PORCENTAJE DE PACIENTES CON EVENTOS ADVERSOS ≥10% REPORTADOS EN ENSAYOS CLÍNICOS.

EFECTO ADVERSO	A. ZOLEDRÓNICO 4 mg		PAMIDRONATO 90 mg		PLACEBO	
	N	%	N	%	N	%
Sangre y Sistema Linfático						
Anemia	344	33	175	32	128	28
Neutropenia	124	12	83	15	35	8
Trombocitopenia	102	10	53	10	20	4
Gastrointestinal						
Náuseas	476	46	266	48	171	38
Vómitos	333	32	183	33	122	27
Constipación	320	31	162	29	174	38
Diarrea	249	24	162	29	83	18
Dolor abdominal	143	14	81	15	48	11
Dispepsia	105	10	74	13	31	7
Estomatitis	86	8	65	12	14	3
Odinofagia	82	8	61	11	17	4
Desórdenes generales						
Fatiga	398	39	240	43	130	29
Pirexia	328	32	172	31	89	20
Debilidad	252	24	108	19	114	25
Edema en miembros inferiores	215	21	126	23	84	19
Rigidez	112	11	62	11	28	6
Infecciones						
Infección en el tracto urinario	124	22	81	15	105	23
Infección en el tracto respiratorio superior	164	16	50	9	61	13
Metabolismo						
Anorexia	231	22	81	15	105	23
Pérdida de peso	164	16	50	9	61	13
Deshidratación	145	14	60	11	59	13
Disminución del apetito	130	13	48	9	45	10
Músculo esquelético						
Dolor óseo	569	55	316	57	284	62
Mialgia	239	23	143	26	74	16
Artralgia	213	21	131	24	73	16
Dolor en la espalda	156	15	106	19	40	9
Dolor en miembros	143	14	84	15	52	11
Neoplasias						
Empeoramiento de la enfermedad	205	20	97	17	89	20
Nervioso						
Cefalea	191	19	149	27	50	11
Vértigo	180	18	91	16	58	13
Insomnio	166	16	111	20	73	16
Parestesias	149	15	85	15	35	8
Hipoestesias	127	12	65	12	43	10
Psiquiátricas						
Depresión	146	14	95	17	49	11
Ansiedad	112	11	73	13	37	8
Confusión	74	7	39	7	47	10
Respiratorio						
Disnea	282	27	155	28	107	24
Tos	224	22	129	23	65	14
Piel						
Alopecia	125	12	80	14	36	8
Dermatitis	114	11	74	13	38	8

ANORMALIDADES DE LABORATORIO GRADO 3

PARÁMETROS DE LABORATORIO	A. ZOLEDRÓNICO 4 mg		PAMIDRONATO 90 mg		PLACEBO	
	N	%	N	%	N	%
Creatinina sérica[1*]	7/529	1	4/268	2	4/241	2
Hipocalcemia[2]	6/973	< 1	4/536	< 1	0/415	---
Hipofosfatemia[3]	115/973	12	38/537	7	14/415	3
Hipermagnesemia[4]	19/971	2	2/535	< 1	8/415	2
Hipomagnesemia[5]	1/971	< 1	0/535	---	1/415	< 1

ANORMALIDADES DE LABORATORIO GRADO 4

PARÁMETROS DE LABORATORIO	A. ZOLEDRÓNICO 4 mg		PAMIDRONATO 90 mg		PLACEBO	
	N	%	N	%	N	%
Creatinina sérica[1*]	2/529	< 1	1/268	< 1	0/241	--
Hipocalcemia[2]	7/973	< 1	3/536	< 1	2/415	< 1
Hipofosfatemia[3]	5/973	< 1	0/537	---	1/415	< 1
Hipermagnesemia[4]	0/971	---	0/535	---	2/415	< 1
Hipomagnesemia[5]	2/971	< 1	1/535	< 1	0/415	---

[1] Grado 3: > 3 x el límite superior normal; Grado 4: > 6 x el límite superior normal.
[*] Los datos de creatinina sérica de los pacientes fueron tomados luego de 15 minutos de infusión
[2] Grado 3: < 7 mg/dl; Grado 4: < 6 mg/dl.
[3] Grado 3: < 2 mg/dl; Grado 4: < 1 mg/dl.
[4] Grado 3: > 3 mEq/l; Grado 4: > 8 mEq/l.
[5] Grado 3: < 0,9 mEq/l; Grado 4: < 0,7 mEq/l.

Los eventos adversos menos comunes reportados con ácido zoledrónico fueron: disminución del peso y disminución del apetito.

Toxicidad renal

En los ensayos clínicos con metástasis óseas, el deterioro renal se definió como el aumento de creatinina de 0,5 mg/dl en pacientes con creatinina normal (<1,4 mg/dl) o un aumento de 1,0 mg/dl en pacientes con valores de creatinina anormales (≥1,4 mg/dl).

PORCENTAJE DE PACIENTES CON DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL DE ACUERDO A LOS VALORES BASALES DE CREATININA SÉRICA

EFECTO ADVERSO	A. ZOLEDRÓNICO 4 mg		PAMIDRONATO 90 mg	
	N	%	N	%
Cáncer de Mama y Mieloma Múltiple				
Normal	27/246	11	23/246	9
Anormal	2/26	8	2/22	9
Total	29/272	11	25/268	9
Tumores Sólidos				
Normal	17/154	11	10/143	7
Anormal	1/11	9	1/20	5
Total	18/165	11	11/163	7
Cáncer de Próstata				
Normal	12/82	15	8/68	12
Anormal	4/10	40	2/10	20
Total	18/165	17	10/78	13

En los ensayos clínicos y en la experiencia post venta, el deterioro renal, la progresión hacia la falla renal y diálisis ocurrieron en pacientes con función renal normal o anormal. En algunos casos estos efectos fueron luego de la primera dosis de ácido zoledrónico.

