración de bisfosfonatos intravenosos.
Posología

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (EREs) 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

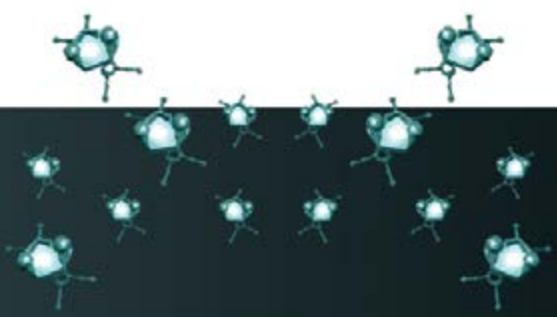
La dosis recomendada en hipercalcemia (concentración corregida de calcio sérico respecto a la albúmina 12,0 mg/dl ó 3.0 mmol/l) es una dosis única de 4 mg de Ácido Zoledrónico.

Insuficiencia renal

HIT: En los pacientes con HIT que también sufran insuficiencia renal grave el tratamiento con Zolnic[®] 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 µmol/l ó > 4.5 mg/dl. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica < 400 µmol/l ó < 4.5 mg/dl. (Ver sección 4.4).

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

Cuando se inicia el tratamiento con Zolnic[®] 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 Zolnic[®] 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 Zolnic[®] IPP A ACTINIUM FAMILIA.pdf, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 265 µmol/l ó > 3.0 mg/dl.



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 recomienda la siguiente dosis de Zolnic® (ver también sección 4.4).

Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	Dosis recomendada de Zolnic®*
> 60	4.0 mg de Ácido Zoledrónico
50–60	3.5 mg* de Ácido Zoledrónico
40–49	3.3 mg* de Ácido Zoledrónico
30–39	3.0 mg* de Ácido Zoledrónico

Ref.1

* Las dosis se han calculado asumiendo un AUC objetivo de 0,66 (mg x 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 Zolnic® 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 Zolnic® se reanudó únicamente cuando el nivel de creatinina volvió a hallarse dentro de un 10% del valor basal (ver sección 4.4). El tratamiento con Zolnic® 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. Sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Zolnic® 4 mg polvo y disolvente para solución para perfusión, reconstituido y posteriormente diluido en 100 ml (ver sección 6.6), se debe administrar como una perfusión intravenosa única durante, como mínimo, 15 minutos.

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis reducidas de Zolnic® (ver la sección anterior “Posología” y la sección 6.3).

Instrucciones para preparar dosis reducidas de Zolnic®

Retirar un volumen apropiado de la solución reconstituida (4 mg/5 ml) según sea necesario:

- 4.4 ml para una dosis de 3.5 mg
- 4.1 ml para una dosis de 3.3 mg
- 3.8 ml para una dosis de 3.0 mg

Para información sobre la reconstitución y dilución de Zolnic®, ver sección 6.6. La cantidad de solución reconstituida retirada deberá diluirse en 100 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0.9% p/V o en solución de glucosa al 5% p/V. La dosis deberá administrarse como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo.

La solución de Zolnic® reconstituida no se debe mezclar con otras soluciones para perfusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de Ringer lactato y se debe administrar como solución intravenosa única en una vía de perfusión separada. Los pacientes se deben mantener bien hidratados antes y después de la administración de Zolnic®.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros bisfosfonatos, o a alguno de los excipientes relacionados en la sección 6.1
- Lactancia. (Ver sección 4.6)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo general.

Los pacientes deben ser evaluados antes de la administración de Zolnic® 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 Zolnic®. 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.

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 Zolnic® supera el posible riesgo.

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

Zolnic® 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 Zolnic® 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 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 Zolnic® 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 Zolnic® 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 Zolnic®. Solamente deberá reanudarse el tratamiento con Zolnic® cuando la creatinina sérica vuelva a hallarse dentro de un 10% del valor basal. El tratamiento con Zolnic® 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 ≥400 µmol/l o ≥4.5 mg/dl para pacientes con HIT y ≥265 µmol/l o ≥3.0 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 ml/min), no se recomienda el uso de Zolnic® 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.

Osteonecrosis de mandíbula

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer, tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como Zolnic®. 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.

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 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.

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 Zolnic®. 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 Zolnic® 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

En ensayos clínicos, Zolnic® 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, (ver sección 5.2) aunque no se han realizado estudios 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 Zolnic® 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 Zolnic® en combinación con talidomida.

Se han recibido notificaciones de osteonecrosis de mandíbula (ONM) en pacientes tratados con Zolnic® y medicamentos antiangiogénicos de forma concomitante.

4.6 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 (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Zolnic® no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el Ácido Zoledrónico se excreta en la leche materna. Zolnic® está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia. (Ver sección 4.3).

