



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ACIDO ZOLENDRONICO

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas, bifosfonatos.

Código ATC: M05BA08.

3.1. Farmacodinamia

El ácido zoledrónico pertenece a la clase de los bifosfonatos y actúa principalmente en el hueso, inhibiendo la resorción ósea osteoclástica. La acción ósea selectiva de los bifosfonatos se basa en su gran afinidad por el hueso mineralizado; el mecanismo molecular preciso que da lugar a la inhibición de la actividad osteoclástica aún no está claro. Los estudios preclínicos de larga duración, han demostrado que el ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea sin perjudicar la formación, mineralización y las propiedades mecánicas del hueso. Al ácido zoledrónico también se le han descubierto varias propiedades antitumorales que pueden contribuir con su eficacia general en el tratamiento de la metástasis ósea.

Entre estas están:

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 antiangiogénica y actividad analgésica.

In vitro: Inhibición de la proliferación osteoblástica, actividad citostática directa y proapoptótica sobre las células tumorales, efecto citostático sinérgico con otros medicamentos anticancerígenos, actividad anti adhesiva/invasiva.

3.2. Farmacocinética

Los datos farmacocinéticos obtenidos son independientes de la dosis.

Después de una dosis inicial de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas aumentaron rápidamente, alcanzando el pico al final del periodo de perfusión, seguido de un rápido descenso hasta < 10% después de 4 horas y <1% 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 en el día 28.

El ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal, su eliminación es mediante un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con $t_{1/2\alpha} = 0,24$ y $t_{1/2\beta} = 1,87$ horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una vida media de eliminación terminal de ($t_{1/2\gamma}$) 146 horas.

Después de dosis múltiples cada 28 días no hubo acumulación de ácido zoledrónico en plasma. Durante las primeras 24 horas, el $39 \pm 16\%$ 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 $5,04 \pm 2,5$ L/h, independiente de la dosis, y no es 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 ácido zoledrónico fue elevada, tal como se ha visto con otros bifosfonatos. No se dispone de datos farmacocinéticos de 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 sufre biotransformación, y en estudios con animales, $< 3\%$ de la dosis administrada se recuperó en heces. El aclaramiento renal de ácido zoledrónico se correlacionó significativamente de forma positiva con el aclaramiento de creatinina, representando el aclaramiento renal el $75 \pm 33\%$ del aclaramiento de creatinina, que mostró una media de 84 ± 29 mL/min (rango de 22 a 143 mL/min).

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% o 72% respectivamente, del de un paciente con un aclaramiento de creatinina de 84 mL/min. La unión a las proteínas plasmáticas es baja (aproximadamente 56%) e independiente de la concentración de ácido zoledrónico.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Datos farmacocinéticos limitados en niños con osteogénesis imperfecta grave sugieren que la farmacocinética de ácido zoledrónico en niños de 3 a 17 años es semejante 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.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En estudios con dosis múltiples se observó un aumento de la sustancia esponjosa primaria en las metáfisis de huesos largos de animales en crecimiento a todas las dosis probadas, lo que refleja la actividad farmacológica antiresortiva del compuesto.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La administración a largo plazo de dosis repetidas similares a dosis terapéutica en humanos produjo efectos toxicológicos en el tracto gastrointestinal, hígado, bazo y pulmones y en el sitio de inyección intravenosa.

El ácido zoledrónico fue teratógeno en ratas en dosis subcutáneas $\geq 0,2$ mg/kg. No se observó teratogenicidad o fetotoxicidad en los conejos, pero sí toxicidad materna. Se observó distocia con la dosis mínima ensayada en ratas (0,01 mg/kg de peso corporal). Sobre la fertilidad de la generación parental y la F1 en ratas, hubo efectos farmacológicos exagerados que se consideraron relacionados con la inhibición del metabolismo cálcico óseo debida al producto, que dio lugar a hipocalcemia peri parturienta, un efecto de clase de los bifosfonatos, distocia y finalización temprana del estudio.