Experiencia post venta

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han reportado casos de osteonecrosis (generalmente de mandíbula) en pacientes con cáncer que fueron tratados con ácido zoledrónico. Algunos de estos pacientes también recibieron quimioterapia y corticosteroides, que también son factores de OM. Los datos, hasta el momento, sugieren una mayor frecuencia de estos reportes (OM) en ciertos tipos tumorales, como el cáncer de mama avanzado y el mieloma múltiple. La mayoría de estos reportes fueron en pacientes con cáncer luego que fueran sometidos a procedimientos dentales, como la extracción de piezas dentales. Por este motivo, es prudente evitar los procedimientos dentales invasivos, hasta la recuperación del paciente.

Dolor músculo esquelético

Se ha reportado con el uso de bifosfonatos dolores óseos, articulares y/o musculares severos y ocasionalmente incapacitantes.

Reacciones adversas oculares

Se han reportado uveitis y episcleritis. Los bifosfonatos se han asociado con inflamación ocular como la uveitis y escleritis. En algunos casos, estos eventos no se resuelven hasta que se discontinua el uso de los bifosfonatos.

Reacciones de hipersensibilidad

Se ha reportado con el uso de bifosfonatos, en forma eventual, reacciones alérgicas que incluyen angioedema y broncoconstricción, como así también, reacciones anafilácticas y shock.

En forma adicional se han reportado:

- Sistema nervioso central: alteraciones en el gusto, hiperestesia, temblores;
- Sentidos especiales: visión borrosa;
- Gastrointestinal: boca seca;
- Piel: diaforesis;
- Músculo esquelético: calambres musculares;
- Cardiovascular: hipertensión, bradicardia, hipotensión (asociado con sincope o colapso circulatorio en pacientes con factores de riesgo asociado);
- Respiratorio: broncoconstricción;
- Renal: hematuria, proteinuria;
- Desórdenes generales: aumento de peso;
- Anormalidades de laboratorio: hipercalemia, hipernatremia.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia clínica con la sobredosis de ácico zoledrónico es limitada. Dos pacientes recibieron una dosis de ácido zoledrónico de 32 mg en 5 minutos. Estos no presentaron ninguna toxicidad clínica o de laboratorio. La sobredosis puede causar hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia clínicamente significativa. Las disminuciones, clínicamente relevantes, de los valores séricos de calcio, fósforo y magnesio, podrían corregirse con la administración IV de gluconato de calcio, fosfato de sodio o potasio y sulfato de magnesio, respectivamente.

Un paciente con linfoma no Hodgkin recibió una dosis de ácido zoledrónico de 4 mg/día durante 4 días (dosis total = 16 mg). Este paciente desarrolló parestesias y parámetros de función hepática anormal, con aumento de la ϒGT. Se desconoce la evolución de este paciente.

En estudios clínicos, la administración IV de 4 mg de ácido zoledrónico en 5 minutos tuvo un riesgo mayor, en cuanto a la toxicidad renal, comparado con una dosis infundida en 15 minutos. La dosis de 8 mg estuvo asociada con un aumento en el riesgo de toxicidad renal, cuando se lo comparó con una dosis de 4 mg. El aumento en la dosis no aportó beneficio alguno en pacientes con HIT.

LA DOSIS DE **SINRESOR®** NO DEBE SER MAYOR A 4 MG Y LA DURACIÓN DE LA APLICACIÓN IV NO DEBE SER MENOR A 15 MINUTOS.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo un frasco ampolla con polvo liofilizado acompañado con una ampolla de solvente.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura no mayor de 30 °C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 54415.

Fabricante y acondicionador primario (Polvo liofilizado): Laboratorio Kemex S.A., Nazarre 3446/54, C. A. de Buenos Aires, Argentina. **Fabricante y acondicionador primario (solvente): Laboratorios Bagó S.A.**, Calle 4 No. 1429, La Plata, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. **Titular del Registro y acondicionador secundario: Bioprofarma Bagó S.A.**, Terrada 1270, C.A. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Laboratorios Bagó S.A.

Código: 157-PR154-17
Fecha de última revisión: Diciembre 2017

Sinresor®

Ácido zoledrónico

Polvo liofilizado para solución inyectable

Industria Argentina
Venta bajo receta médica

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Ácido zoledrónico (equivalente a 4,264 mg de ácido zoledrónico monohidratado)	**4 mg**
Citrato de Sodio	24 mg
Manitol	220 mg

Cada ampolla de solvente contiene:

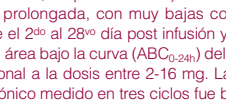
Agua para inyectables	5 ml

GENERALIDADES

El ácido zoledrónico es un bifosfonato que inhibe la resorción ósea provocada por los osteoclastos.

Su nombre químico es: (1-hidroxi-2-imidazol-1-il-fosfonoetil) ácido fosfónico monohidratado.

Su fórmula estructural es:



ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipocalcémico

INDICACIONES

Sinresor® está indicado en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor (HIT), definiéndose ésta como el valor de calcio corregido por albúmina superior a 12 mg/dl (3,0 mmol/l) (Calcio corregido = Ca mg/ml + 0,8).

Sinresor® está indicado en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple y en pacientes con metástasis óseas documentadas de tumores sólidos, en forma concomitante con la terapia antineoplásica estándar. Los pacientes con cáncer de próstata tienen que haber progresado al menos a una línea hormonal.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del ácido zoledrónico en el tratamiento de la hipercalcemia asociada con hiperparatiroidismo o con otras condiciones no relacionadas a procesos tumorales.