Fertilidad

Se estudió el Ácido Zoledrónico en ratas para evaluar los potenciales efectos adversos sobre la fertilidad de la generación parental. 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar 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 Zolnic® en la conducción y utilización de máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los tres días posteriores a la administración de Zolnic®, 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 Zolnic® 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 I se muestran las frecuencias para cada uno de estos riesgos identificados.

Lista tabulada de reacciones adversas.

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

Tabla I

Las reacciones adversas están agrupadas por frecuencias, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (1/10), frecuentes (1/100 a <1/10), poco frecuentes (1/1,000 a <1/100), raras (1/10,000 a <1/1,000), muy raras (<1/10,000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

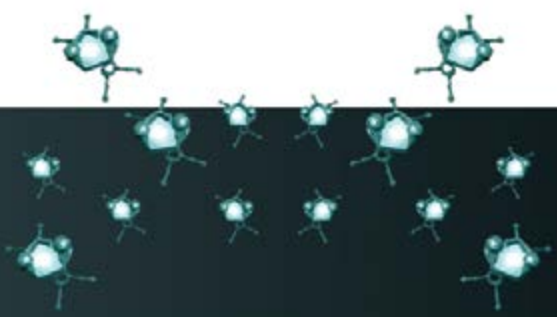
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes:	Anemia
	Poco frecuentes:	Trombocitopenia, leucopenia
	Raras:	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes:	Reacción de hipersensibilidad
	Raras:	Edema angioneurótico
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes:	Ansiedad, transtorno del sueño
	Raras:	Confusión.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes:	Cefalea
	Poco Frecuentes:	Mareo, parestesia, alteración del gusto, hipoestesia, hiperestesia, temblores, somnolencia
Trastornos oculares	Frecuentes:	Conjuntivitis
	Poco Frecuentes:	Visión borrosa, escleritis e inflamación orbital
	Muy raras:	Uveitis, episcleritis
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes:	Hipertensión, hipotensión, fibrilación auricular, hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio
	Raras:	Bradicardia



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
	Frecuentes:	Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco Frecuentes:	Calambres musculares, osteonecrosis de la mandíbula*
	Frecuentes:	Insuficiencia renal
Trastornos renales y urinarios	Poco Frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria
	Frecuentes:	Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y estornudos)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	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
	Frecuentes:	Hipofosfatemia
Exploraciones complementarias	Muy Frecuentes:	Incremento de creatinina y urea en la sangre, hipocalcemia
	Frecuentes:	Hipomagnesemia, hipokalemia
	Poco Frecuentes:	Hiperkalemia, Hipermatremia.
	Raras:	

* 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.

Ref.1



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Alteración de la función renal

Zolnic® se ha asociado con notificaciones de alteración renal. En un análisis agrupado de los datos de seguridad de los ensayos de registro de Zolnic® 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 Zolnic® (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 Zolnic 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 (ver sección 4.4).

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 Zolnic®. 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

La diferencia observada en este ensayo no se ha observado en otros ensayos con ácido zoledrónico, incluyendo los ensayos con Zolnic® (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 Zolnic®, 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).

4.9 Sobredosis

La experiencia clínica sobre la sobredosis con Zolnic® 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. ¹

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas, bisfosfonatos, clase terapéutica: M05BA08. El Ácido Zoledrónico pertenece a la clase de los bisfosfonatos y actúa principalmente en el hueso. Es un inhibidor de la resorción ósea osteoclástica.

La acción ósea selectiva de los bisfosfonatos se basa en su gran afinidad por el hueso mineralizado, pero el mecanismo molecular preciso que da lugar a la inhibición de la actividad osteoclástica aún no está claro. En estudios de larga duración en animales, el Ácido Zoledrónico inhibe la resorción ósea sin perjudicar la formación, mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso. Además de ser un muy potente inhibidor de la resorción ósea, el Ácido Zoledrónico también posee varias propiedades antitumorales que pueden contribuir a su eficacia general en el tratamiento de la metástasis ósea. Se han demostrado las siguientes propiedades en ensayos preclínicos:

• *In vivo*: Inhibición de la resorción ósea osteoclástica, lo que altera el microentorno de la médula ósea haciéndolo menos favorable al crecimiento de la célula tumoral, actividad antianangiogénica y actividad analgésica.

• *In vitro*: Inhibición de la proliferación osteoblástica, actividad citostática directa y pro-apoptótica sobre las células tumorales, efecto citostático sinérgico con otros fármacos anticancerígenos, actividad antiadhesiva/invasiva.