4. INDICACIONES

Concentración de 5 mg

Enfermedad de Paget ósea.

Tratamiento de la osteoporosis cuando esté contraindicada la vía oral.

Concentración de 4 mg

Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor.

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

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Concentración de 5 mg:

Enfermedad de Paget ósea.

Tratamiento de la osteoporosis cuando esté contraindicada la vía oral.

5 mg en 100 mL de solución estéril para infusión IV lenta en 15 minutos como dosis única, una vez al año.

Concentración de 4 mg:

Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor.

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

Dosis única de 4 a 8 mg en infusión IV lenta durante 5 minutos.

Cuatro (4) mg cada tres semanas en infusión intravenosa.

5.2. Dosis máxima



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada pueden utilizar el producto a la dosis recomendada. No se dispone de datos sobre el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar la dosis recomendada.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia del ácido zoledrónico en niños de 1 año a 18 años.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

El ácido zoledrónico, solución para perfusión se debe administrar como una perfusión intravenosa única durante, como mínimo, 15 minutos.

En pacientes con función renal normal, definida como $\text{CLcr} > 60 \text{ mL/min}$, la solución para perfusión de ácido zoledrónico no debe diluirse, no se debe mezclar con otras soluciones para perfusión 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 ácido zoledrónico.

Cuando se inicia el tratamiento con ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple o con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se deberá determinar la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina (CLcr). No se recomienda ácido zoledrónico en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida para esta población como $\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, antes del inicio del tratamiento.

Para pacientes con función renal normal (definida como $\text{CLcr} > 60 \text{ mL/min}$), la solución para perfusión de ácido zoledrónico, puede administrarse directamente sin ninguna preparación adicional. En pacientes con metástasis óseas que presentaban insuficiencia renal de leve a moderada, definida para esta población como $\text{CLcr} 30 - 60 \text{ mL/min}$, antes del inicio del tratamiento se recomiendan dosis reducidas de ácido zoledrónico.

Una vez iniciado el tratamiento deberá medirse la creatinina sérica antes de cada dosis de ácido zoledrónico y el tratamiento deberá interrumpirse si se ha deteriorado la función renal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En los ensayos clínicos, el deterioro renal se definió como se indica a continuación:
Pacientes con creatinina sérica basal normal ($< 1,4$ mg/dL o < 124 μ mol/L), un aumento de $0,5$ mg/dL o 44 μ mol/L;
Para pacientes con creatinina basal alterada ($>1,4$ mg/dL, o >124 μ mol/L), un aumento de $1,0$ mg/dL o 88 μ mol/L.
En los ensayos clínicos, el tratamiento con ácido zoledrónico se reanudó únicamente cuando el nivel de creatinina volvió a situarse dentro de un 10% del valor basal. El tratamiento deberá reanudarse a la misma dosis administrada antes de la interrupción.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

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, reacción anafiláctica/shock, urticaria.

Raras: Edema angioneurótico.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Ansiedad, alteraciones de sueño, somnolencia.

Raras: Confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Mareo, parestesia, alteración del gusto, hipoestesia, hiperestesia, temblores.

Muy raras: Convulsiones, hipoestesia y tetania (secundarias a hipocalcemia).

Trastornos oculares

Frecuentes: Conjuntivitis.

Poco frecuentes: Visión borrosa, escleritis e inflamación orbital.

Muy raras: Uveítis, episcleritis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos cardiacos

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

Raras: Bradicardia, arritmias cardíacas (secundarias a hipocalcemia).

Trastornos vasculares

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea, tos, broncoconstricción.

Raras: Enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, anorexia.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado.

Poco Frecuentes: Calambres musculares, osteonecrosis de mandíbula*.

Raras: Calambres musculares, osteonecrosis de la mandíbula, fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa del grupo de los bifosfonatos).

Muy Raras: Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos) y otras localizaciones anatómicas incluyendo fémur y cadera.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Insuficiencia renal.

