

SINRESOR 3,4,5

Solución

(Ácido zoledrónico)

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada frasco ampula contiene: Ácido zoledrónico monohidratado equivalente a 4 mg de ácido zoledrónico.

Vehículo, c.b.p. 5 mL.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: El ácido zoledrónico es un 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: Ácido zoledrónico está contraindicado en el embarazo, en las mujeres en periodo de lactancia y en los pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa al ácido zoledrónico, a otros bisfosfonatos y a cualquiera de los excipientes de la formulación.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: Ácido zoledrónico no debe utilizarse durante el embarazo.

Las madres lactantes no deben utilizar ácido zoledrónico (véase **Contraindicaciones**).

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 que se observan con otros bisfosfonatos. Cabe esperar que ocurran esas reacciones en aproximadamente un tercio de los pacientes que reciben ya sea ácido zoledrónico o bien 90 mg de pamidronato. La administración intravenosa se ha asociado comúnmente a un síndrome seudogripal en cerca de 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 de 3% de pacientes.

La reducción de la excreción renal de calcio suele acompañarse de un descenso de la concentración del fosfato sérico en alrededor de 20% de pacientes, que es asintomático y no requiere tratamiento. El calcio sérico puede descender a concentraciones hipocalcémicas asintomáticas en cerca de 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 observaron reacciones locales en el sitio de infusión, como enrojecimiento o hinchazón o dolor, en menos de 1% de los pacientes.

Se registraron casos de anorexia en 1.5% de los pacientes tratados con 4 mg de ácido zoledrónico.

Se han observado unos pocos casos de exantema o prurito (inferior a 1%). Lo mismo que con otros bisfosfonatos, se han registrado casos de conjuntivitis en un porcentaje aproximado de 1%.

Ha habido informes de insuficiencia renal (2.3%); no obstante, en esta población de pacientes enfermos, pueden haber influido otros factores de riesgo. Un análisis conjunto de los estudios controlados con placebo indicó anemia grave (Hb < 8.0 g/dl) en 5.2% de pacientes tratados con ácido zoledrónico 4 mg frente a 4.2% que recibió el placebo.

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 habituales 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 humanos *in vitro* (véase **Farmacocinética**), aunque no se han efectuado estudios clínicos de interacción propiamente dichos. Se aconseja proceder con cautela cuando se administren bisfosfonatos, como ácido zoledrónico junto con aminoglucósidos, 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 puede aumentar el riesgo de disfunción renal cuando se utilizan bisfosfonatos intravenosos, como ácido zoledrónico, con la talidomida.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO: Se ha observado muy frecuentemente hipofosfatemia; frecuentemente urea y creatinina sanguíneas elevadas e hipercalcemia; poco frecuentes, hipomagnesemia e hipopotasemia, y raramente, hiperpotasemia e hipernatremia.

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

Toxicidad aguda: La mayor dosis intravenosa no letal y única administrada fue de 10 mg/kg de peso corporal en los ratones y de 0.6 mg/kg en las ratas.

Toxicidad subcrónica y crónica: El ácido zoledrónico fue bien tolerado cuando se administró por vía subcutánea (ratas) o intravenosa (perros) en dosis diarias de hasta 0.02 mg/kg durante 4 semanas. También fue bien tolerada la administración subcutánea de 0.001 mg/kg/día (ratas) y la administración intravenosa de 0.005 mg/kg/día (perros) durante 52 semanas.

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.

Poder cancerígeno y mutágeno: Las pruebas de mutagenia y de carcinogenia evidenciaron que el ácido zoledrónico no es mutágeno y que carece asimismo de poder cancerígeno.

Tolerancia local: La prueba de tolerancia local en los conejos reveló que la administración intravenosa es bien tolerada.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa por infusión.

Precaución de la pérdida de masa ósea inducida por el tratamiento hormonal, pacientes con cáncer de próstata o mama: La dosis recomendada en pacientes con cáncer de próstata con pérdida de masa ósea inducida por el tratamiento hormonal es de 4 mg de ácido zoledrónico.

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 de 4 mg de ácido zoledrónico.

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 en prevención de las complicaciones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso es de 4 mg de ácido zoledrónico. La solución inyectable para infusión se diluye con 100 mL de solución de glucosa a 5% p/v o de cloruro de sodio a 0.9% p/v, y se administra como infusión intravenosa durante no menos de 15 minutos cada 3 o 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 en la hipercalcemia (calcio sérico, corregido según la albúmina, ³ 12.0 mg/dl o 3.0 mmol/L) es de 4 mg de ácido zoledrónico. La solución inyectable para infusión se diluye en 100 mL de solución de glucosa a 5% p/v o de cloruro de sodio a 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 (HNM) 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 HNM 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 previa al inicio de 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 de ácido zoledrónico (véase **Precauciones generales**).

Modo de empleo: Ácido zoledrónico 4 mg/5 mL, solución inyectable para infusión, es para uso intravenoso únicamente.

Antes de la administración, se deben diluir 5.0 mL de la solución inyectable para infusión (frasco ampula) o el volumen necesario de solución inyectable para infusión con 100 mL de una solución de infusión exenta de calcio (solución de cloruro de sodio a 0.9% p/v o solución de glucosa a 5% p/v). Si la solución se ha refrigerado, debe alcanzar la temperatura ambiente antes de su administración.

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 puede revertir con una infusión de gluconato de calcio.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO: La solución inyectable para infusión de ácido zoledrónico es estable durante 24 horas a una temperatura entre 2 y 8 °C después de diluirse con 100 mL de solución fisiológica salina o de glucosa a 5% p/v.

Después de la dilución aséptica, es preferible usar de inmediato el producto diluido. Si el producto no se usa inmediatamente, la duración y la conservación del mismo antes del uso es responsabilidad del médico.

No deben transcurrir más de 24 horas entre la dilución, la conservación en refrigeración a 2 - 8 °C y la terminación de la administración del producto.

Ácido zoledrónico no debe utilizarse después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo ni en la lactancia. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Léase instructivo anexo.

PRESENTACIONES: Ácido zoledrónico 4 mg/5 mL inyectable.

Comercializado por:

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

MR Marca registrada