Resultados de los ensayos clínicos en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (EREs) en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea

El primer estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo comparó 4 mg de Ácido Zoledrónico con placebo para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (ERE) en pacientes con cáncer de próstata. La administración de 4 mg de Ácido Zoledrónico disminuyó significativamente la proporción de pacientes que experimentaron al menos un evento relacionado con el esqueleto (ERE), retrasó la mediana de tiempo hasta el primer ERE en más de 5 meses y redujo la incidencia anual de eventos por paciente – tasa de morbilidad esquelética. El análisis de eventos múltiples mostró una reducción del riesgo del 36% en el desarrollo de ERE en el grupo de 4 mg de Ácido Zoledrónico en comparación con placebo. Los pacientes que recibieron 4 mg de Ácido Zoledrónico registraron un menor incremento del dolor que los que recibieron placebo, alcanzando diferencias significativas en los meses 3, 9, 21 y 24. Un menor número de pacientes tratados con 4 mg de Ácido Zoledrónico sufrió fracturas patológicas. Los efectos del tratamiento fueron menos pronunciados en pacientes con lesiones blásticas. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 2.¹

En un segundo estudio, que incluía tumores sólidos diferentes del cáncer de mama y de próstata, 4 mg de Ácido Zoledrónico redujeron significativamente la proporción de pacientes con un ERE, retrasó la mediana de tiempo hasta el primer ERE en más de 2 meses y redujo la tasa de morbilidad esquelética. El análisis de eventos múltiples mostró una reducción del riesgo del 30,7% en el desarrollo de ERE en el grupo de 4 mg de Ácido Zoledrónico en comparación con placebo. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 3.²

Tabla 2: Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de próstata que recibían terapia hormonal)

	Algún ERE (+HT)		Fracturas*		Radioterapia ósea	
	Ácido Zoledrónico 4 mg	Placebo	Ácido Zoledrónico 4 mg	Placebo	Ácido Zoledrónico 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporción de pacientes con EREs (%)	38	49	17	25	26	33
Valor p	0,028		0,052		0,119	
Media de tiempo hasta ERE (días)	488	321	NA	NA	NA	640
Valor p	0,009		0,020		0,055	
Tasa de morbilidad esquelética	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valor p	0,005		0,023		0,060	
Reducción del riesgo de sufrir eventos múltiples ** (%)	36	-	NP	NP	NP	NP
Valor p	0,002		NP		NP	

Ref.1

* Incluye las fracturas vertebrales y no vertebrales.

** Toma en cuenta todas las complicaciones óseas, el número total y el tiempo transcurrido hasta que se produjo cada complicación durante el estudio.

NA No se alcanzó

NP No procede

Tabla 3: Resultados de eficacia (tumores sólidos distintos de cáncer de mama o próstata)

	Algún ERE (+HT)		Fracturas*		Radioterapia ósea	
	Ácido Zoledrónico 4 mg	Placebo	Ácido Zoledrónico 4 mg	Placebo	Ácido Zoledrónico 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proporción de pacientes con EREs (%)	39	48	16	22	29	34
Valor p	0,039		0,064		0,173	
Media de tiempo hasta ERE (días)	236	155	NA	NA	424	307
Valor p	0,009		0,020		0,079	
Tasa de morbilidad esquelética	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valor p	0,012		0,066		0,099	
Reducción del riesgo de sufrir eventos múltiples ** (%)	30,7	-	NP	NP	NP	NP
Valor p	0,003		NP		NP	

Ref.2

* Incluye las fracturas vertebrales y no vertebrales.

** Toma en cuenta todas las complicaciones óseas, el número total y el tiempo transcurrido hasta que se produjo cada complicación durante el estudio.

NA No se alcanzó

NP No procede

En un tercer ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego, se comparó 4 mg de ácido zoledrónico con pamidronato 90 mg cada 3 o 4 semanas en pacientes con mieloma múltiple o cáncer de mama con al menos una lesión ósea. Los resultados demostraron que 4 mg de ácido zoledrónico mostraban una eficacia comparable a pamidronato 90 mg en la prevención de EREs.

El análisis de eventos múltiples reveló una reducción significativa del riesgo del 16% en pacientes tratados con 4 mg de Ácido Zoledrónico en comparación con los pacientes que recibieron pamidronato.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 4.³

Tabla 4: Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de mama o mieloma múltiple)

	Algún ERE (+HIT)		Fracturas*		Radioterapia ósea	
	Ácido Zoledrónico 4 mg	Pam 90 mg	Ácido Zoledrónico 4 mg	Pam 90 mg	Ácido Zoledrónico 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proporción de pacientes con EREs (%)	48	52	37	39	19	24
Valor p	0,198		0,653		0,037	
Mediana de tiempo hasta ERE (días)	376	356	NA	714	NA	NA
Valor p	0,151		0,672		0,026	
Tasa de morbilidad esquelética	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valor p	0,084		0,614		0,015	
Reducción del riesgo de sufrir eventos múltiples** (%)	16	-	NP	NP	NP	NP
Valor p	0,030		NP		NP	

Ref.3

* Incluye las fracturas vertebrales y no vertebrales.