Como parte integral del tratamiento de la hipercalcemia, es de suma importancia una vigorosa hidratación salina. Ésta, debe comenzar tan pronto como sea posible y mantenerse durante toda la terapia, con el objetivo de lograr un volumen urinario de por lo menos 2 litros por día. La hipercalcemia leve o moderada puede ser tratada con medidas conservadoras (p. ej. hidratación salina, con o sin diuréticos de asa). Se sugiere tener un especial recaudo en pacientes con falla cardiaca. No se debe indicar el tratamiento con diuréticos hasta que el paciente tenga su volumen intravascular normalizado.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS. PROPIEDADES

Acción Farmacológica

La principal acción farmacológica del ácido zoledrónico es la inhibición de la resorción ósea. Se desconoce el mecanismo exacto, por el cual el ácido zoledrónico ejerce su acción. Sin embargo, *in vitro*, el ácido zoledrónico inhibe la actividad osteoclástica e induce la apoptosis de los osteoclastos. Además, bloquea la resorción osteoclástica del hueso mineralizado y del cartílago a través de la unión al hueso. El ácido zoledrónico inhibe el aumento de la actividad osteoclástica y la liberación de calcio desde el esqueleto, inducido por factores estimulantes liberados por el tumor.

Farmacocinética

Distribución

A 64 pacientes con cáncer y metástasis óseas, se les administró ácido zoledrónico, en dosis de 2, 4, 8 ó 16 mg, en una infusión de 5 ó 15 minutos, dosis única o múltiple (cada 28 días). Se observó disminución del ácido zoledrónico compatible con un proceso trifásico, que mostró una rápida disminución desde el pico de la concentración hasta el final de la infusión (<1% de la C_{max} a las 24 hs. de la infusión, con una vida media α y β de 0,24 y 1,87 horas, respectivamente). La fase de eliminación terminal fue prolongada, con muy bajas concentraciones en plasma entre el 2do al 28vo día post infusión y una vida media γ de 146 hs. El área bajo la curva (ABC_{0-24h}) del ácido zoledrónico fue proporcional a la dosis entre 2-16 mg. La acumulación del ácido zoledrónico medido en tres ciclos fue baja, con un ABC_{0-24h} medio para los ciclos segundo y tercero de, 1 a 1,13 ± 0,30 y 1,16 ± 0,36, respectivamente.

Los estudios *in vitro* demostraron una baja afinidad del ácido zoledrónico por los componentes celulares de la sangre. *In vitro*, la unión del ácido zoledrónico a proteínas plasmáticas varía entre el 28% (200 ng/ml) a 53% (50 ng/ml).

Metabolismo

In vitro, el ácido zoledrónico no inhibe a las enzimas del citocromo P-450. Tampoco sufre procesos de biotransformación *in vivo*. Se observó, en estudios en animales luego de la administración IV, que menos del 3% de la dosis administrada fue hallada en las heces. Luego de la administración IV de acido zoledrónico ^{14}C 20 nC, a un paciente con cáncer y metástasis óseas, se recuperaron en orina sustancias radioactivas con idénticas propiedades cromatográficas que la droga original, lo que sugiere que el ácido zoledrónico no es metabolizado.

Excreción

En 64 pacientes con cáncer y metástasis óseas, el 39 ± 16% del ácido zoledrónico administrado fue recuperado en orina dentro de las 24 horas. Se hallaron trazas de la droga en orina luego del segundo día. El porcentaje acumulado de droga excretada en orina 0-24 horas fue independiente de la dosis. El balance de la droga no recuperada en orina entre 0 - 24 hs., representa la droga que presumiblemente se unió al hueso, y es liberada lentamente hacia la circulación sistémica, por lo que pueden observarse bajas concentraciones plasmáticas prolongadas. El aclaramiento renal 0-24 hs. del ácico zoledrónico fue 3,7 ± 2,0 l/h.

El aclaramiento del ácido zoledrónico fue independiente de la dosis, pero dependiente del aclaramiento de creatinina del paciente. En un estudio en pacientes con cáncer y metástasis óseas, el aumento del tiempo de infusión (4 mg) de 5 minutos (n = 5) a 15 minutos (n = 7) proporciono como resultado una disminución del 34% en la concentración del ácido zoledrónico al final de la infusión, 403 ± 118 ng/ml vs. 264 ± 86 ng/ml y un aumento del 10% en el ABC, 378 ± 116 ng·h/ml vs. 420 ± 218 ng·h/ml. La diferencia no fue estadísticamente significativa.

Poblaciones especiales

No hay datos de farmacocinética en pacientes con hipercalcemia.

Pediatría

No hay datos sobre la farmacocinética del ácido zoledrónico en pacientes pediátricos.

Sinresor® no está indicado en niños.

Geriatría

Los parámetros farmacocinéticos del ácido zoledrónico no fueron afectados por la edad de los pacientes con cáncer y metástasis óseas con un rango de edad entre 38 y 84 años.

Insuficiencia hepática

No hay estudios clínicos que hayan evaluado los efectos del deterioro hepático en la farmacocinética del ácido zoledrónico.

Insuficiencia renal

Se ha llevado a cabo un estudio clínico en 64 pacientes con cáncer que tenían función renal normal o un leve deterioro de la función renal. Cuando se comparó a los pacientes con función renal normal (n = 37), los pacientes con deterioro moderado de la función renal (n = 15) tuvieron un aumento en el ABC, en promedio del 15%, mientras que en los pacientes con deterioro moderado (n = 11) este aumento fue del 43%. Existen escasos datos farmacocinéticos con ácido zoledrónico e insuficiencia renal severa (CrCl<30 ml/min). Basándose en modelos de PC/PD, el riesgo de deterioro renal parece aumentar con el ABC.

