

Alamur

Ácido Zoledrónico 4 mg



Polvo liofilizado inyectable - Solución inyectable
Vía de administración intravenosa

Venta bajo receta - Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de **ALAMUR 4 mg polvo liofilizado inyectable** contiene: Ácido Zoledrónico (como monohidrato) 4,00 mg. Excipientes: Manitol y citrato de sodio.
Cada frasco ampolla de diluyente contiene Agua para inyección 5,0 ml

Cada frasco ampolla de 5 ml de **ALAMUR 4 mg/ 5ml solución inyectable** contiene: Ácido Zoledrónico (como monohidrato) 4,00 mg. Excipientes: Manitol, Citrato de sodio y Agua para inyección.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Fármaco para el tratamiento de enfermedades óseas, bifosfonatos.
Código ATC: M05BA08.

INDICACIONES

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).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

ALAMUR sólo debe ser prescripto y administrado por profesionales de la salud con experiencia en la administración de bisfosfonatos intravenosos.

Posología

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

Adultos y pacientes 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 **ALAMUR** cada 3 o 4 semanas.
Deberá administrarse 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 Hipercalcemia inducida por tumor (HIT)

Adultos y pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada de **ALAMUR** en hipercalcemia (concentración corregida de calcio sérico respecto a la albúmina ≥12,0 mg/dl o 3 mmol/L) es una dosis única de 4 mg de Ácido Zoledrónico.

Insuficiencia renal

HIT:

En los pacientes con HIT que también presenten insuficiencia renal grave el tratamiento con **ALAMUR** deberá considerarse solamente tras la evaluación de los riesgos y los beneficios del tratamiento. En los estudios clínicos, se excluyeron a los pacientes con creatinina sérica >400 µmol/l o >4,5 mg/dl. No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica <400 µmol/l o <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 **ALAMUR** en pacientes con mieloma múltiple o con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se deberá determinar la creatinina sérica y el *clearance* de creatinina (CL_{Cr}). El CL_{Cr} se calcula a partir de la creatinina sérica utilizando la fórmula de *Cockcroft Gault*. No se recomienda **ALAMUR** en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida para esta población como CL_{Cr} <30 ml/min, antes del inicio del tratamiento. En los estudios clínicos con Ácido Zoledrónico, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica >265 µmol/l o >3,0 mg/dl.

En pacientes con metástasis óseas que presentaban insuficiencia renal de leve a moderada, definida para esta población como CL_{Cr} 30–60 ml/min, antes del inicio de tratamiento se recomienda la siguiente dosis de **ALAMUR**:

Clearance de creatinina basal (ml/min)	Dosis recomendada de ALAMUR
Mayor a 60	4,0 mg
50-60	3,5 mg*
40-49	3,3 mg*
30-39	3,0 mg*

* La dosis se han calculado asumiendo un AUC objetivo de 0,66 (mg*hr/l) (CL_{Cr}=75 ml/min). Se espera que en los pacientes con insuficiencia renal las dosis reducidas alcancen la misma AUC que la observada en los pacientes con *clearance* de creatinina de 75 ml/min.

Una vez iniciado el tratamiento, debe medirse la creatinina sérica antes de cada dosis de **ALAMUR** y el tratamiento deberá interrumpirse si se ha deteriorado la función renal. En los estudios clínicos, el deterioro renal se definió como se indica a continuación:

- Para pacientes con creatinina sérica basal normal (<1,4 mg/dl o <124 µmol/l): aumento de 0,5 mg/ml o 44 µmol/l.

- Para pacientes con creatinina basal anormal (>1,4 mg/dl o >124 µmol/l): aumento de 1,0 mg/ml o 88 µmol/l.

En los estudios clínicos, el tratamiento con Ácido Zoledrónico se reanudó solamente cuando la creatinina volvió a hallarse dentro de un 10% del valor basal. El tratamiento con **ALAMUR** deberá reanudarse a la misma dosis establecida antes de la interrupción del tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ácido Zoledrónico en niños de 1 a 17 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía intravenosa.

ALAMUR, reconstituido y posteriormente diluido en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% p/v o solución de dextrosa al 5 % p/v, se debe administrar como una perfusión intravenosa única durante, como mínimo, 15 minutos.

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis reducidas de ALAMUR.

Instrucciones para preparar dosis reducidas de ALAMUR:

Retirar un volumen apropiado de la solución reconstituida (4 mg/5 ml) según sea necesario:

- 4,4 ml para una dosis de 3,5 mg
- 4,1 ml para una dosis de 3,3 mg
- 3,8 ml para una dosis de 3,0 mg

La cantidad de solución reconstituida retirada debe diluirse en 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v o solución de glucosa al 5 % p/v. La solución deberá administrarse como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo.