** Toma en cuenta todas las complicaciones óseas, el número total y el tiempo transcurrido hasta que se produjo cada complicación durante el estudio.

NA No se alcanzó

NP No procede

Se estudiaron también 4 mg de Ácido Zoledrónico en un ensayo controlado con placebo, randomizado y doble ciego en 228 pacientes con metástasis óseas documentadas a partir de cáncer de mama, para evaluar el efecto de 4 mg de Ácido Zoledrónico sobre la tasa de eventos relacionados con el esqueleto (ERE), calculada como el número total de eventos EREs (excluyendo hipercalcemia y ajustado para fractura previa), dividido por el periodo total de riesgo.

Los pacientes recibieron 4 mg de Ácido Zoledrónico o placebo cada cuatro semanas durante un año.

Los pacientes se distribuyeron a partes iguales entre los grupos tratados con Ácido Zoledrónico y con placebo.

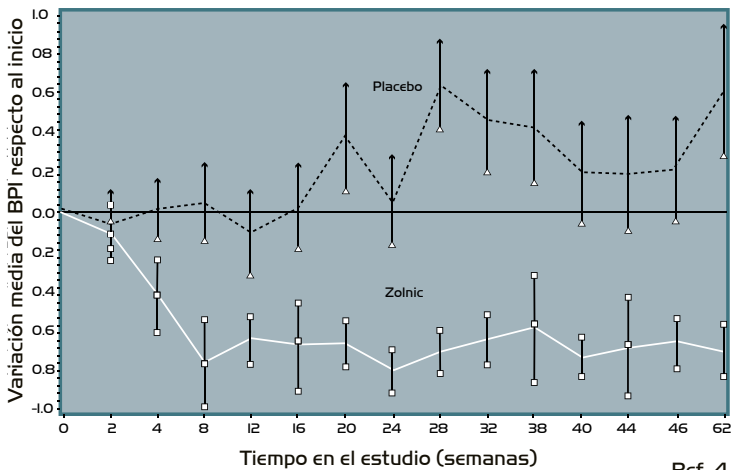
La tasa de EREs (eventos/persona año) fue 0,628 para ácido zoledrónico y 1,096 para placebo.

La proporción de pacientes con al menos un EREs (excluyendo hipercalcemia) fue de 29.8% en el grupo tratado con ácido zoledrónico frente a 49.6% en el grupo con placebo (p=0.003). La mediana de tiempo hasta el inicio del primer EREs no se alcanzó en el brazo de tratamiento con Ácido Zoledrónico al final del ensayo y fue significativamente prolongada comparado con placebo (p=0.007). En un análisis de evento múltiple 4 mg de ácido zoledrónico redujeron el riesgo de EREs en un 41% (RR=0.59, p=0.019) comparado con placebo.

En el grupo tratado con Ácido Zoledrónico, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de medida del dolor (utilizando el “Brief Pain Inventory”, BPI) a las 4 semanas y en cada punto de tiempo posterior durante el estudio, en comparación a placebo (Figura I).

La puntuación en la escala de dolor obtenida con Ácido Zoledrónico fue consistentemente inferior a la basal y la reducción de dolor se acompañó de una tendencia decreciente en las puntuaciones obtenidas en la escala de uso de analgésicos.⁴

Figura I: Cambios medios en la puntuación de BPI respecto al valor basal. Las diferencias estadísticamente significativas están marcadas (*p<0.05) para las comparaciones entre tratamientos (4 mg de ácido zoledrónico frente a placebo)



Ref. 4

Resultados de los ensayos clínicos sobre prevención de las fracturas y la pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama en fase inicial (CMI) tratadas con inhibidores de la aromatasa (IA)