Poco frecuentes: Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria.

Raras: Síndrome adquirido de Fanconi.

Frecuencia no conocida: Nefritis tubulointersticial.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Poco frecuentes: Astenia, edema periférico, reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso;



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

reacción anafiláctica/shock, urticaria, artritis e hinchazón de las articulaciones como síntoma de reacción de fase aguda.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Hipofosfatemia.

Frecuentes: Aumento de la creatinina y urea, hipocalcemia.

Poco frecuentes: Hipomagnesemia, hipopotasemia.

Raras: Hiperpotasemia, hipernatremia.

(*) Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) de forma poco frecuente en los ensayos clínicos en pacientes tratados con Ácido Zoledrónico. La experiencia poscomercialización y las publicaciones sugieren una mayor frecuencia de notificaciones de ONM basada en el tipo de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple). Un estudio demostró que la ONM fue mayor en pacientes con mieloma comparado con otros cánceres.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve>".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La administración de bifosfonatos con aminoglucósidos, puede ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más largos de los necesarios.

Se recomienda precaución cuando se utilice ácido zoledrónico junto con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos, como la gentamicina.

En los pacientes con mieloma múltiple, la administración de ácido zoledrónico en combinación con talidomida puede aumentar el riesgo de disfunción renal.

Se han recibido notificaciones de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes tratados con ácido zoledrónico concomitantemente con medicamentos antiangiogénicos.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

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

Debe evitarse la sobrehidratación en pacientes con riesgo de insuficiencia cardiaca.

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 ácido zoledrónico.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Durante la administración de este producto deben evaluarse periódicamente los parámetros relacionados con las concentraciones de calcio, fosfato y magnesio.

Realizar estudios del funcionalismo hepático.

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.

Antes de cada dosis de ácido zoledrónico deberán valorarse los niveles de creatinina sérica de los pacientes. Al inicio del tratamiento de pacientes con metástasis óseas con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis más bajas de ácido zoledrónico. En pacientes que muestren evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, deberá interrumpirse la administración de ácido zoledrónico.

Solamente deberá reanudarse el tratamiento con ácido zoledrónico cuando la creatinina sérica vuelva a hallarse dentro de un 10% del valor basal. El tratamiento con ácido zoledrónico se debe reanudar a la misma dosis administrada antes de la interrupción del tratamiento.

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer, tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos descritos se han asociado con procesos dentales, tales como una extracción dental. Muchos mostraron signos de infección local incluyendo osteomielitis.

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 bifosfonatos. 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 el tratamiento con bifosfonatos.

No administrar este producto dentro de un período de siete días posterior a algún procedimiento odontológico invasivo (exodoncia, endodoncia, cirugía periodontal u otros).

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular grave y ocasionalmente incapacitante, en pacientes que toman ácido zoledrónico. La mayor parte de los pacientes mejoró al suspender el tratamiento. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al administrar otra vez ácido zoledrónico u otro bifosfonato.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bifosfonatos, 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. 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 bifosfonatos 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 bifosfonatos, 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 bifosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas se deberá valorar si existe una fractura de fémur incompleta.

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

8.2. Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas.

Estudios de reproducción en animales con ácido zoledrónico han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Acido zoledrónico no debe utilizarse durante el embarazo.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

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

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.4. Fertilidad

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

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, y a otros bifosfonatos.
Insuficiencia renal grave.
Osteonecrosis mandibular.
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.
Menores de 18 años.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La experiencia clínica en la sobredosis aguda con ácido zoledrónico es limitada. Se ha notificado la administración de dosis de hasta 48 mg de ácido zoledrónico por error. En pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas se ha observado alteración de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio).

10.2. Tratamiento

Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas, deben someterse a una monitorización estrecha, sobre todo del área renal y de los electrolitos séricos. Si se produce una hipocalcemia, debe administrarse perfusiones de gluconato cálcico, según criterio clínico.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Infusión Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Abril de 2025