La solución de **ALAMUR** no debe ser mezclada con soluciones que contengan calcio u otros cationes divalentes, tales como la solución Ringer lactato 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 **ALAMUR**

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo u a otros bifosfonatos, o a algunos de los excipientes incluidos en la formulación.

Lactancia

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

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 cardíaca.

Los parámetros metabólicos habituales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio deben ser cuidadosamente vigilados después de iniciar la terapia con Ácido Zoledrónico. 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.

Insuficiencia renal

Deberá evaluarse apropiadamente a los pacientes con HIT y evidencia de deterioro de la función renal, teniendo en consideración si el beneficio potencial del tratamiento con **ALAMUR** supera el posible riesgo. La decisión de tratar a pacientes con metástasis ósea para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto deberá tener en consideración que el inicio del efecto del tratamiento es de 2-3 meses.

Ácido Zoledrónico ha sido asociado con reportes de disfunción renal. Los factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro de la función renal incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de **ALAMUR** y otros bifosfonatos y también el uso de otros medicamentos nefrotóxicos. A pesar de que el riesgo se reduce con una dosis de 4 mg de Ácido Zoledrónico administrada durante 15 minutos, puede presentarse todavía deterioro de la función renal y diálisis después de la administración de la dosis inicial o de la dosis única de 4 mg de Ácido Zoledrónico. En algunos pacientes con administración crónica de Ácido Zoledrónico a las dosis recomendadas para prevención de eventos relacionados con el esqueleto también se presentan aumentos de creatinina sérica, aunque con menor frecuencia.

Antes de cada dosis de **ALAMUR** deberán valorarse los niveles de creatinina sérica en los pacientes. Al inicio del tratamiento de pacientes con metástasis ósea con insuficiencia renal leve o 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 **ALAMUR**. Solamente deberá reanudarse el tratamiento con **ALAMUR** cuando la creatinina sérica a hallarse dentro de un 10 % del valor basal. El tratamiento con **ALAMUR** se debe reanudar a la misma dosis administrada antes de la interrupción del tratamiento.

En vista del impacto potencial del Ácido Zoledrónico sobre la función renal, la ausencia de datos clínicos de seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave (definida en los estudios clínicos como creatinina sérica ≥400 µmol/l o ≥4,5 mg/dl para pacientes con HIT y ≥265 µmol/l o ≥3,0 mg/dl para pacientes con cáncer y metástasis óseas, respectivamente) a nivel basal y los limitados datos de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal grave a nivel basal (*clearance* de creatinina <30 ml/min), no se recomienda el uso de Ácido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Dado que solo se dispone de datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave, no pueden darse recomendaciones específicas para esta población de pacientes.

Osteonecrosis

Osteonecrosis de mandíbula

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) de forma poco frecuente en estudios clínicos en pacientes tratados con Ácido Zoledrónico. La experiencia postcomercialización 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.

Se deben considerar los siguientes factores de riesgo al evaluar el riesgo individual de desarrollar ONM:

- Potencia del bisfosfonato (mayor riesgo para los compuestos más potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulada de bisfosfonato.
- Cáncer, condiciones comórbidas (p. ej, anemia, coagulopatías, infección), tabaquismo.
- Tratamientos concomitantes: quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cabeza y cuello, corticosteroides.
- Antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procedimientos dentales invasivos (por ejemplo, extracciones dentales) y dentaduras postizas mal ajustadas.

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, que realicen chequeos dentales de rutina y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma bucal, tales como, movilidad dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras orales o secreción durante el tratamiento con Ácido Zoledrónico. Durante el tratamiento, se deben realizar los procedimientos dentales invasivos sólo después de una valoración cuidadosa y se debe evitar realizarlos próximos a la administración de Ácido Zoledrónico., La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia con bisfosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en pacientes que requiera procesos dentales. Se debe establecer el plan de gestión para pacientes que desarrollan ONM en estrecha colaboración entre el médico y un odontólogo o cirujano oral con experiencia en ONM. Siempre que sea posible, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con Ácido Zoledrónico hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen.

Osteonecrosis de otras localizaciones anatómicas

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Además, se han notificado informes esporádicos de osteonecrosis en otras localizaciones, incluyendo la cadera y el fémur, notificadas en forma principal en pacientes adultos con cáncer tratados con Ácido Zoledrónico.