Se llevaron a cabo dos estudios paralelos en los que participaron 600 y 1,065 pacientes, respectivamente, para evaluar la eficacia de Zolnic® (Ácido Zoledrónico, 4 mg I.V. cada 6 meses) en la prevención de las fracturas y la pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas con CMI tratado con inhibidores de la aromatasa, población con mayor tasa de fracturas que la población general de mujeres posmenopáusicas de la misma edad. En uno de los estudios las pacientes fueron evaluadas a los 24 meses (n = 391). En un análisis conjunto de la eficacia a los 12 meses, las pacientes en las que se inició un tratamiento adyuvante con 2.5 mg diarios de Femara (letrozol) fueron asignadas aleatoriamente al tratamiento inmediato (832 pacientes) o diferido (833 pacientes) con 4 mg de Zolnic® I.V. cada 6 meses. En el primer grupo, el tratamiento con Zolnic® empezó al mismo tiempo que el tratamiento con Femara, mientras que en el segundo comenzó cuando la DMO de la columna lumbar o de la totalidad de la cadera alcanzó un valor T inferior a -2.0 desviaciones estándar, o cuando se produjo una nueva fractura clínica de origen no traumático.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la DMO. Una masa ósea (DMO) baja se asocia a un mayor riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas. A lo largo de 24 meses, el tratamiento inmediato con Zolnic® se correlacionó sistemáticamente con un aumento progresivo de la DMO, mientras que con el tratamiento diferido se registró una reducción progresiva de esta. En comparación con el tratamiento diferido, el tratamiento inmediato con Zolnic® (4 mg I.V. cada 6 meses) se asoció desde los 6 meses en adelante a una mejoría estadísticamente significativa (p < 0.0001) de la variación porcentual media de la DMO de la columna lumbar (L1-L4) y de la totalidad de la cadera respecto a los valores iniciales. los resultados relativos a la eficacia se presentan en la siguiente página. En un estudio sobre el Ácido Zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica se observó un aumento similar de la densidad mineral ósea, correspondiente a reducciones del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales y de la cadera a lo largo de 3 años del 70% y el 40 %, respectivamente. El tratamiento con Ácido Zoledrónico tuvo un efecto significativo en la prevención de la pérdida de DMO en pacientes posmenopáusicas con CMI tratado con inhibidores de la aromatasa, con la consiguiente reducción del riesgo de fracturas en esta población.¹

Tabla 5: Media de Mínimos Cuadrados (MMC) de la variación porcentual de la DMO de la columna lumbar y de la totalidad de la cadera a los 12 y a los 24 meses respecto a los valores iniciales

Mes	Tratamiento inmediato# (N)	Tratamiento diferido ## (N)	MMC de la diferencia (IC 95%)
12º mes Columna lumbar	+2,03 (715)	-3,11 (719)	-5,2* (4,8-5,6)
12º mes Cadera	+1,23 (713)	-2,20 (723)	3,5* (3,2-3,8)
24º mes Columna lumbar	+3,06 (200)	-2,89 (191)	5,9* (5,0-6,8)
24º mes Cadera	+1,47 (201)	-3,24 (190)	4,7* (4,1-5,3)

Ref. 1

Tratamiento inmediato: en todas las pacientes se inició el tratamiento I.V. con 4 mg de Zolnic® cada 6 meses al mismo tiempo que el tratamiento adyuvante con Femara.

Tratamiento diferido: se inició el tratamiento I.V. con 4 mg de Zolnic® cada 6 meses cuando la DMO alcanzó un valor T inferior a -2 desviaciones o cuando se produjo una nueva fractura clínica de origen no traumático.

* p < 0.0001.

Resultados de los ensayos clínicos en el tratamiento de la HIT

Los ensayos clínicos en hipercalcemia inducida por tumor (HIT) demostraron que el ácido zoledrónico se caracteriza por disminuir el calcio sérico y la excreción urinaria de calcio. En los estudios de Fase I de búsqueda de dosis en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor (HIT) de leve a moderada, las dosis efectivas ensayadas estuvieron en el rango de aproximadamente 1.2–2.5 mg.

Para valorar los efectos de 4 mg de Ácido Zoledrónico frente a 90 mg de pamidronato, se combinaron los resultados de dos ensayos multicéntricos principales en pacientes con HIT en un análisis previamente planificado. Hubo una normalización más rápida de las concentraciones corregidas de calcio sérico en el día 4 para 8 mg de Ácido Zoledrónico, y en el día 7 para 4 mg y 8 mg de Ácido Zoledrónico.

Se observaron las proporciones de respuesta siguientes:

Tabla 6: Proporción de individuos con respuesta completa por día en estudios combinados de HIT

	4º día	7º día	10º día
Zolnic, 4 mg (N = 86)	45.3% (p=0.104)	82.6% (p=0.005)*	88.4% (p=0.002)*
Zolnic, 8 mg (N=90)	55.6% (p=0.021)*	83.3% (p= 0.010)*	86.7% (p= 0.015)*
Pamidronato, 90 mg (N=99)	33.3%	63.6%	69.7%

Ref. 1, 5

* Valores de p comparados con palmidronato



La mediana de tiempo hasta la normocalcemia fue de 4 días. La mediana de tiempo hasta la recaída (reelevación de los valores de calcio sérico corregidos respecto a la albúmina 2,9 mmol/l) fue de 30 a 40 días para los pacientes tratados con Ácido Zoledrónico frente a 17 días para los tratados con 90 mg de pamidronato (valores de p: 0.001 para 4 mg y 0.007 para 8 mg de Ácido Zoledrónico). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos dosis de Ácido Zoledrónico.

