

Ácido Zoledrónico, Solución Inyectable o Polvo para uso parenteral, 4 mg, vial o ampolla

Nivel de prescripción:

III

Código institucional:

197

Principio activo:

Ácido Zoledrónico. (World Health Organization, 2024)

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable o Polvo para uso parenteral.

Concentración:

4 mg.

Código ATC:

M05BA08. (World Health Organization, 2024)

Dosis Diaria Definida:

4 mg. (World Health Organization, 2024)

Dosis:

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto 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.

Se debe administrar 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 $\geq 12,0$ 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 sufren insuficiencia renal grave el tratamiento con Ácido Zoledrónico se debe considerar 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 $\mu\text{mol/l}$ ó $> 4,5$ mg/dl. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica < 400 $\mu\text{mol/l}$ ó $< 4,5$ mg/dl.

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

Cuando se inicia el tratamiento con Ácido Zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple o con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se debe 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 Ácido Zoledrónico en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida para esta población como $\text{CLcr} < 30$ ml/min, antes del inicio del tratamiento. En los ensayos clínicos con ácido zoledrónico, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 265 $\mu\text{mol/l}$ ó $> 3,0$ mg/dl.

Una vez iniciado el tratamiento se debe medir la creatinina sérica antes de cada dosis de Ácido Zoledrónico y el tratamiento se debe interrumpir 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 ($< 1,4 \text{ mg/dl}$ ó $< 124 \mu\text{mol/l}$), un aumento de $0,5 \text{ mg/dl}$ ó $44 \mu\text{mol/l}$.

Para pacientes con creatinina basal anormal ($> 1,4 \text{ mg/dl}$ ó $> 124 \mu\text{mol/l}$), un aumento de $1,0 \text{ mg/dl}$ ó $88 \mu\text{mol/l}$.

En los ensayos clínicos, el tratamiento con ácido zoledrónico 4 mg/100 ml se reanudó únicamente cuando el nivel de creatinina volvió 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.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del ácido zoledrónico en niños de 1 año a 17 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Ácido Zoledrónico 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. (ALTAN PHARMACEUTICALS, S.A., 2024)

Vía de administración:

Oral.

Indicaciones de uso:

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

Tratamiento de pacientes adultos con hipercalcemia inducida por tumor. (HIT) (ALTAN PHARMACEUTICALS, S.A., 2024)

Reacciones adversas:

>10%:

Dolor de huesos (55%), Náuseas (29-46%), Fiebre (32-44%), Fatiga (39%), Anemia (22-33%), Vómitos (14-32%), Estreñimiento (27-31%), Disnea (22-27%), Diarrea (17-24%), Anorexia (9-22%), Artralgia (5-21%), Dolor de cabeza (5-19%), Mareos (18%), Insomnio (15-16%), Infección del tracto urinario (ITU; 12-14%), Ansiedad (11-14%), Hipofosfatemia (5-14%), Hipopotasemia (12%), Hipotensión (11%), Hipomagnesemia (11%) Erupción (11%).

Frecuencia no definida:

Inflamación ocular (p. ej., uveítis, escleritis, epiescleritis, conjuntivitis, iritis, inflamación orbitaria).

Informes poscomercialización:

Ocular: Uveítis, escleritis, epiescleritis, conjuntivitis, iritis, visión borrosa, inflamación orbitaria (incluido edema orbitario).

Sistema Nervioso Central: alteración del gusto, hiperestesia, temblor.

Gastrointestinal: boca seca.

Piel: Aumento de la sudoración.

Musculoesquelético: calambres musculares, osteonecrosis de la mandíbula, dolor, fracturas atípicas subtrocantéreas y femorales diafisarias.

Osteonecrosis de otros huesos, incluidos fémur, cadera, rodilla, tobillo, muñeca y húmero.

Cardiovascular: hipertensión, bradicardia, hipotensión (asociada con síncope o colapso circulatorio, principalmente en pacientes con factores de riesgo subyacentes)

Reacción de fase aguda (≤ 3 días después de la administración) con síntomas que incluyen pirexia, fatiga, dolor de huesos o artralgias, mialgias, escalofríos, enfermedades similares a la gripe, artritis con posterior inflamación de las articulaciones.

Hipersensibilidad: broncoconstricción o broncoespasmo, enfermedad pulmonar intersticial, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Renal: hematuria, proteinuria.

Trastornos generales y lugar de administración: Aumento de peso, enfermedad similar a la gripe (pirexia, astenia, fatiga o malestar) que persiste durante >30 días.

Anomalías de laboratorio: hiperpotasemia, hipernatremia.

Síndrome de Fanconi adquirido. (Medscape, a)

Precauciones de uso:

Evaluar la función renal antes y después del tratamiento; si la función renal disminuye después del tratamiento, suspenda el tratamiento adicional hasta que vuelva a estar dentro del 10% del valor inicial.