El cálculo de creatinina se hace por la fórmula de Cockcroft – Gault:
[(140 – edad (años)] x peso (kg)
[72 x creatinina sérica (mg/dl)]
Factor de corrección: Mujeres: x 0,85

Farmacodinamia

Los ensayos clínicos en pacientes con hipercalcemia de las enfermedades malignas (HIT), mostraron que una sola infusión de ácido zoledrónico se asoció con una disminución del calcio sérico y fósforo y un aumento en la excreción urinaria de calcio y fósforo.

El sustrato patológico de la HIT y la enfermedad ósea metastásica es la hiperactividad osteoclástica la que resulta en una excesiva resorción ósea. La excesiva liberación del calcio en la sangre, da como resultado poliuria y alteraciones gastrointestinales, con una deshidratación progresiva y disminución de la tasa de filtración glomerular. Además, hay un aumento en la resorción renal de calcio, estableciéndose un circuito vicioso. La disminución de la resorción ósea, además de mantener una adecuada hidratación (administración de líquidos) son medidas esenciales para el manejo de la hipercalcemia asociada a las enfermedades malignas.

Los pacientes con HIT se dividen, generalmente, en dos grupos de acuerdo al mecanismo fisiopatológico involucrado: hipercalcemia humoral y la hipercalcemia secundaria a la invasión tumoral del hueso. En la primera, la actividad de los osteoclastos y la resorción ósea son estimuladas por varios factores, como proteínas relacionadas con la hormona paratiroides, que son producidas por el tumor y circulan en forma sistémica. Este tipo de situación ocurre en pacientes con cáncer de células escamosas de pulmón, cabeza y cuello o tumores genito urinarios, como el cáncer renal. La presencia de enfermedad metástasica ósea es mínima o está ausente.

La extensa invasión del hueso por células tumorales también puede dar como resultado hipercalcemia, la cual es secundaria a factores producidos por el tumor que estimulan la reabsorción ósea producida por los osteoclastos. El cáncer de mama y el mieloma múltiple pueden provocar esta situación.

Los valores del calcio sérico total, en pacientes con hipercalcemia, no reflejan la gravedad de la situación, ya que estos pacientes también presentan hipoalbuminemia. Por este motivo, se recomienda que se mida el calcio iónico, que debería utilizarse tanto sea para el diagnóstico como para el seguimiento de estas situaciones clínicas. Sin embargo, esta medición (calcio iónico) no está universalmente disponible. Por tal motivo, se utiliza la determinación de calcio sérico corregido por los valores de albúmina: Ca + 0,8

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Hipercalcemia relacionada a enfermedades malignas

La dosis máxima recomendada de **Sinresor®** en el tratamiento de la HIT es de 4 mg. Los valores de calcio sérico corregidos por albúmina tienen que ser ≥12 mg/dl ó 3,0 mmol/l. Se debe administrar esta dosis en una infusión no menor a 15 minutos. Antes de la aplicación de **Sinresor®** los pacientes deben contar con un análisis de creatinina.

No se necesitan ajustes de ácido zoledrónico en pacientes tratados por hipercalcemia relacionada a malignidad que presentan deterioro de la función renal de leve a moderada, antes del inicio del tratamiento (creatinina sérica <400 µmol/l ó 4,5 mg/dl).

Antes de iniciar el tratamiento con **Sinresor®** los pacientes deberían estar adecuadamente hidratados.

Cuando se considere el uso de **Sinresor®** se debería tener presente la severidad, como así también los síntomas, de la hipercalcemia relacionada al tumor. Se debería iniciar una vigorosa hidratación salina, como parte integral del tratamiento de la hipercalcemia, la que correspondería iniciarse rápidamente, con la intención de lograr un volumen urinario de cerca de 2 litros/día durante la terapia. Los casos de hipercalcemia leve o asintomática pueden ser tratados con medidas conservadoras (p.ej. hidratación salina, con o sin diuréticos de asa). Los pacientes deberían ser hidratados adecuadamente durante la terapia, pero la sobrehidratación, especialmente en aquellos pacientes con falla cardiaca, debe ser evitada. No debería aplicarse la terapia con diuréticos, previa corrección de la hipovolemia.

Un nuevo tratamiento con **Sinresor®** se puede considerar en aquellos pacientes donde el calcio no alcanzó los valores normales. Se recomiendan por lo menos 7 días de intervalo entre

ambos tratamientos, para permitir la máxima respuesta a la dosis inicial. La función renal debe ser estrechamente controlada en los pacientes que reciben **Sinresor®**. Antes de aplicarse la nueva dosis de **Sinresor®** se debe evaluar la función renal del paciente.

Mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos

La dosis recomendada de **Sinresor®** en los pacientes con mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos (CrCl >60 ml/min.) es de 4 mg a infundir en un tiempo no menor a 15 minutos, cada 3 a 4 semanas. Se desconoce la duración óptima del tratamiento.

En la siguiente tabla figura la dosis recomendada de **Sinresor®** en pacientes con deterioro de la función renal. Estas dosis se calcularon para alcanzar la misma ABC que se logra en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 75 ml/min. Este se calcula utilizando la fórmula de Cockcroft - Gault.