En los ensayos clínicos a 69 pacientes que recayeron o fueron refractarios al tratamiento inicial (Ácido Zoledrónico 4 mg, 8 mg o pamidronato 90 mg) se les repitió el tratamiento con 8 mg de Ácido Zoledrónico. La tasa de respuesta en estos pacientes fue de aproximadamente el 52%. Dado que a estos pacientes se les repitió el tratamiento solo con la dosis de 8 mg, no se dispone de datos que permitan la comparación con la dosis de 4 mg de Ácido Zoledrónico.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor (HIT), el perfil de seguridad global de los tres grupos de tratamiento (4 mg y 8 mg de Ácido Zoledrónico y 90 mg de pamidronato) fue similar en cuanto a tipo y gravedad.^{1,5}

Población pediátrica

Resultados del ensayo clínico en el tratamiento de osteogénesis imperfecta grave en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad.

Se compararon los efectos del Ácido Zoledrónico intravenoso en el tratamiento de pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con osteogénesis imperfecta grave (tipos I, III y IV) con los efectos de pamidronato intravenoso, en un ensayo abierto, internacional, multicéntrico, aleatorizado con 74 y 76 pacientes en cada grupo de tratamiento, respectivamente. El periodo de tratamiento del estudio fue de 12 meses precedidos por un periodo de screening de 4 a 9 semanas durante el cual se tomaron suplementos de vitamina D y calcio elemental durante al menos 2 semanas.

En el programa clínico los pacientes de 1 a < 3 años recibieron 0,025 mg/kg de Ácido Zoledrónico (hasta una dosis única máxima de 0.35 mg) cada 3 meses y los pacientes de 3 a 17 años recibieron 0,05 mg/kg de Ácido Zoledrónico (hasta una dosis única máxima de 0,83 mg) cada 3 meses. Se llevó a cabo un ensayo de extensión para examinar la seguridad general y renal a largo plazo de la administración de Ácido Zoledrónico una vez al año o dos veces al año durante el periodo de tratamiento de la extensión de 12 meses en niños que habían completado un año de tratamiento con Ácido Zoledrónico o pamidronato en el estudio principal.

La variable principal del estudio fue el porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar desde el inicio hasta después de 12 meses de tratamiento. Los efectos del tratamiento sobre la DMO estimados fueron similares, pero el diseño del ensayo no fue suficientemente robusto para establecer la no inferioridad de eficacia para el Ácido Zoledrónico. En particular, no se observó una evidencia clara de eficacia sobre la incidencia de fracturas o de dolor. Se notificaron efectos adversos de fracturas de los huesos largos en las extremidades inferiores en aproximadamente un 24% (fémur) y 14% (tibia) de los pacientes con osteogénesis imperfecta grave tratados con Ácido Zoledrónico frente a un 12% y 5% de pacientes tratados con pamidronato, independientemente del tipo de enfermedad y de la causalidad pero la incidencia global de fracturas fue comparable para los pacientes tratados con Ácido Zoledrónico y con pamidronato: 43%(32/74) frente a 41% (31/76). La interpretación del riesgo de fractura se confunde con el hecho que las fracturas son acontecimientos frecuentes en pacientes con osteogénesis imperfecta grave, como parte del proceso de la enfermedad.

El tipo de reacciones adversas observadas en esta población fue similar a las observadas anteriormente en adultos con procesos malignos avanzados que afectan al hueso (ver sección 4.8). Las reacciones adversas, agrupadas por frecuencia, se presentan en la Tabla 6.

Se utiliza la siguiente clasificación convencional: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1,000 a <1/100), raras (≥1/10,000 a <1/1,000), muy raras (<1/10,000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 6: Reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta¹

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes:	Cefalea
Trastornos cardiacos	Frecuentes:	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes:	Nasofaringitis
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuentes: Frecuentes:	Vómitos, náuseas Dolor abdominal
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes:	Dolor en las extremidades, artralgia, dolor musculoesquelético
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuentes: Frecuentes:	Hipofosfatemia Pirexia, fatiga Reacción de fase aguda, dolor
Exploraciones complementarias	Muy Frecuentes: Frecuentes:	Hipocalcemia Hipofosfataemia

Ref. 1

¹ Las reacciones adversas que aparecieron con frecuencia <5% se evaluaron médicamente y se demostró que estos casos eran consistentes con el perfil de seguridad bien establecido de Zolnic® (ver sección 4.8)

En pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta grave, el ácido zoledrónico parece que está asociado con riesgos más pronunciados de reacción de fase aguda, hipocalcemia y taquicardia no explicada, comparado con pamidronato, pero esta diferencia disminuyó tras las perfusiones posteriores.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Ácido Zoledrónico en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor y la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Perfusiones únicas y múltiples durante 5 y 15 minutos de 2, 4, 8 y 16 mg de Ácido Zoledrónico en 64 pacientes con metástasis ósea dieron como resultado los datos farmacocinéticos siguientes, observándose que son independientes de la dosis.

