

## LEDRON®

Ácido Zoledrónico  
 Industria Argentina  
 Venta Bajo Receta  
 Polvo liofilizado inyectable  
 Para uso intravenoso

Cada frasco ampolla contiene:

Ácido Zoledrónico monohidrato (equivalente a 4 mg de Ácido Zoledrónico anhidro)	4,264 mg
Manitol	220,0 mg
Citrato de sodio	24,0 mg

Cada ampolla de diluyente contiene: Agua para inyección 5,0 ml.

**Acción terapéutica:** Inhibidor de la resorción osteoclástica.

**CLASIFICACIÓN ATC:** M05BA08

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

**Hipercalcemia maligna:** El Ácido Zoledrónico está indicado para el tratamiento de la hipercalcemia maligna. Una vigorosa hidratación salina y una terapia para hipercalcemia debe iniciarse rápidamente y debe reponerse dos litros/día de líquidos para reemplazar la orina que se elimina. La hipercalcemia leve o asintomática puede ser tratada con medidas conservadoras (hidratación salina con o sin diuréticos). Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente durante el tratamiento, pero la sobrehidratación debe evitarse en aquellos pacientes que padecen de insuficiencia cardíaca.

La terapia diurética no debe ser empleada antes de corregir la hipovolemia. La seguridad y eficacia del Ácido Zoledrónico en el tratamiento de la hipercalcemia asociada con hiperparatiroidismo o con otra afección no relacionada con tumores no han sido establecidas.

**Mieloma múltiple y metástasis ósea de tumores sólidos:** El Ácido Zoledrónico está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple o pacientes con metástasis ósea originada a partir de tumores sólidos en conjunto con la terapia antineoplásica estándar. En el caso de neoplasia de próstata, el paciente tiene que haber progresado al menos a la primera línea de hormonoterapia.

### FARMACOLOGÍA CLÍNICA

**General:** 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.

**Farmacocinética:** Las infusiones únicas de 5 ó 15 minutos de 2, 4, 8 y 16 mg de Ácido Zoledrónico en 64 pacientes con cáncer y metástasis ósea. Depende de la infusión de las concentraciones de Ácido Zoledrónico declinan en el plasma en un proceso trifásico, observando en los pacientes las siguientes vidas medias de  $T_{1/2}$  0,24 horas y  $T_{1/2}$  1,87 horas, por distribución y eliminación rápida, seguida por una larga fase de eliminación con una semivida de eliminación terminal de  $t_{1/2} = 146$  horas. No hubo acumulación del fármaco en el plasma después de administrar dosis repetidas del fármaco cada 28 días. El Ácido Zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal.

**Metabolismo:** El Ácido Zoledrónico no inhibe las enzimas del citocromo P-450 humano In Vitro y no sufre biotransformación In Vivo. En estudios con animales menos del 3% de la dosis intravenosa administrada fue encontrada en heces, mientras que el resto se recuperó en la orina o bien, unido principalmente al tejido óseo indicando que la droga se elimina intacta por vía renal.

**Excreción:** En 64 pacientes con cáncer y metástasis ósea se recuperó un 39+/-16% de la dosis de Ácido Zoledrónico administrada dentro de las 24 horas. Se encontraron sólo trazas de droga en orina luego del Día 2. El porcentaje acumulado de droga excretado en la orina

dentro de las 24 hs. fue independiente de la dosis. El balance de droga que no se recuperó en la orina dentro de las 24 hs. representando la droga presumiblemente ligada al hueso, es liberado, lentamente de nuevo al sistema circulatorio, dando origen a las prolongadas concentraciones bajas de plasma. El clearance renal de Ácido Zoledrónico entre 0-24 horas fue de 3,7+/-2,0 L/h.

El clearance de Ácido Zoledrónico fue independiente de la dosis pero dependiente del clearance de creatinina del paciente. En un estudio en pacientes con cáncer y metástasis ósea, incrementando de a 4 mg la dosis de Ácido Zoledrónico en la infusión desde 5 a 15 minutos se obtuvo una disminución del 34% en la concentración del Ácido Zoledrónico, al finalizar la infusión se observó un incremento del 10% en el AUC total.

### POBLACIONES ESPECIALES:

Datos farmacocinéticos en pacientes con hipercalcemia no están disponibles.

**Pediátricos:** No hay datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos por lo tanto no puede ser recomendado.

**Geriátricos:** La farmacocinética de Ácido Zoledrónico no fue afectada por la edad en pacientes con cáncer y metástasis ósea en un rango de edad entre 38 y 84 años de edad.

**Raza:** La farmacocinética de Ácido Zoledrónico no fue afectada por la raza en pacientes con cáncer y metástasis ósea.

**Insuficiencia hepática:** No hay estudios clínicos sobre farmacocinética del Ácido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia hepática.

**Insuficiencia renal:** No hay datos farmacocinéticos de 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 relacionado con el clearance de creatinina. En promedio, el clearance del Ácido Zoledrónico en estos pacientes fue de 82+/-35% del clearance de creatinina.

### PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS:

**Hipercalcemia maligna:** Estudios clínicos en pacientes con hipercalcemia maligna con una única dosis de infusión muestran una disminución del calcio y fósforo en suero y aumento de la excreción urinaria de los mismos.

### POSOLOGÍA:

Para la dosificación del ácido zoledrónico se debe tener en cuenta la severidad tanto de los síntomas como del tumor inductor de la hipercalcemia. Una vigorosa hidratación salina solo puede ser suficiente para el tratamiento de la hipercalcemia leve y asintomática. La dosis máxima recomendada del ácido zoledrónico en hipercalcemia maligna (concentración de calcio sérico corregida según la albúmina 12,0 mg/dl ó 3,0 mmol/L) es de 4 mg administrada en única dosis por vía intravenosa de no menos de 15 minutos. Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados antes de la administración. Los pacientes que muestran una respuesta completa (normalización del calcio sérico 2,7 mmol/L) y recaen o que son refractarios al tratamiento inicial, pueden volver a ser tratados con 8 mg. de ácido zoledrónico, administrado en una infusión única intravenosa de 15 minutos. Sin embargo se esperará por lo menos una semana antes de la repetición del tratamiento por si se produce una respuesta completa a la dosis inicial. La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada en todos los pacientes que reciben el ácido zoledrónico y un posible deterioro de la función renal debe evaluarse antes del tratamiento (ver advertencias y precauciones).

**Preparación de la solución:** cada vial de Ledrón se reconstituye con 5 ml. de agua estéril para inyección, en forma aseptica, agitar hasta disolución total. Para preparar una solución para infusión que contenga 8 mg. de ácido zoledrónico, se reconstituye bajo condiciones asepticas dos frascos de 4 mg. añadiendo a cada uno 5 ml. de agua estéril para inyección como se ha descrito para el caso anterior. Diluir en ambos casos la solución resultante con 50 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v ó solución de glucoasa al 5% p/v.

**No mezclar la solución reconstituida de ácido zoledrónico con soluciones que contengan Calcio como la solución Ringer.**

La solución preparada con ácido zoledrónico deberá ser utilizada preferentemente de inmediato, en caso contrario la conservación antes de su utilización es responsabilidad del profesional y deberá conservarse en heladera entre 2 y 8 °C, dejar que la solución refrigerada alcance la temperatura ambiente antes de ser administrada.

Los estudios realizados con frascos de vidrio y con diferentes tipos de bolsa (prellenadas con cloruro de sodio al 0,9% p/v ó solución de glucoasa al 5%) de infusión y guías de infusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno, no revelaron incompatibilidad alguna con el ácido zoledrónico.

**Dado que no se dispone de datos sobre la compatibilidad del ácido zoledrónico con otras sustancias administradas por vía intravenosa, no debe mezclarse con otros medicamentos/sustancias y debe administrarse siempre por una guía de infusión separada.**

**NOTA:** Las soluciones para uso parenteral deben ser inspeccionadas visualmente antes de inyectar, desecharlas si se observan partículas en suspensión o cambios de coloración.

## CONTRAINDICACIONES:

El Ledrón está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Ácido Zoledrónico u otros bifosfonatos o a alguno de los excipientes de la fórmula de Ledrón.

## 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 utilizarse diuréticos hasta que el paciente esté hidratado y no deben ser usados en combinación con aquel para evitar la hipocalcemia.

**Insuficiencia renal:** Hay estudios limitados respecto del 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 excluyen a pacientes con creatinina sérica 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.

**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 como asegurar su uso sin riesgos en estos pacientes.

**Pacientes con asma:** En estudios clínicos no se ha observado bronco constricción asociada con la administración del Ácido Zoledrónico mientras con otros bifosfonatos se observó bronco constricción en pacientes asmáticos sensibles a la aspirina.

**Tests de laboratorio:** En pacientes tratados con Ácido Zoledrónico deben monitorearse cuidadosamente calcio sérico, electrolitos, fosfatos, magnesio, creatinina y CBC y hematocrito/ hemoglobina.

**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 se lleven a cabo estas actividades.

**Interacciones:** Estudios clínicos in vitro han demostrado que el 22+/-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 amiglicósidos, 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 en 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 a 0,002 veces la dosis intravenosa humana de 4 mg en comparación con la superficie corporal relativa. En ratas se administró dosis de 0,1; 0,5 ó 2,0 mg/kg/día no se observó incidencia de tumores con dosis 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 0,2 mg/kg. No se observó teratogénesis ni genotoxicidad en los conejos, pero sí toxicidad materna.

**Disminución de la fertilidad:** El Ácido Zoledrónico fue administrado a ratas hembras por vías subcutáneas en dosis de 0,1; 0,3 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 las dosis medias y en las dosis altas incluyeron un aumento en la pérdida de preimplantaciones y una disminución en el número de implantaciones y vidas fetales.

