

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	ÁCIDO ZOLEDRÓNICO-4
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo liofilizado para solución inyectable por infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	4 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 25 bulbos de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	EMPRESA LABORATORIOS AICA, LA HABANA, CUBA
<b>Fabricante, país:</b>	EMPRESA LABORATORIOS AICA, UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) "LABORATORIOS LIORAD", LA HABANA, CUBA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-14-149-M05
<b>Fecha de Inscripción:</b>	15 de septiembre de 2014
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
Ácido zoledrónico anhidro (equivalente a 4,264 mg de ácido zoledrónico monohidratado)	4,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30°C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

**Hipercalcemia inducida por tumores:** Se encuentra indicado para el tratamiento de la hipercalcemia maligna. Previo a la administración de ácido zoledrónico deberá evaluarse el estado de hidratación de los pacientes, para asegurar que los mismos estén adecuadamente hidratados. La hidratación salina, como parte integral de la terapia, debe tender a restablecer una excreción urinaria de aproximadamente 2 l/día a lo largo del tratamiento. La hipercalcemia leve, asintomática debe ser tratada con medidas de conservación (hidratación salina con o sin diuréticos). Debe evitarse la sobre hidratación principalmente en pacientes con falla cardíaca.

La seguridad y eficacia del ácido zoledrónico en el tratamiento de hipercalcemia asociada con hiperparatiroidismo u otras causas no relacionadas con tumores, no se encuentra establecida.

**Mieloma múltiple y metástasis ósea de tumores sólidos:** Se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple y pacientes con metástasis ósea de tumores sólidos, conjuntamente con la terapia antineoplásica clásica. En el caso de neoplasia de próstata, el paciente tiene que haber progresado al menos a la primera línea de hormonoterapia.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al ácido zoledrónico u otros bifosfonatos, o a alguno de los componentes de la fórmula.

### Precauciones:

**Generales:** después de la iniciación del tratamiento con ácido zoledrónico deben controlarse los niveles de Calcio, Magnesio y fosfato así como los niveles de creatinina sérica. Si apareciera hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia, una terapia sustitutiva debe implementarse rápidamente.

Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente antes de la administración del ácido zoledrónico, no deben usarse diuréticos hasta que el paciente esté hidratado y no deben ser usados en combinación con aquél para evitar la hipocalcemia.

Insuficiencia renal: hay estudios limitados respecto al uso del ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal. El ácido zoledrónico se excreta por los riñones y el riesgo de reacciones adversas renales puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes sometidos a esta terapia deben ser estrictamente monitoreados en la función renal.

Estudios con ácido zoledrónico en el tratamiento de la hipercalcemia maligna excluye pacientes con creatinina sérica  $\geq 400$  mmol/ L ó 4,5 mg./ dl. No hay datos clínicos y farmacocinéticos disponibles para seleccionar la dosis o normas previstas como asegurar el uso del ácido zoledrónico sin riesgos en pacientes con disfunción renal, debe ser usado únicamente si los posibles beneficios superan los posibles riesgos y después de considerar otros tratamientos opcionales. En pacientes que requieren la repetición del tratamiento para hipercalcemia maligna, en estos casos los niveles de creatinina sérica deben ser evaluados antes de cada dosis. Pacientes con deterioro de la función renal deben ser evaluados si los posibles beneficios superan los posibles riesgos.

Insuficiencia hepática: hay datos limitados sobre el uso del ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia maligna con insuficiencia hepática y estos datos no son suficientes para seleccionar la dosis o como asegurar su uso sin riesgos en estos pacientes.

Pacientes con asma: en estudios clínicos no se ha observado broncoconstricción asociado con la administración del ácido zoledrónico mientras con otros bifosfonados se observó broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles a la Aspirina.

Tests de Laboratorio: calcio sérico, electrolitos, fosfatos, magnesio, creatinina y CBC, hematocrito/hemoglobina deben ser cuidadosamente monitoreados en pacientes tratados con ácido zoledrónico.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias: no se han realizado estudios en estos casos, por lo tanto se debe tener cuidado cuando lleven a cabo estas actividades.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

No se recomienda el uso de ácido zoledrónico en pacientes con metástasis ósea que presenten deterioro renal severo.

En pacientes con hipercalcemia inducida por tumores se debe evaluar la relación riesgo/beneficio antes de instaurar el tratamiento con ácido zoledrónico.