Después de iniciar la perfusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas de Ácido Zoledrónico aumentaron rápidamente, alcanzando el pico al final del periodo de perfusión, seguido de un rápido descenso hasta < 10% del pico

después de 4 horas y < 1% del pico después de 24 horas, con un periodo subsiguiente prolongado de concentraciones muy bajas que no superan el 0.1% del pico antes de la segunda perfusión de Ácido Zoledrónico el día 28.

El Ácido Zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina por un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con semividas de t ½ α 0,24 y t ½ β 1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una semivida de eliminación terminal de t ½γ 146 horas. Después de dosis múltiples cada 28 días no hubo acumulación de ácido zoledrónico en plasma.

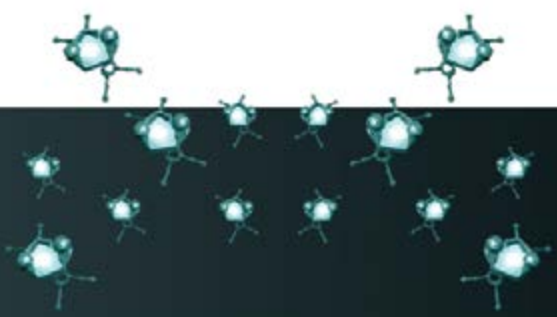
El Ácido Zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el 39 ± 16% de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que la restante se une principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente volviendo a la circulación sistémica y se elimina por vía renal.

El aclaramiento corporal total es 5.04 ± 2.5 l/h, independiente de la dosis, y no está afectado por el sexo, edad, raza, ni peso corporal. Incrementando el tiempo de perfusión de 5 a 15 minutos se produjo un descenso del 30% en la concentración de Ácido Zoledrónico al final de la perfusión, sin afectar al área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo.

La variabilidad entre pacientes de los parámetros farmacocinéticos para el ácido zoledrónico fue elevada, tal como se ha visto con otros bisfosfonatos.

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 humanas del citocromo P450 *in vitro*, no acusa biotransformación, y en estudios con animales, < 3% de la dosis administrada se recuperó en heces, lo cual indica que la función hepática no desempeña una función importante en la farmacocinética del Ácido Zoledrónico.

El aclaramiento renal del Ácido Zoledrónico se correlacionó significativamente de forma positiva con el aclaramiento de creatinina, representando el aclaramiento renal el 75 ± 33% del aclaramiento de creatinina, que mostró una media de 84 ± 29 ml/min (rango de 22 a 143 ml/min) en los 64 pacientes con cáncer estudiados. El análisis de la población mostró que para un paciente con un aclaramiento de creatinina de 20 ml/min (insuficiencia renal grave), o 50 ml/min (insuficiencia moderada), el correspondiente aclaramiento esperado de ácido zoledrónico sería de 37% ó 72% respectivamente, del de un paciente con un aclaramiento de creatinina de 84 ml/min.



Sólo se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

El Ácido Zoledrónico carece de afinidad por los componentes celulares de la sangre; su unión a proteínas plasmáticas es baja (aproximadamente 56%) e independiente de la concentración de Ácido Zoledrónico.

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.

5.3 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 también fue bien tolerada.

El hallazgo más frecuente en estudios de dosis repetidas consistió en un aumento de la sustancia esponjosa primaria en las metáfisis 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 (NOAELs) 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 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

5.4 Marcadores del recambio óseo

En un subgrupo de pacientes se determinaron la fosfatasa alcalina ósea ($n = 464$) y el telopéptido N sérico ($n = 182$) a los 12 meses. El tratamiento i.v. con 4 mg de Zolnic® cada 6 meses redujo significativamente los marcadores del recambio óseo en las pacientes cuyo tratamiento se inició inmediatamente, y los mantuvo dentro de los límites normales premenopáusicos a lo largo de los 12 meses, lo que indica que se produjo una inhibición suficiente, pero no excesiva, del recambio óseo.¹

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes.

Vial de polvo:	Manitol Citrato de sodio
Ampolla disolvente:	Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Para evitar incompatibilidades potenciales, la solución reconstituida de Zolnic® se diluye con una solución de cloruro sódico al 0,9% p/V o una solución de glucosa al 5% p/V.

Este medicamento no se debe mezclar con otras soluciones para perfusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de Ringer lactato, debiendo administrarse como una solución intravenosa única en una vía de perfusión distinta.

6.3 Periodo de validez

Frasco no abierto: 3 años.

Después de la reconstitución y dilución: Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y diluida para perfusión se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento durante su uso son responsabilidad del usuario y no deberían

superar en condiciones normales las 24 horas a 2°C – 8°C. La solución conservada en nevera debe alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación de la solución reconstituida para perfusión (ver sección 6.3)

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de polvo: vial de vidrio incoloro de 6 ml, vidrio hidrolítico tipo I.