REDUCCIÓN DE DOSIS EN PACIENTES CON CrCl ≤60 ml/min

CrCl BASAL (ml/min)	DOSIS RECOMENDADA DE SINRESOR® *
>60	4 mg
50 - 60	3,5 mg
40 - 49	3,3 mg
30 - 39	3 mg

*Dosis calculada asumiendo que el ABC es de 0,66 (mg·hr/l) (CrCl = 75 ml/min)

Durante la terapia, se debería solicitar un análisis de laboratorio con los valores de creatinina antes de cada dosis de **Sinresor®** y el tratamiento debería discontinuarse con parámetros de deterioro renal. Estos valores podrían definirse de la siguiente manera:

- Pacientes con valores basales de creatinina normal, aumento de 0,5 mg/dl.
- Pacientes con valores basales de creatinina anormales, aumento de 1 mg/dl.

El ácido zoledrónico se puede reiniciar solamente, cuando los valores de creatinina retornen a los valores normales (permitiéndose un 10% de aumento). Se podría reiniciar la terapia con la misma dosis anterior a la interrupción del tratamiento.

Los pacientes, también, pueden recibir suplementos orales de Calcio (500 mg) y complejos vitamínicos con 400 UI de vitamina D.

Preparación de la solución

Sinresor® se reconstituye agregando 5 ml de agua para inyección a cada frasco ampolla. Se debe agitar hasta disolución total.

La dosis máxima recomendada es de 4 mg/dosis, la que tiene que ser diluida en 100 ml de una solución de cloruro de sodio 0,9% o con dextrosa 5%. La dosis debe ser aplicada en una infusión IV, a pasar en 15 minutos.

Si la dosis no se aplica en forma inmediata, debe ser refrigerada entre 2 °C a 8 °C. La solución refrigerada debería equilibrarse a temperatura ambiente previa a su administración. El tiempo total entre la dilución, almacenamiento en el refrigerador y la finalización de la administración de **Sinresor®** no debe exceder las 24 horas.

La dosis de **Sinresor®** no debe ser mayor a 4 mg y la duración de la aplicación IV no debe ser menor a 15 minutos, habida cuenta del riesgo del deterioro clínico de la función renal, el cual puede progresar hacia la falla renal.

Durante la experiencia post venta, se han reportado episodios de deterioro renal con progresión hacia la falla renal y diálisis, incluso en pacientes tratados con la dosis aprobada de 4 mg infundida en 15 minutos. En algunas situaciones estos eventos han ocurrido luego de la primera dosis.

Los medicamentos para uso parenteral deben ser inspeccionados antes de su aplicación, para descartar la presencia de materia en suspensión o decoloración, siempre y cuando la solución y el envase así lo permitan.

La solución reconstituida de **Sinresor®**, no debe mezclarse con otras soluciones que contengan calcio u otros cationes divalentes, p. ej. Lactato Ringer y debería ser administrada en forma IV en una línea separada de otros medicamentos.

CONTRAINDICACIONES

Sinresor® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al ácido zoledrónico o cualquier excipiente de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los pacientes con hipercalcemia secundaria a enfermedades malignas deben ser hidratados adecuadamente antes de la administración de **Sinresor®**. Los diuréticos de asa no deberían ser utilizados hasta que los pacientes estén adecuadamente hidratados y deberían usarse con cuidado con ácido zoledrónico para evitar la hipocalcemia. De la misma manera, **Sinresor®** debería utilizarse con cautela con otras drogas nefrotóxicas.

Durante el tratamiento con **Sinresor®** se deben monitorear ciertos parámetros metabólicos relacionados con la hipercalcemia, p.ej: calcemia, fosfatemia y magnesemia, como así también la creatinina sérica. De presentarse, durante el tratamiento, hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia, se puede indicar - de ser necesario - una terapia de reemplazo.

Deterioro renal

El riesgo de reacciones adversas puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Los datos de seguridad y eficacia son limitados en pacientes con deterioro renal severo. Como factores de riesgo se pueden citar: insuficiencia renal preexistente y múltiples ciclos de ácido zoledrónico u otros bifosfonatos. Además, son factores predisponentes: la deshidratación o el uso concurrente de drogas nefrotóxicas, las que deben identificarse y tener un adecuado manejo.

El tratamiento de la HIT en pacientes con insuficiencia renal severa debería ser considerado luego de un minucioso análisis de los riesgos y beneficios del tratamiento. En los ensayos clínicos, fueron excluidos los pacientes con valores de creatinina sérica > a 400 µmol/l ó 4,5 mg/dl.

No se recomienda el tratamiento con ácido zoledrónico en pacientes con metástasis óseas con deterioro renal severo. Se excluyeron, en ensayos clínicos, los pacientes con valores de creatinina sérica > de 265 µmol/l ó 3,0 mg/dl y sólo 8/564 tuvieron valores de creatinina superiores a 2 mg/dl. Existen datos muy limitados sobre farmacocinética en pacientes con un CrCl < de 30 ml/min.

Osteonecrosis de mandíbula

Se ha reportado con el uso de bifosfonatos, también con ácido zoledrónico, osteonecrosis de mandíbula (OM), fundamentalmente en pacientes con cáncer. Muchos de esos pacientes, también recibieron quimioterapia y corticoides, que pueden ser factores de riesgo para OM. La experiencia post comercialización y la literatura sugieren una mayor cantidad de reportes de OM en ciertos tipos tumorales (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple) y el estado dental (extracciones dentales, enfermedad periodontal, traumas locales incluida dentaduras en pobre estado). Algunos reportes de OM son en pacientes con signos locales de infección, donde se incluye la osteomielitis.

Se sugiere que los pacientes con cáncer mantengan una correcta higiene bucal y estos deberían tener un examen dental preventivo realizado por un odontólogo antes del tratamiento con bifosfonatos.