El ácido zoledrónico puede causar toxicidad renal, que se manifiesta en deterioro de la función renal y potencial insuficiencia renal. Los factores de riesgo para este deterioro incluyen un elevado nivel basal de creatinina y múltiples ciclos de tratamiento con bifosfonatos.

Uso en pediatría: la seguridad y eficacia del ácido zoledrónico no ha sido establecida en esta población.

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

#### **Efectos indeseables:**

En pacientes con mieloma múltiple el riesgo de disfunción renal aumenta si se administra ácido zoledrónico en combinación con talidomida.

Las reacciones adversas son generalmente leves y transitorias. La administración intravenosa se asocia normalmente con fiebre. Ocasionalmente produce un síndrome pseudo gripal (fiebre, escalofríos, dolores óseos y musculares). Pueden observarse náuseas y vómitos luego de la

administración. También se han descrito reacciones locales en el sitio de inyección como rubor, dolor e hinchazón. En raras ocasiones se han reportado casos de rash, prurito y dolor en el pecho luego de la administración de ácido zoledrónico. Al igual que con otros bifosfonatos se han reportado casos de conjuntivitis e hipomagnesemia. Otras reacciones: cefaleas, mareos, toxicidad renal.

### **Posología y modo de administración:**

#### **Posología**

Hipercalcemia inducida por tumores: antes de utilizar ácido zoledrónico deberá considerarse la severidad y los síntomas de la enfermedad. Una vigorosa hidratación salina suele ser suficiente para tratar la leve, hipercalcemia asintomática.

La dosis máxima recomendada es de 4 mg (para concentraciones de calcio sérico corregidas por albúmina  $\geq 12$  mg/dl (3 mmoles/l)).

La dosis de 4 mg debe ser administrada en una infusión intravenosa única durante no menos de 15 minutos. Los pacientes deben ser adecuadamente rehidratados previo a la administración.

Si las concentraciones de calcio sérico no se normalizan, puede administrarse una nueva dosis de 4 mg. En este caso se recomienda dejar transcurrir un mínimo de 7 días antes de la nueva administración para obtener una respuesta completa a la dosis inicial.

Se debe monitorear la función renal de los pacientes bajo tratamiento y evaluar el posible deterioro de la función renal antes del re-tratamiento.

Mieloma múltiple y metástasis ósea de tumores sólidos: la dosis recomendada es de 4 mg administrada en infusión intravenosa durante no menos de 15 minutos, cada 3 o 4 semanas.

El tratamiento debe complementarse con aporte de calcio 500 mg por vía oral y multivitamínicos que aporten 400 UI de vitamina D diariamente.

Debe medirse la creatinina sérica antes de cada dosis y el tratamiento debe suspenderse si existe deterioro de la función renal.

#### **Modo de uso**

Cada vial conteniendo el polvo liofilizado debe ser reconstituido con los 5 ml del líquido contenido en la ampolla de diluyente e inmediatamente debe ser diluido en 100 ml de una solución estéril de cloruro de sodio al 0.9 % o de dextrosa al 5 %.

Esta dosis debe ser administrada en una infusión intravenosa única durante no menos de 15 minutos.

En el caso de no utilizarse inmediatamente la solución diluida en la solución para infusión, esta deberá conservarse refrigerada (2 - 8 °C). Antes de ser administrada, la solución refrigerada, deberá equilibrarse a temperatura ambiente. El tiempo total entre la dilución y el fin de la administración no deberá superar las 24 hs.

No debe mezclarse con soluciones para infusión que contengan calcio (Solución Ringer- lactato) y debe administrarse por una vía separada de otras drogas. Debido al riesgo de deterioro de la función renal, la dosis administrada de ácido zoledrónico no debe superar los 4 mg y la duración de la infusión no debe ser inferior a 15 minutos.

Para el producto reconstituido: Cada vial conteniendo el polvo liofilizado debe ser reconstituido con los 5 ml del líquido contenido en la ampolla de diluyente e inmediatamente debe ser diluido en 100 ml de una solución estéril de cloruro de sodio al 0.9 % o de dextrosa al 5 %. el caso de no utilizarse inmediatamente la solución diluida en la solución para infusión, esta deberá conservarse refrigerada (2 - 8 °C). El tiempo total entre la dilución y el fin de la administración no deberá superar las 24 hs.

### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Estudios clínicos in vitro han demostrado que el  $22 \pm 11$  % del ácido zoledrónico está unido a las proteínas plasmáticas y en otros estudios también in vitro se observó que no inhibe las enzimas

microsomales del citocromo P450. No se han realizado estudios in vivo de interacciones con otras drogas, pero se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos con aminoglucósidos, dado que ambos agentes ejercen una acción aditiva dando como resultado una menor concentración de Calcio sérico durante períodos prolongados, además debe prestarse atención que no se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento.

Administrando ácido zoledrónico concomitantemente con agentes antineoplásicos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente, no se observaron interacciones clínicas evidentes. Debe tenerse especial precaución el uso junto con diuréticos debido a un aumento del riesgo de hipocalcemia.

Carcinogénesis: se realizaron estudios en ratones, con dosis orales de 0,1; 0,5 ó 2,0 mg/Kg /día, se observó un aumento en la incidencia de adenomas glandular de Harderian en hembras y machos en todos los grupos tratados con dosis  $\geq$  a 0,002 veces la dosis intravenosa humana de 4 mg. y en comparación con la superficie corporal relativa. En ratas se les administró dosis de 0,1; 0,5; ó 2,0 mg/Kg/día no se observó incidencia de tumores, con dosis  $\leq$  a 0,2 veces la dosis intravenosa humana de 4 mg en comparación con la superficie corporal relativa.

Mutagénesis: el ácido zoledrónico no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad realizados.

Teratogénesis: el ácido zoledrónico es teratogénico en ratas en dosis subcutáneas  $\geq$  0,2 mg/Kg no se observó teratogenicidad ni genotoxicidad en los conejos, pero si toxicidad materna.

Disminución de la fertilidad: el ácido zoledrónico fue administrado a ratas hembras por vía subcutánea en dosis de 0,01; 0,03; ó 0,1 mg/Kg./día, comenzando 15 días antes del apareamiento y continuando durante la gestación. Se observó en el grupo de dosis altas disminución de la ovulación y del número de ratas preñadas Efectos observados en la dosis media y en las dosis altas incluyeron un aumento en la pérdida de preimplantaciones y una disminución en el número de implantaciones y vidas fetales.

#### **Uso en embarazo y lactancia:**

Embarazo: como no se tiene suficiente experiencia de uso durante el embarazo humano, el ácido zoledrónico no debe administrarse durante este período a menos que los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto.

Lactancia: como no se sabe si el ácido zoledrónico es excretado por la leche materna, no debe ser administrado a mujeres que amamantan. Cabe señalar, sin embargo, que los bifosfonatos no sólo se absorben poco a partir del tracto gastrointestinal sino que además, cuando se excretan en la leche, lo hacen formando un complejo bifosfonato – calcio que no se absorbe.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/ maquinarias:**

No presenta.

#### **Sobredosis:**

No existen antecedentes de intoxicación aguda con ácido zoledrónico. Una sobredosis podría causar hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia clínicamente relevantes. Dicha reducción podrá revertirse mediante la administración de gluconato de calcio, fosfato de potasio o de sodio y sulfato de magnesio respectivamente.

Dosis que superen los 4 mg se asocian a un mayor riesgo de producir toxicidad renal sin producir un mayor beneficio en pacientes con hipercalcemia inducida por tumores.

En estudios clínicos controlados, la administración intravenosa de ácido zoledrónico de 4 mg. durante 5 minutos ha demostrado un aumento del riesgo de toxicidad renal comparado con la misma dosis administrada durante 15 minutos. En estudios clínicos controlados administrando 8 mg. de ácido zoledrónico, mostraron un aumento del riesgo de toxicidad comparado con 4 mg. aún cuando se lo administró durante 15 minutos y no fue asociado con beneficios adicionales en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor. El ácido zoledrónico debe ser administrado con una única dosis de 4 mg. y con un tiempo de duración de la infusión de 15 minutos.

## **Propiedades Farmacodinámicas:**

ATC: M05BA08 Bifosfonatos

La acción farmacológica principal del ácido zoledrónico es la inhibición de la resorción ósea. Aunque el mecanismo de la acción antiresortiva no ha sido completamente conocido, se cree que varios factores son los que contribuyen a esta acción. In vitro el ácido zoledrónico inhibe la actividad de los osteoclastos e induce la apoptosis de los mismos. El ácido zoledrónico también bloquea la resorción de los osteoclastos del hueso mineralizado y del cartílago a través de su unión al hueso, además inhibe el aumento de la actividad de los osteoclastos y la liberación de calcio óseo inducido por varios factores estimulantes liberados por los tumores.