**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.

**Uso en pediatría:** La seguridad y eficacia del Ácido Zoledrónico no han sido establecidas en esta población.

**Uso en geriatría:** en estudios con Ácido Zoledrónico en hipercalcemia inducida por tumor sobre 34 pacientes de 65 años o más, no se observaron diferencias significativas entre las respuestas o reacciones adversas de pacientes geriátricos y pacientes jóvenes. Sin embargo, debido a que en pacientes geriátricos es mayor a la frecuencia de disminución de las funciones hepáticas, renal y cardíaca y concomitantemente otras enfermedades y terapias, la droga debe ser administrada con precaución.

## REACCIONES ADVERSAS

Después de la administración intravenosa del Ácido Zoledrónico, las reacciones adversas más comunes son similares a un estado gripal (fiebre, escalofríos, dolor óseo y muscular) por lo que en la mayoría de los casos no requiere un tratamiento específico, desaparecen después de algunas horas o días. Ocasionalmente reacciones gastrointestinales tales como náuseas y vómitos. Muy poco frecuente: reacciones en el lugar de la infusión tal como

enrojecimiento o tumefacción. En la mayoría de los casos no se requiere de tratamiento específico y desaparece en 24-48 horas. Casos aislados de rash y dolor torácico se ha reportado luego de la administración de Ácido Zoledrónico, también como otros bifosfonatos se observaron casos de conjuntivitis e hipomagnesemia.

Con frecuencia la reducción de la excreción renal de calcio se acompaña de un descenso de las concentraciones de Fosfato, el cual no requiere tratamiento. El Calcio sérico puede descender hasta concentraciones de hipocalcemia que son asintomáticas.

Aumentos de creatinina de grado 3 (comunes criterios de toxicidad se observaron en el 2,3%, 3,1% y 3,0 % de los pacientes que habían recibido 4 y 8 mg de Ácido Zoledrónico y 90 mg de Pamidronato de Sodio respectivamente, tal como se esperaba en este estudio de la enfermedad y con este tipo de compuestos. Fueron reportados algunos informes de daño de la función renal, sin embargo, no pudo establecerse una relación causal.

## Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

**Generales:** astenia, dolor torácico, edema en las piernas, mucositis, metástasis.

**Aparato digestivo:** disfagia.

**Sistema linfático y hemático:** granulocitopenia, trombocitopenia y pancitopenia.

**Infecciones:** infecciones inespecíficas.

**Anormalidades de laboratorio:** hipocalcemia.

**Metabólicas y nutricionales:** deshidratación.

**Musculoesqueléticos:** artralgia.

**Sistema nervioso:** dolor de cabeza, somnolencia.

**Aparato respiratorio:** efusión pleural.

## SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia de una sobredosis aguda con Ácido Zoledrónico. Dos pacientes recibieron 32 mg durante 5 minutos en estudios clínicos. Ninguno de los dos pacientes experimentó toxicidad clínica y de laboratorio. Una sobredosis puede causar una hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia clínicamente significativas, estos trastornos pueden corregirse con administración intravenosa de gluconato de calcio, fosfato de sodio o de potasio y sulfato de magnesio respectivamente.

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 y no fue asociado con beneficios adicionales en pacientes con hipercalcemia por tumor. El Ácido Zoledrónico debe ser administrado con una única dosis de 4 mg y durante un tiempo de infusión de 15 minutos.

## ANTE UNA EVENTUAL SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCAÑO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA "RICARDO GUTIERREZ, TEL.: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL POSADAS, TEL.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

El Ácido Zoledrónico es un medicamento nuevo y muy potente perteneciente a un grupo de sustancias llamadas bifosfonatos. Estos se unen fuertemente al hueso y reducen la velocidad de remodelamiento óseo. Se utiliza para reducir la cantidad de calcio en sangre en los casos que es demasiado alto debido a la presencia de una neoplasia. Las neoplasias pueden acelerar el remodelamiento óseo de manera que la liberación de calcio desde el hueso esté aumentada.

Esta condición es conocida como hipercalcemia inducida por neoplasias.

LEDRON (Ácido Zoledrónico) no debe administrarse conjuntamente con otros medicamentos. Este medicamento es incompatible con las soluciones de calcio, por lo tanto debe evitarse su administración concomitante y/o simultánea con éstos.

## CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente a no más de 30°C, en lugar seco, protegido de la luz y en su estuche original. Una vez reconstituido el producto es estable durante 4 hs conservado entre 2 y 8° C.

## PRESENTACIONES:

Caja con 1 y 4 frascos ampolla; 10 y 20 frascos ampolla exclusivamente para uso hospitalario. Los envases irán acompañados con los respectivos frascos ampolla de agua destilada.

*Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.*

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 54.087

Laboratorios ASPEN S.A.  
- Remedios 3439/43, C.A.B.A.

Director Técnico: Lorena N. Durante, Farmacéutica.

Elaborado en:  
- Nazarre 3446/54, C.A.B.A.  
- Panamá 2121, Martínez, Bs. As.