Mientras se encuentren en tratamiento, de ser posible, deberían evitar los procedimientos dentales invasivos. La cirugía dental puede exacerbar la OM en aquellos pacientes que desarrollan esta patología durante el tratamiento con bifosfonatos. En pacientes con indicación de procedimientos dentales, no existen datos disponibles que sugieran si la suspensión de los bifosfonatos disminuye el riesgo de OM. Estas situaciones quedan bajo el criterio del médico tratante quién considerará el balance riesgo-beneficio para cada paciente.

Dolor músculo esquelético

Se ha reportado con el uso de bifosfonatos en la fase de post venta, dolor muscular, óseo y/o articular severo y en ocasiones incapacitante - incluso con ácido zoledrónico -. El tiempo de inicio de estos síntomas varió desde un día hasta varios meses desde el comienzo de la terapia. Se debe discontinuar el tratamiento si los síntomas son severos. La mayoría de los pacientes tuvieron una mejoría de los síntomas luego de la suspensión de la medicación. Un grupo de pacientes presentaron recurrencias de estos síntomas cuando fueron expuestos nuevamente a la misma droga o a otro bifosfonato.

Pacientes con asma

Se han reportado, en fase IV, episodios de broncoconstricción en pacientes sensibles al uso de aspirina que recibieron bifosfonatos.

Deterioro hepático

Existen escasos datos disponibles sobre el uso del ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia hepática, y éstos no son del todo adecuados para servir de guía de tratamiento o evaluar la seguridad en este tipo de pacientes.

Interacciones Medicamentosas

Estudios *in vitro* indican que el ácido zoledrónico presenta un 22% de unión a proteínas plasmáticas. Además, sugieren que el ácido zoledrónico no inhibe al sistema enzimático de los microsomas (CYP450). Los estudios *in vivo* demostraron que el ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta sin cambios por la orina. Sin embargo, no se han realizado estudios de interacciones con drogas *in vivo*.

Aminoglucósidos

Se debe tener precaución cuando los bifosfonatos se administran con aminoglucósidos, ya que ambos agentes tienen efectos aditivos en la disminución de los niveles de calcio en periodos prolongados. Esto no ha sido reportado en los ensayos clínicos con ácido zoledrónico.

Diuréticos de asa

Se debe tener cuidado cuando el ácido zoledrónico se usa en combinación con diuréticos de asa ya que pueden aumentar el riesgo de hipocalcemia.

Drogas nefrotóxicas

Se debe tener cuidado cuando se administra ácido zoledrónico con otras drogas nefrotóxicas.

Talidomida

En los pacientes con múltiple mieloma, el riesgo de disfunción renal se puede incrementar cuando se utilice ácido zoledrónico en combinación con talidomida.

Test de laboratorio

Se debe solicitar a los pacientes que reciban tratamiento con **Sinresor®**: calcio sérico, electrolitos, fosfato, magnesio, creatinina y un hemograma completo.

CARCINOGÉNESIS. MUTAGÉNESIS. ALTERACIONES EN LA FERTILIDAD.

Carcinogénesis

Se realizaron ensayos en ratones, a los que se les administró ácido zoledrónico en una dosis de 0,1; 0,5 ó 2,0 mg/kg/día. Se constató un aumento en la incidencia de los adenomas de las glándulas de Harderian, tanto en machos como en hembras, en todos los grupos de tratamiento (esta dosis fue ≥0,002 veces la dosis sugerida en humanos - 4 mg -, basándose en comparaciones del área de superficie corporal). Las ratas recibieron una dosis de 0,1; 0,5 ó 2,0 mg/kg/día. En éstas no se reportó ningún aumento en la incidencia de tumores (esta dosis fue ≤0,2 veces la dosis sugerida en humanos - 4 mg -, basándose en comparaciones del área de superficie corporal).

Mutagénesis

El ácido zoledrónico no fue genotóxico en el ensayo de Ames (mutagénesis bacteriana), en el estudio de células ováricas de hámster Chino, ni en la prueba de mutación génica del hámster Chino, con o sin activación metabólica. Tampoco fue genotóxico en el ensayo de micronúcleo de rata, *in vivo*.

Deterioro de la fertilidad

Se aplicó, en forma subcutánea (SC), a ratas hembras, ácido zoledrónico a una dosis de 0,01; 0,03 y 0,1 mg/kg/día, desde 15 días antes del apareamiento y durante toda la gestación. En el grupo que recibió la mayor dosis se observó: inhibición en la ovulación y una disminución en el número de ratas preñadas (la exposición sistémica fue de 1,2 veces la exposición sistémica humana luego de una dosis IV de 4 mg, basándose en una comparación de ABC). En todos los grupos se reportaron: aumento en las pérdidas pre implantación y una disminución en el número de implantaciones y fetos vivos [en el caso de dosis baja, (la exposición sistémica fue de 0,2 veces la exposición sistémica humana luego de una dosis IV de 4 mg, basándose en una comparación de ABC].

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo - Categoría D

Sinresor® no debería usarse durante el embarazo.

No se han realizado estudios clínicos adecuados y bien diseñados en mujeres embarazadas, con el ácido zoledrónico. Esta droga debe utilizarse durante el embarazo sólo si los potenciales beneficios para la salud de la madre superan los potenciales riesgos para el feto y la madre.

Los bifosfonatos se incorporan en la matriz ósea, desde donde se liberan gradualmente durante un periodo de semanas a años. El grado de incorporación de los bifosfonatos al hueso adulto, en consecuencia, la cantidad disponible para la liberación hacia la circulación sistémica, esta directamente relacionada con la dosis total y la duración del tratamiento con bifosfonatos. Aunque no hay datos de riesgo fetal en humanos, los bifosfonatos provocan daño fetal en animales y los datos en animales sugieren que la captación de bifosfonatos en el hueso fetal es mayor que en el hueso materno. De esta forma, existe el riesgo teórico de daño fetal (en el esqueleto y otras anorma-lidades) en la mujer embarazada antes de finalizar el curso de tratamiento con bifosfonatos. No ha sido establecido el riesgo de las variables como el tiempo desde la finalización del tratamiento con bifosfonatos hasta el embarazo, que tipo de bifosfonato se utilizó y la ruta de administración (IV vs. oral).