Dolor musculoesquelético

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular grave y ocasionalmente incapacitante, en pacientes que utilizan Ácido Zoledrónico. Sin embargo, estos informes han sido infrecuentes. 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.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocanteréas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, 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, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. 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 bisfosfonatos 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 bisfosfonatos, 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 bisfosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

Hipocalcemia

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 hipocalcemia grave. 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.

Interacciones con otros medicamentos

En estudios clínicos, 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 microsomales del citocromo P450, aunque no han sido realizado estudios clínicos formales de interacciones.

Se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglucósidos, calcitonina o diuréticos de asa, dado que estos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dado como resultado una menor concentración de calcio sérico durante períodos más largos de los necesarios.

Se recomienda precaución cuando se utilice Ácido Zoledrónico junto con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos. También se debe prestar 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 si el Ácido Zoledrónico se usa 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.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

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. **ALAMUR** no debe utilizarse durante el embarazo. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si el Ácido Zoledrónico se excreta en la leche materna. **ALAMUR** está contraindicado en mujeres en período de lactancia.

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 periparto, un efecto de clase de los bisfosfonatos, distocia y finalización temprana del estudio. Por lo tanto, estos resultados impiden determinar un efecto claro del Ácido Zoledrónico sobre la fertilidad en humanos.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En los tres días posteriores a la administración de Ácido Zoledrónico, se ha notificado de forma frecuente una reacción de fase aguda, con síntomas que incluyen dolor óseo, fiebre, fatiga, artralgia, mialgia, escalofríos y artritis con la consiguiente hinchazón de las articulaciones. Estos síntomas habitualmente se resuelven en pocos días.

Los siguientes riesgos importantes son los que se han identificado con Ácido Zoledrónico en las indicaciones autorizadas: alteración de la función renal, osteonecrosis de la mandíbula, reacción de fase aguda, hipocalcemia, fibrilación auricular, anafilaxis, enfermedad pulmonar intersticial. En la Tabla 1 se muestran las frecuencias para cada uno de estos riesgos identificados.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 1 se han recopilado de los estudios clínicos y de las notificaciones postcomercialización, principalmente tras el tratamiento crónico con 4 mg de Ácido Zoledrónico.

Las reacciones adversas están agrupadas por frecuencias, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1000), muy raras (<1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1	
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
Raras:	Edema angioneurótico
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes:	Ansiedad, alteraciones de sueño
Raras:	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Mareo, parestesia, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblores, somnolencia
Muy raras:	Convulsiones, hipoestesia y tetania (secundarias a hipocalcemia)
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Conjuntivitis
Poco frecuentes:	Visión borrosa, escleritis e inflamación orbital
Raras:	Uveítis
Muy raras:	Epiescleritis
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Hipertensión, hipotensión, fibrilación auricular, hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio
Raras:	Bradicardia, arritmias cardíacas (secundarias a hipocalcemia)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Disnea, tos, broncoconstricción
Raras:	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, disminución del apetito
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:	Espasmos musculares, osteonecrosis de la mandíbula
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
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 lugar de la inyección, (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso, reacción anafiláctica/ shock, urticaria
Raras:	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 sanguíneas, hipocalcemia
Poco frecuentes:	Hipomagnesemia, hipopotasemia
Raras:	Hipertotasemia, hipernatremia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Alteración de la función renal

Ácido Zoledrónico ha sido asociado con notificaciones de alteración renal. En un análisis agrupado de los datos de seguridad de los estudios de registro de Ácido Zoledrónico para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con procesos malignos avanzados que afectan al hueso, la frecuencia de reacciones adversas de insuficiencia renal que se sospechó que estaban relacionadas con Ácido Zoledrónico fue el siguiente: mieloma múltiple (3,2 %), cáncer de próstata (3,1 %), de mama (4,3 %), de pulmón y otros tumores sólidos (3,2 %). El potencial deterioro de la función renal puede aumentar por factores que incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de Ácido Zoledrónico u otros bisfosfonatos, así como un uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, o un tiempo de perfusión más corto del actualmente recomendado. Se han notificado casos de deterioro renal, progresión a insuficiencia renal y diálisis en pacientes después de la dosis inicial o de una dosis única de 4 mg de Ácido Zoledrónico.

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han descrito casos de osteonecrosis de la mandíbula predominantemente en pacientes tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como Ácido Zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibían tratamiento con quimioterapia y corticosteroides y presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis. La mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer tras una extracción dentaria u otras cirugías dentales.