Antes de cada dosis de Reclast, calcule el CrCl en función del peso corporal real, utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

Otros riesgos de insuficiencia renal incluyen la coadministración de ácido zoledrónico con medicamentos nefrotóxicos o diuréticos, deshidratación grave antes o después de la administración de ácido zoledrónico y edad avanzada.

Insuficiencia renal previa (creatinina sérica >3 mg/dL [265 mmol/L]), insuficiencia hepática, dolor musculoesquelético.

Infundir durante ≥15 minutos; La infusión más rápida aumenta la toxicidad renal.

Puede causar un riesgo significativo de hipocalcemia (convulsiones, tetania y entumecimiento); la hipocalcemia debe corregirse antes de iniciar el tratamiento; suplementar adecuadamente a los pacientes con calcio y vitamina D; Controle estrechamente el calcio sérico con la administración concomitante de otros fármacos que se sabe que causan hipocalcemia para evitar una hipocalcemia grave o potencialmente mortal.

Úsalo con precaución en asma sensible a la aspirina; puede causar broncoconstricción.

Mayor riesgo de osteonecrosis de la mandíbula (advertir a los pacientes contra el trabajo dental); informado predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos intravenosos, incluido el ácido zoledrónico; muchos pacientes también recibían quimioterapia y corticosteroides, que pueden ser factores de riesgo; el riesgo puede aumentar con la duración de la exposición a los bifosfonatos; realizar exámenes dentales preventivos antes de iniciar la terapia; evitar procedimientos dentales invasivos; Vigilar cuidadosamente a los pacientes diabéticos.

Casos de osteonecrosis (que afectan principalmente a la mandíbula, pero también a otros sitios anatómicos, incluidos la cadera, el fémur y el canal auditivo externo) notificados predominantemente en pacientes con cáncer.

El riesgo de osteonecrosis de la mandíbula puede aumentar con la duración de la exposición a los bifosfonatos

Possible aumento del riesgo de fracturas atípicas subtrocantéreas y diafisarias del fémur; considerar la reevaluación periódica de la necesidad de continuar el tratamiento con bifosfonatos, especialmente si el tratamiento dura más de 5 años
Si los pacientes están recibiendo Zometa, no deben recibir Reclast.

Puede producirse dolor intenso en huesos, articulaciones y músculos; suspender dosis futuras de ácido zoledrónico si se presentan síntomas graves

Rehidratar a los pacientes con hipercalcemia de malignidad antes de la administración de la inyección de ácido zoledrónico y controlar los electrolitos durante el tratamiento.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil sobre los posibles riesgos para el feto y evitar quedar embarazadas.

Se informaron fracturas de fémur; Los pacientes con dolor en el muslo o la ingle deben ser evaluados para descartar una fractura femoral.

Puede producirse dolor intenso en huesos, articulaciones y músculos; suspender dosis futuras de reclast si se presentan síntomas graves. (Medscape, b)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad, incluidos casos raros de urticaria, angioedema y reacción o shock anafiláctico.

Usos no oncológicos: hipocalcemia, insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 35 \text{ ml/min}$ o evidencia de insuficiencia renal aguda. (Medscape, b)

Interacciones:

En ensayos clínicos, el ácido zoledrónico 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, aunque no se han realizado estudios clínicos estrictos de interacciones.

Se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglucósidos, calcitonina o diuréticos del asa, 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 el Ácido Zoledrónico 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 Ácido Zoledrónico en combinación con talidomida.

Se recomienda precaución al administrar Ácido Zoledrónico con medicamentos antiangiogénicos ya que se ha observado un aumento de la incidencia de ONM en pacientes tratados de forma concomitante con estos medicamentos. (ALTAN PHARMACEUTICALS, S.A., 2024)

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. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Ácido Zoledrónico no debe utilizarse durante el embarazo. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas.

Lactancia:

Se desconoce si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna.

Ácido Zoledrónico está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia. (ALTAN PHARMACEUTICALS, S.A., 2024)

Referencias bibliográficas:

Comisión Terapéutica Central/ Dirección Terapéutica Central. (Octubre de 2021).

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Recuperado Febrero de 2024, de <https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/2022/02/LISTADO-DE-MEDICAMENTOS-APROBADO-2021-JD.pdf>

Laboratorios Cinfa, S.A. (Abril de 2019). *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.* Recuperado Abril de 2024, de Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69193/69193_ft.pdf

Medscape. (a). *Medscape.* Recuperado Febrero de 2023, de alendronate: <https://reference.medscape.com/drug/fosamax-binosto-alendronate-342810#4>

Medscape. (b). *Medscape.* Recuperado Abril de 2024, de alendronate: <https://reference.medscape.com/drug/aubagio-teriflunomide-999771#5>

World Health Organization. (Enero de 2024). *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.* Recuperado Abril de 2024, de M05BA04: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=M05BA04