Ampolla de disolvente: ampolla de vidrio incoloro de 5 ml.

Envases conteniendo 1 vial y 1 ampolla de agua para preparación inyectable.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo debe ser primero reconstituido en el vial utilizando los 5 ml de agua para preparaciones inyectables de la ampolla suministrada. La disolución debe ser completa antes de extraer la solución. La cantidad de solución reconstituida requerida se diluye posteriormente con 100 ml de una solución para perfusión exenta de calcio (solución de cloruro sódico al 0,9% p/V o solución de glucosa al 5% p/V).

En la sección 4.2 se adjunta información adicional sobre la manipulación de Zolnic®, incluyendo instrucciones para la preparación de dosis reducidas.

Durante la preparación de la perfusión se deben utilizar técnicas asépticas. Para un sólo uso.

Sólo se deben utilizar soluciones transparentes libres de partículas y de coloración.

Se advierte a los profesionales sanitarios que no eliminen la porción no utilizada de Zolnic® mediante sistema de desagüe doméstico.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.¹

7. CONSERVACIÓN

Véase también el envase exterior.

Zolnic® no debe utilizarse después de La fecha de caducidad indicada en el envase (<<EXP>>).

Solución reconstituida:

La solución de Zolnic® se mantiene estable durante 24 h a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C tras su dilución en 100 ml de solución salina isotónica o solución de glucosa al 5 % p/v. Tras la dilución en condiciones asépticas, es preferible usar de inmediato el producto diluido. Si no se usa de inmediato, el tiempo y las condiciones de conservación antes de su uso quedan bajo la responsabilidad del profesional sanitario. No deben transcurrir más de 24 h entre la dilución, la conservación a 2-8 °C en refrigerador y el final de la administración del producto.¹

8. INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

El concentrado de Zolnic®, 4 mg/5 ml, para solución de infusión se destina exclusivamente a la administración par vía intravenosa. Antes de administrar el producto es preciso diluir 5.0 ml del concentrado de un vial, o el volumen de concentrado extraído según se necesite, con 100 ml de solución para infusión sin calcio, es decir, una solución de cloruro sódico al 0.9% p/v o de glucosa al 5 % p/v. Si la solución ha estado refrigerada, se debe esperar a que alcance nuevamente la temperatura ambiente antes de administrarla. Véase también el apartado POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.¹

Nota: Zolnic® debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

9. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

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).

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.

No debe administrarse Ácido Zoledrónico 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.

El concentrado se diluye en 100 ml de solución glucosada al 5% p/v o de cloruro de sodio al 0.9% p/v y se administra como infusión intravenosa única durante no menos de 15 minutos.

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

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 µmol/l o > 4.5 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 µmol/l o <4.5 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 µmol/l o > 3.0 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 (Ácido Zoledrónico)

Dosis recomendada	
> 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 mg/dl), un aumento > 0.5 mg/dl;

En los pacientes con concentraciones de creatinina sérica anómalas al inicio

(< 1.4 mg/dl), un aumento > 1.0 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.

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. 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.

PRESENTACION

Caja con 1 ampula 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.

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. No. 027M2012 SSA IV

IO. REFERENCIAS

- 1- Zometa, Resumen de características de producto. Novartis Pharma.
- 2- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS. y cols. Ácido Zoledrónico para cáncer de pulmón y otro grupo de tumores sólidos. Eficacia y seguridad a largo plazo del ácido zoledrónico en el tratamiento de las metástasis óseas en pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico y otros tumores sólidos: Estudio aleatorizado, fase III, doble ciego, controlado con placebo. 2004;100:2613-2621. *American Cancer Society. Cancer*; June 15, 2004, Vol.100. Number 12.
- 3- Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM. y cols. Tratamiento de primera línea con Ácido Zoledrónico en comparación con el ácido clodronico en el mieloma múltiple (MRC Mieloma IX): ensayo controlado aleatorio. *Lancet*. 2010;376:1989-1999.
- 4- Kohno N, Aogi K, Minami H. y cols. El Ácido Zoledrónico reduce significativamente las complicaciones esqueléticas vs. placebo en mujeres japonesas con metástasis óseas por cáncer de mama. Estudio aleatorizado, controlado con placebo. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:3314-3321.
- 5- Major P, Lortholary A, Hon J, y cols. El Ácido oledrónico es superior a pamidronato en el tratamiento de la hipercalcemia maligna: Análisis agrupado de dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:558-567.
- 6- Información Para Prescribir, Zolnic.

No. de Autorización S. S. A:

NUEVO

Zolnic[®]

ácido zoledrónico



ALTA **Tecnología**

Para la Reconstrucción Ósea

