



# Ácido Zoledrónico

4 mg/ 5 mL

Solución Inyectable  
Solución Intravenosa



Inhibidor de la  
Reabsorción  
Osea

- **Tratamiento de la Hipercalcemia**  
inducida por Neoplasia Maligna (HNM)
- **Tratamiento de pacientes**  
con Mieloma Múltiple o con metástasis óseas  
documentadas de tumores sólidos, concomitante  
con quimioterapia estándar antineoplásica.

Presentación

Caja x 1

Registro ISP No.

F-18858/11



**Vitalis**  
PHARMACEUTICAL

Sabe mucho de vida

[www.labvitalis.com](http://www.labvitalis.com)

# Acido Zoledrónico

Solución Inyectable

4 mg /5 mL



**DESCRIPCIÓN:** Solución translúcida incolora. Se utiliza para curar fracturas de huesos y para el tratamiento de Enfermedades Metabólicas Óseas.

**CLASIFICACIÓN TERAPEUTICA:** Inhibidor de la resorción ósea.

**INDICACIONES:** Regulador del metabolismo óseo. Prevención de complicaciones óseas (fracturas patológicas compresión medular irritación o cirugía del hueso o de la hipercalemia inducida por tumor) en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso. Tratamiento de la hipercalemia de neoplasia maligna (HNM).

**FARMACOCINETICA:** El Ácido Zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina mediante un proceso trifásico: desaparición bifásica rápida de la circulación general con semividas de 0.24 (t<sub>1/2a</sub>) y de 1.87 (t<sub>1/2b</sub>) horas seguido por una fase de eliminación larga con una semivida de eliminación terminal de 146 horas (t<sub>1/2g</sub>). No se observa acumulación de fármaco en el plasma tras la administración de dosis múltiples del mismo cada 28 días. El Ácido Zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. En las primeras 24 horas el 39 ± 16% de la dosis administrada se recupera en la orina mientras el resto queda unido principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente de nuevo a la circulación general y se elimina por vía renal. La depuración (clearance) corporal total es de 5.04 ± 2.5 l/h independientemente de la dosis del sexo de la edad de la raza y del peso corporal. Un aumento del tiempo de infusión de 5 a 15 minutos causa una disminución del 30% en la concentración de Ácido zoledrónico al final de la infusión pero no ejerce efecto alguno en el AUC (área bajo la curva de concentraciones en función del tiempo).

No se tienen datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con hipercalemia o insuficiencia hepática. El ácido zoledrónico no inhibe las enzimas del citocromo P-450 del hombre in vitro no presenta biotransformación y en los estudios con animales menos del 3% de la dosis administrada se recupera en las heces lo cual indica que el hígado no desempeña ninguna función importante en la farmacocinética del ácido zoledrónico.

La depuración (clearance) renal del ácido zoledrónico se correlaciona de forma significativamente positiva con la depuración de la creatinina siendo la depuración renal el 75 ± 33% de la depuración de la creatinina cuya media fue de 84 ± 29 ml/min (de 22 a 143 ml/min) en los 64 pacientes oncológicos estudiados. El análisis poblacional demostró que para un paciente cuya depuración de creatinina fuera de 20 ml/min (insuficiencia renal grave) ó de 50 ml/min (insuficiencia moderada) la depuración predicha correspondiente del ácido zoledrónico sería del 37 ó 72% respectivamente de la de un paciente con una depuración de creatinina de 84 ml/min.

Sólo se dispone de escasos datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min). El ácido zoledrónico carece de afinidad por los componentes celulares de la sangre y la unión a proteínas plasmáticas es reducida (cerca del 56%) e independiente de la concentración de ácido zoledrónico.

**CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al medicamento o a otros bifosfonatos, tiroxosis, niños, deficiencia renal, embarazo, lactancia. Se recomienda la rehidratación del paciente con solución salina normal antes de la terapéutica o durante la misma, no se debe aplicar junto con otros bifosfonatos.

**ADVERTENCIAS:** El medicamento debe diluirse en una solución para infusión exenta de calcio. Se recomienda la rehidratación del paciente con solución salina normal antes de la terapéutica o durante la misma, no se debe aplicar junto con otros bifosfonatos.

**PRECAUCIONES:**

- Los pacientes con hipercalemia de malignidad deben ser rehidratado adecuadamente antes de la administración del ácido zoledrónico.
- Diabetes, insuficiencia cardíaca, no debe utilizarse en tratamientos en estado agudo de asma.
- Insuficiencia renal

**DOSIFICACIÓN:** Prevención de complicaciones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso. **Adultos y ancianos:** La dosis recomendada en prevención de las complicaciones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso es de 4 mg de Ácido Zoledrónico en solución reconstituida y posteriormente diluida (diluida con 100 ml de solución de glucosa al 5% p/v o de cloruro de sodio al 0.9% p/v) administrada como infusión I.V. 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 HNM: Adultos y ancianos:** La dosis recomendada en la hipercalemia (calcio sérico corregido según la albúmina <sup>3</sup> 12.0 mg/dl o 3.0 mmol/l) es de 4 mg de Ácido Zoledrónico en solución reconstituida y posteriormente diluida (diluida con 100 ml de solución de glucosa al 5% p/v o de cloruro de sodio al 0.9% p/v) administrada como infusión I.V. única de 15 minutos. Se ha de mantener al paciente bien hidratado antes y después de la administración de Ácido Zoledrónico.