En ratas hembras que recibieron dosis de ácido zoledrónico por vía SC, en una dosis de 0,01; 0,03 ó 0,1 mg/kg/día, el cual se inició 15 días antes del apareamiento y continuó durante toda la gestación, el número de nacidos muertos aumentó y la supervivencia de los neonatos disminuyó en el grupo de dosis media y alta (≥0,2 veces la exposición sistémica humana luego de una dosis intravenosa de 4 mg, basándose en una comparación de ABC). Los efectos adversos maternos fueron observados en todos los grupos de dosis (con una exposición sistémica ≥0,07 veces la exposición sistémica humana luego de una dosis intravenosa de 4 mg, basándose en una comparación de ABC), y incluían distocia y mortalidad peri parto en los ratas preñadas. La mortalidad materna podría estar relacionada con la inhibición que produce la droga de la movilización del calcio óseo, que da como resultado hipocalcemia en la periparturienta. Esto parece ser un efecto de clase.

En ratas preñadas que recibieron en forma SC ácido zoledrónico en una dosis entre 0,1; 0,2 ó 0,4 mg/kg/día, durante la gestación, se reportaron efectos adversos fetales en los grupos de mediana y altas dosis (cuya exposición sistémica fue 2,4 y 4,8 veces, respectivamente, la exposición sistémica humana luego de una dosis IV de 4 mg, basándose en una comparación del ABC). Dentro de estos se incluyen, aumento de las pérdidas pre y post implante, disminución en la viabilidad de los fetos y malformaciones esqueléticas, viscerales o externas. Los efectos esqueléticos fetales que se observaron fueron (grupo de altas dosis): falta de osificación u osificación incompleta, huesos más finos, curvados o pequeños, malformaciones costales y mandíbula más pequeña. Otros efectos adversos fueron (grupo de altas dosis): cerebelo rudimentario, disminución o ausencia de lóbulos hepáticos, dilatación venosa, paladar hendido y edema. Las variaciones esqueléticas también se observaron en el grupo de bajas dosis (cuya exposición sistémica fue 1,2 veces la exposición sistémica humana luego de la administración IV de 4 mg, basándose en la comparación del ABC). Los signos de toxicidad materna fueron observados en el grupo de altas dosis y dentro de estos se incluyeron disminución en el peso y consumo de comida, lo que indicó que los máximos niveles de exposición fueron alcanzados en este estudio.

En conejas preñadas que recibieron ácido zoledrónico SC con una dosis de 0,01; 0,03 ó 0,1 mg/kg/día durante la gestación (≤0,5 veces la dosis humana de 4 mg, comparándose en el área de superficie corporal relativa), no se observaron efectos adversos fetales. En todos los grupos de tratamiento se reportó mortalidad materna y abortos. Los efectos adversos maternos fueron asociados, y pudieron estar relacionados, con la hipocalcemia inducida por las drogas.

Lactancia

No se sabe si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. Habida cuenta que muchas drogas son excretadas por la leche y que el ácido zoledrónico se une al hueso por un largo periodo, no se debería administrar **Sinresor®** a las mujeres que estén amamantando.

POBLACIONES ESPECIALES

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia del ácido zoledrónico en población pediátrica.

Sinresor® no está indicado en población pediátrica.

La seguridad y efectividad del ácido zoledrónico fue estudiada en un ensayo clínico controlado con 152 pacientes pediátricos de los cuales 74 recibieron ácido zoledrónico. La población en estudio fue de sujetos con osteogénesis imperfecta severa, con un rango entre 1 - 17 años, con una media de BMD de la columna lumbar de 0,431 gr/cm², lo cual fue una desviación estándar de 2,7 por debajo de la media, comparándose contra controles pareados para la misma edad. Luego de un año de terapia, el aumento en la BMD fue observada en el grupo de pacientes tratados con ácido zoledrónico. Sin embargo, los cambios en el BMD en los pacientes con osteogénesis imperfecta severa, no estuvo necesariamente correlacionada con el riesgo de fractura y la incidencia o severidad del dolor óseo crónico. Los eventos adversos observados con ácido zoledrónico en niños, no difirieron con los reportados previamente en adultos por HIT o metástasis óseas. Sin embargo, en esta población se observaron con mayor frecuencia: pirexia (61%), artralgia (26%), hipocalcemia (22%) y cefalea (22%). Estas reacciones, excluida las artralgias, ocurren más frecuentemente dentro de los tres primeros días luego de la primera infusión y se vuelven menos frecuentes con la repetición de las dosis. Habida cuenta de la retención durante largo tiempo del ácido zoledrónico en el hueso, esté debería usarse, en población pediátrica, sólo si los potenciales beneficios superan los riesgos.

Los datos de la concentración plasmática de ácido zoledrónico fueron obtenidos en 10 pacientes con osteogénesis imperfecta severa, a quienes se les infundió 0,05 mg/kg/dosis en cerca de 30 minutos. La C_{max} media y $ABC_{(0-último)}$ fue de 167 ng/ml 220 ng·h/ml respectivamente. La concentración plasmática del ácido zoledrónico en población pediátrica declinó en forma multi exponencial, como la observada en adultos, siendo aproximadamente equivalente sobre el esquema de mg/kg /dosis.