Fibrilación auricular

En un estudio clínico controlado, doble ciego, aleatorizado y de 3 años de duración que evaluó la eficacia y la seguridad de 5 mg de Ácido Zoledrónico administrados una vez al año frente a placebo en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (OPM), la incidencia global de fibrilación auricular en pacientes que recibieron 5 mg de Ácido Zoledrónico y placebo fue de un 2,5 % (96 de 3862) y de un 1,9 % (75 de 3852), respectivamente. La proporción de reacciones adversas graves de fibrilación auricular fue de 1,3 % (51 de 3862) y de 0,6 % (22 de 3852) en pacientes que recibieron 5 mg de Ácido Zoledrónico y placebo, respectivamente. La diferencia observada en este estudio no se ha observado en otros estudios con Ácido Zoledrónico, incluyendo los estudios con Ácido Zoledrónico 4 mg, administrado cada 3-4 semanas en pacientes oncológicos. Se desconoce el mecanismo causante del aumento de la incidencia de fibrilación auricular en este estudio clínico en particular.

Reacción de fase aguda

Esta reacción adversa al fármaco consiste en un grupo de síntomas que incluyen: fiebre, mialgia, cefalea, dolor en las extremidades, náuseas, vómitos, diarrea, artralgia y artritis con la subsecuiente hinchazón de articulaciones. El tiempo de inicio es ≤3 días tras la perfusión de Ácido Zoledrónico y la reacción también se describe con los términos de síntomas “similares a la gripe” o “postadministración”.

Fracturas atípicas del fémur

Durante la experiencia postcomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara): Fracturas atípicas subtrocanteréas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos).

Reacciones adversas asociadas con hipocalcemia

La hipocalcemia es un riesgo identificado importante en las indicaciones aprobadas de Ácido Zoledrónico. En base a la revisión de los casos procedentes de estudios clínicos y de la experiencia postcomercialización, existe evidencia suficiente para establecer una asociación entre el tratamiento con Ácido Zoledrónico, la hipocalcemia reportada como evento y el desarrollo secundario de arritmias cardíacas. Existe evidencia también de la asociación de eventos neurológicos secundarios a hipocalcemia que incluyen: convulsiones, hipoestesia y tetania.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El Ácido Zoledrónico pertenece a la clase de los bisfosfonatos y actúa principalmente en el hueso. Es un inhibidor de la resorción ósea osteoclástica.

La acción ósea selectiva de los bisfosfonatos se basa en su gran afinidad por el hueso mineralizado, pero el mecanismo molecular preciso que da lugar a la inhibición de la actividad osteoclástica aún no está claro. En estudios de larga duración en animales, el Ácido Zoledrónico inhibe la resorción ósea sin perjudicar la formación, mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso.

Además de ser un muy potente inhibidor de la resorción ósea, el Ácido Zoledrónico posee varias propiedades antitumorales que pueden contribuir a su eficacia general en el tratamiento de la metástasis ósea. Se han demostrado las siguientes propiedades en estudios preclínicos:

- *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 fármacos anticancerígenos, actividad antiadhesiva/invasiva.

Eficacia clínica y seguridad

Resultados de los estudios clínicos en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea

El primer estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo comparó 4 mg de Ácido Zoledrónico con placebo para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (ERE) en pacientes con cáncer de próstata. La administración de 4 mg de Ácido Zoledrónico disminuyó significativamente la proporción de pacientes que experimentaron al menos un ERE, retrasó la mediana de tiempo hasta el primer ERE en más de 5 meses y redujo la incidencia anual de eventos por paciente – tasa de morbilidad osteoética. El análisis de eventos múltiples mostró una reducción del riesgo del 36 % en el desarrollo de ERE en el grupo de 4 mg de Ácido Zoledrónico en comparación con placebo. Los pacientes que recibieron 4 mg de Ácido Zoledrónico registraron un menor incremento del dolor que los que recibieron placebo, alcanzando diferencias significativas en los meses 3, 9, 21 y 24. Un menor número de pacientes tratados con 4 mg de Ácido Zoledrónico sufrió fracturas patológicas. Los efectos del tratamiento fueron menos pronunciados en pacientes con lesiones blásticas. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 2.

En un segundo estudio, que incluía tumores sólidos diferentes del cáncer de mama y de próstata, 4 mg de Ácido Zoledrónico redujeron significativamente la proporción de pacientes con un ERE, retrasó la mediana de tiempo hasta el primer ERE en más de 2 meses y redujo la tasa de morbilidad osteoética. El análisis de eventos múltiples mostró una reducción del riesgo del 30,7 % en el desarrollo de ERE en el grupo de 4 mg de Ácido Zoledrónico en comparación con placebo. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 3.