## **Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Distribución: infusiones únicas de 5 ó 15 minutos de 2 ;4; 8 ó 16 mg. de ácido zoledrónico fueron administrados a 32 pacientes con cáncer y metástasis óseas. Después de la infusión las concentraciones de ácido zoledrónico declinan en el plasma en un proceso trifásico, observando

en los pacientes las siguientes vidas medias de  $T_{1/2a}$  0,23 horas y  $T_{1/2b}$  1,75 horas, por distribución y eliminación rápida, seguida por una fase de eliminación terminal con una vida media de  $T_{1/2g}$  167 horas mostrando bajas concentraciones en sangre después de 28 días de aplicada la dosis.

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

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

Excreción: en un estudio en pacientes con cáncer y metástasis óseas, el  $44 \pm 18$  % de la dosis de ácido zoledrónico administrado fue encontrada en la orina después de las 24 horas, mientras que el resto se une principalmente al tejido óseo, de éste se libera lentamente volviendo a la circulación sistémica con una vida media de 167 horas. El área bajo la curva (concentración plasmática versus tiempo) fue lineal relativo a la dosis y el porcentaje acumulado de la droga excretada en 0-24 horas fue independiente de la dosis. El clearance renal de 0-24 horas en estos pacientes fue de  $4 \pm 2,3$  L/h y el clearance plasmático representando la eliminación renal más la del hueso, fue de  $5,6 \pm 2,5$  L/h. El clearance del ácido zoledrónico es independiente de la dosis y no se ve afectado por el peso corporal, sexo, edad y raza. En un estudio en pacientes con cáncer, incrementando el tiempo de infusión de una dosis de 4 mg. de 5 a 15 minutos, provocó un descenso del 30 % en la concentración del ácido zoledrónico hacia el final de la infusión, y un 21 % de incremento en el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo.

Población especial: no hay datos farmacocinéticos en pacientes con hipercalcemia.

Pediatría: no hay datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos, por lo tanto no debe ser recomendado.

Geriatría: la farmacocinética del ácido zoledrónico no fue afectada por la edad en pacientes con cáncer y metástasis óseas o cuyo rango de edad está entre los 40 y 85 años.

Raza: la farmacocinética del ácido zoledrónico no es afectada por la raza en pacientes con cáncer o metástasis óseas.

Insuficiencia hepática: no hay estudios clínicos sobre farmacocinética del ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: no hay datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal severa. En estudios con pacientes con cáncer y metástasis óseas quienes tenían una función renal de normal a moderada clearance de creatinina de  $81 \pm 30$  ml / min. ( $4,9 \pm 1,8$  l/h), el clearance renal del ácido Zoledrónico fue encontrado estrechamente relacionado

con el clearance creatinina. En promedio, el clearance del ácido zoledrónico en estos pacientes fue de  $82 \pm 35$  % del clearance de creatinina.

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

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Cada vial conteniendo el polvo liofilizado debe ser reconstituido con los 5 ml del líquido contenido en la ampolla de diluyente e inmediatamente debe ser diluido en 100 ml de una solución estéril de cloruro de sodio al 0.9 % o de dextrosa al 5 %. Esta dosis debe ser administrada en una infusión intravenosa única durante no menos de 15 minutos.

En el caso de no utilizarse inmediatamente la solución diluida en la solución para infusión, esta deberá conservarse refrigerada (2 - 8 °C). Antes de ser administrada, la solución refrigerada, deberá equilibrarse a temperatura ambiente. El tiempo total entre la dilución y el fin de la administración no deberá superar las 24 hs.

No debe mezclarse con soluciones para infusión que contengan calcio (Solución Ringer- lactato) y debe administrarse por una vía separada de otras drogas. Debido al riesgo de deterioro de la función renal, la dosis administrada de ácido zoledrónico no debe superar los 4 mg y la duración de la infusión no debe ser inferior a 15 minutos.

**Manipulación:**

Debería tenerse en cuenta los procedimientos destinados a la manipulación y eliminación de las drogas anticancerígenas. Se recomienda usar guantes protectores. Si accidentalmente la solución entrase en contacto con la piel o mucosa, de inmediato proceda a lavar la piel con cuantiosa cantidad agua y jabón o enjuague la mucosa con abundante cantidad de agua.

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 30 de abril de 2017.