Uso geriátrico

En los ensayos de investigación clínica se han incluido pacientes de 65 o más años, con HIT (n = 34). No se observaron diferencias en cuanto a la tasa de respuesta o reacciones adversas, en los pacientes geriátricos con respecto a pacientes más jóvenes. Los estudios clínicos controlados con ácido zoledrónico en el tratamiento de mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos en pacientes mayores de 65 años han demostrado una eficacia y seguridad similar en pacientes adultos y jóvenes. Habida cuenta, que la disminución de la función renal ocurre más comúnmente en los ancianos, se debería tener un especial cuidado en el control de la función renal.

REACCIONES ADVERSAS

Hipercalcemia de las enfermedades malignas

Se estudió la seguridad del ácido zoledrónico en 185 pacientes con HIT quienes recibieron esta droga en una dosis de 4 mg a infundir en 5 minutos vs. pamidronato 90 mg en una infusión de 120 minutos, por vía IV. El rango de la muestra fue entre 33 a 84 años, 60% hombres, con diagnóstico de cáncer de pulmón, cabeza y cuello, y renal.

Toxicidad Renal

La administración de ácido zoledrónico (4 mg en una infusión de 5 minutos) arrojó como resultado un aumento del riesgo de toxicidad renal, la que fue cuantificada como un incremento en los valores de creatinina sérica, pudiendo progresar hacia la falla renal. Esta toxicidad, disminuyó cuando el tiempo de infusión fue de 15 minutos. Por este motivo, el tiempo de infusión de ácido zoledrónico no tiene que ser menor de 15 minutos.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron: fiebre, náuseas, constipación, anemia y disnea.

PORCENTAJE DE PACIENTES CON REACCIONES ADVERSAS ≥ 10% REPORTADAS EN HIPERCALCEMIA INDUCIDA POR TUMOR.

EFECTO ADVERSO	A. ZOLEDRÓNICO 4 mg (86%)	PAMIDRONATO 90 mg (103%)
Constitucionales		
Fiebre	38 (44)	34 (33)
Progresión de la enfermedad (cáncer)	14 (16)	21 (20)
Digestivo		
Náuseas	25 (29)	28 (27)
Constipación	23 (27)	13 (13)
Diarrea	15 (17)	17 (17)
Dolor Abdominal	14 (16)	13 (13)
Vómitos	12 (14)	17 (17)
Anorexia	8 (9)	14 (14)
Cardiovascular		
Hipotensión	9 (11)	2 (2)
Sangre y Sistema Linfático		
Anemia	19 (22)	18 (18)
Infecciones		
Moniliasis	10 (12)	4 (4)
Anormalidades de laboratorio		
Hipofosfatemia	11 (13)	2 (2)
Hipocalemia	10 (12)	16 (16)
Hipomagnesemia	9 (11)	5 (5)
Músculo esquelético		
Mialgias	10 (12)	10 (10)
Nervioso		
Insomnio	13 (15)	10 (10)
Ansiedad	12 (14)	8 (8)
Confusión	11 (13)	13 (13)
Agitación	11 (13)	8 (8)
Respiratorio		
Disnea	19 (22)	20 (19)
Tos	10 (12)	12 (12)
Urogenital		
Infección del tracto urinario	12 (14)	15 (15)

Los siguientes efectos adversos fueron reportados en estudios clínicos multicéntricos, en una frecuencia mayor al 5% pero menor del 10% fueron: astenia, dolor torácico, edema de miembros inferiores, mucositis, disfagia, granulocitopenia, trombocitopenia, pancitopenia, infección (no especificada), hipocalcemia, deshidratación, artralgias, cefalea y somnolencia. También, se reportó con ácido zoledrónico, en forma infrecuente: rash y prurito.

Con el uso de ácido zoledrónico se han comunicado síntomas relacionados con una reacción de fase aguda. De éstos, el más frecuente fue fiebre, que se reportó en una frecuencia del 44%. En forma ocasional, los pacientes pueden experimentar un síndrome tipo gripal, con fiebre, escalofríos, dolor óseo y/o artralgias y mialgias.

Anormalidades electrolíticas

Con el uso de bifosfonatos se han descrito anormalidades en los electrolitos (hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia).

PARÁMETROS DE LABORATORIO	GRADO 3				GRADO 4			
	A. ZOLEDRÓNICO 4 mg		PAMIDRONATO 90 mg		A. ZOLEDRÓNICO 4 mg		PAMIDRONATO 90 mg	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Creatinina sérica[1]	2/86	2	3/100	3	0/86	---	1/100	1
Hipocalcemia[2]	1/86	1	2/100	2	0/86	---	0/100	---
Hipofosfatemia[3]	34/70	51	27/81	33	1/70	1	4/81	5
Hipomagnesemia[4]	0/71	---	0/84	---	0/71	---	1/84	1

[1] Grado 3: > 3 x el límite superior normal; Grado 4: > 6 x el límite superior normal.
[2] Grado 3: < 7 mg/dl; Grado 4: < 6 mg/dl.
[3] Grado 3: < 2 mg/dl; Grado 4: < 1 mg/dl.
[4] Grado 3: < 0,8 mEq/l; Grado 4: < 0,5 mEq/l.

Reacción en el sitio de inyección

Se observaron, frecuentemente, reacciones locales en el sitio de inyección (p.ej. enrojecimiento o edema). En la mayoría de los casos, esto no requirió tratamiento específico y los síntomas se resolvieron en 24 a 48 horas.

Eventos adversos oculares

Se han comunicado, en el uso de bifosfonatos, inflamación ocular, como uveitis y escleritis.

Mieloma Múltiple y Metástasis óseas de tumores sólidos

El análisis de seguridad proviene de ensayos clínicos realizados con ácido zoledrónico.