**Repetición del tratamiento de la HNM:** Los pacientes que manifiesten una respuesta completa (normalización del calcio sérico  $\leq$  2.7 mmol/l) y luego una recidiva o que no respondan al tratamiento inicial pueden recibir nuevamente una única infusión intravenosa de 8 mg de Ácido Zoledrónico de 15 minutos de duración. No obstante debe transcurrir por lo menos una semana antes de repetir el tratamiento para dar cabida a que se produzca una respuesta completa a la dosis inicial. En los estudios clínicos 69 de estos pacientes recibieron tratamiento con 8 mg de Ácido Zoledrónico.

La solución para esta infusión se prepara reconstituyendo los contenidos de dos viales (frascos ampolla) de Ácido Zoledrónico 4 mg que se combinan y diluyen luego con 100 ml de una solución de glucosa al 5% p/v o de cloruro de sodio al 0.9% p/v.

El porcentaje de respuestas observadas en estos pacientes nuevamente tratados fue del 52%.

La mediana de tiempo transcurrido hasta la recidiva es de 30 días con una dosis de 4 mg y de 40 días con una dosis de 8 mg de Ácido Zoledrónico.

**Insuficiencia renal HCM:** En esta población no es necesario ajustar la dosis de los pacientes afectados de HNM con insuficiencia renal leve o moderada (creatinina sérica < 400 mmol/l o < 4.5 mg/dl o una depuración [clearance] de la creatinina de <sup>3</sup> 30 ml/min calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault). Se ha de vigilar atentamente la función renal en todos los pacientes que reciben Ácido zoledrónico y se debe evaluar el posible deterioro de esta función antes del tratamiento con Ácido Zoledrónico. **Prevención de complicaciones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso:** En los pacientes afectados de insuficiencia renal leve o moderada (definida para esta población como una cifra de creatinina sérica < 265 mmol/l o < 3.0 mg/dl en los ensayos clínicos) no es necesario ajustar la dosis antes del inicio del tratamiento. Puesto que la experiencia clínica en pacientes con metástasis óseas e insuficiencia renal grave es limitada (definida como una cifra de creatinina sérica igual a 265 mmol/l o igual a 3.0 mg/dl en los ensayos clínicos) no se pueden hacer recomendaciones posológicas en esta población de pacientes.

Como sucede 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 todos los pacientes se ha de suspender la dosis si la función renal se ha deteriorado. **En los ensayos clínicos el deterioro de la función renal se definió de la siguiente manera:** Para los pacientes con cifras iniciales normales de creatinina incremento del 0.5 mg/dl. Para los pacientes con cifras iniciales anómalas de creatinina incremento del 1.0 mg/dl. 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.

**REACCIONES ADVERSAS Y/O EFECTOS SECUNDARIOS**

**REACCIONES 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.

**EFECTOS SECUNDARIOS:** 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.

**INTERACCIONES:** 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. Se aconseja proceder con cautela cuando se administren bisfosfonatos como Ácido Zoledrónico junto con aminoglicósidos dado que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo lo cual reduce la concentración sérica de calcio más tiempo de lo necesario. Se debe tener precaución cuando se utilice Ácido Zoledrónico con algún fármaco potencialmente nefrotóxico. También hay que estar atentos a la posible manifestación de hipomagnesemia durante el tratamiento.

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.

**SOBREDOSIFICACIÓN:** 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. La hipocalcemia clínicamente significativa puede revertir con una infusión de gluconato de calcio.

**MODO DE USO:** Infusión intravenosa.

**RECONSTITUCIÓN:** Para la administración en infusión intravenosa se debe diluir con 100 mL de solución de Dextrosa al 5% p/v o de Cloruro de Sodio al 0.9% p/v. La solución una vez diluida es estable durante 24 horas entre 2° y 8°C.

**INCOMPATIBILIDADES:** El medicamento debe diluirse en una solución para infusión exenta de calcio.

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:** Consérvese en lugar fresco y seco a temperatura inferior a 30°C. Protéjase del calor y la luz.

| PAIS  | REG. SANITARIO       | TEL. CONTACTO              |
|---|----------------------|----------------------------|
| Colombia  | INVIMA 2008M-0007873 | (571)673 4340 • Ext.: 2011 |
| Chile   | F-18858/11           | (562)2201 9424             |
| <b>MAYOR INFORMACIÓN:</b> <a href="http://www.labvitalis.com">www.labvitalis.com</a> - <a href="mailto:info@labvitalis.com">info@labvitalis.com</a> |                      |                            |
| Badajoz 100 - Oficina 702 - Teléfono: ( 562)2201 9424<br>SANTIAGO - LAS CONDES - CHILE  |                      |                            |

L-ME-J-097-1

La información contenida en este folleto, está dirigida exclusivamente al cuerpo médico como recordación. Material de uso exclusivo del representante de VITALIS