

DREICO INYECTABLE LIOFILIZADO ACIDO ZOLEDRONICO 4MG Para infusión Intravenosa exclusivamente

DREICO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN ACIDO ZOLEDRONICO 4MG

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Dreico, Inyectable Liofilizado

Forma Cualitativa: Cada frasco ampolla contiene

Acido Zoledrónico monohidrato

(Equivalente a 4mg de Acido Zoledrónico anhidro) 4,264 mg

Excipientes:

Manitol 220,0 mg

Citrato de Sodio 24,0 mg

Cada ampolla de disolvente contiene:

Agua para inyectable 5,0 ml

Dreico, Solución concentrada para infusión

Forma Cualitativa: Cada vial contiene

Acido Zoledrónico monohidrato

(Equivalente a 4mg de Acido Zoledrónico anhidro) 4,264 mg

Excipientes:

Manitol 220,0 mg

Citrato de Sodio 24,0 mg

Agua destilada estéril y apirógena c.s.p. 5,0 ml

Acción Terapéutica: Inhibidor de la resorción osteoclastica.

Clasificación ATC: M05BA08

Indicaciones y usos:

Hipercalcemia de las neoplasias malignas:

DREICO (ácido zoledrónico) está indicado para el tratamiento de la hipercalcemia de neoplasia maligna.

Al iniciar el tratamiento se debe comenzar inmediatamente con hidratación salina vigorosa, una parte integral del tratamiento de la hipercalcemia, se debe tratar además de reponer la orina eliminada con 2 litros de líquido/día durante todo el tratamiento. 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 de ACIDO ZOLEDRÓNICO en el tratamiento de la hipercalcemia asociada con hiperparatiroidismo o con otra afección no relacionada con tumores no ha sido establecida.

Mieloma múltiple y metástasis ósea de tumores sólidos:

DREICO está indicado también para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple y pacientes con metástasis ósea documentada de tumores sólidos, junto con terapia antineoplásica convencional. El cáncer de próstata debe haber progresado luego del tratamiento, como mínimo, con una terapia hormonal.

Acción Farmacológica:

Grupo fármaco terapéutico: Bisfosfonatos

El ácido zoledrónico pertenece a una nueva clase de bisfosfonatos muy potentes que actúan principalmente en el hueso. Es uno de los inhibidores de la resorción ósea osteoclástica más potentes conocido hasta la fecha.

Según estudios publicados, la acción selectiva de los bisfosfonatos en el hueso se basa en su alta afinidad por el hueso mineralizado, aunque el mecanismo molecular preciso que conduce a la inhibición de la actividad osteoclástica aun se desconoce. En los estudios de largo plazo con animales, el ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea sin perjudicar la formación, la mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso. El ácido zoledrónico, además de ser un inhibidor muy potente de la resorción ósea, también posee varias propiedades antitumorales que podrían contribuir a la eficacia global que se observa durante el tratamiento de las osteopatías metastásicas. Los ensayos preclínicos han evidenciado las siguientes propiedades:

In Vivo: Inhibición de la resorción ósea por osteoclastos, lo cual altera el microentorno medular haciéndolo menos propicio para el crecimiento de las células tumorales, actividad antiangiogénica y actividad analgésica.

In Vitro: Inhibición de la proliferación de osteoblastos, actividad citostática directa y proapoptosis en células tumorales, efecto citostático sinérgico con otros fármacos antineoplásticos, actividad antiadhesiva/antiinvasiva.

Resultados de los ensayos clínicos en el tratamiento de la HNM: En ensayos clínicos publicados, en la hipercalcemia de neoplasia maligna (HNM) demostraron que el efecto característico del ácido zoledrónico es una disminución del calcio sérico y de la excreción urinaria del calcio.

A fin de evaluar los efectos de ZOLEDRONICO frente a 90mg de pamidronato se combinaron los resultados de dos ensayos multicéntricos cruciales (pivotaes) realizados en pacientes con hipercalcemia de neoplasia maligna (HNM) en un análisis preplanificado.

Los resultados publicados, indicaron que la dosis de 4 y 8 mg de Zoledronico eran estadísticamente superiores a 90mg de pamidronato con respecto a la proporción de individuos con respuesta completa al séptimo y décimo día. Hubo una normalización más rápida de las concentraciones corregidas de calcio sérico al cuarto día con 8 mg de Zoledronico, y al séptimo día con 4 y 8mg de Zoledronico. Se observaron los porcentajes de respuestas siguientes:

**Proporción de individuos con respuesta completa
(Por día) en los estudios combinados de HNM**

	DIA 4	DIA 7	DIA 10
ZOLEDRONICO 4mg (N=86)	45,3% (p= 0,104)*	82,6% (p= 0,005)*	88,45% (p= 0,002)*
ZOLEDRONICO 8mg (N=90)	55,6% (p= 0,0021)*	83,3% (p= 0,010)*	86,7% (p= 0,015)*
Pamidronato 90mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

* Valores de p que indican una superioridad estadística respecto al pamidronato.

La medida de tiempo hasta normocalcemia fue de 4 días. Al décimo día, el porcentaje de respuesta fue del 87-88% en los grupos tratados con Ácido Zoledrónico frente al 70% con 90mg de pamidronato. La mediana de tiempo hasta observar recidiva (nuevo incremento de los valores de calcio sérico corregidos respecto a la albúmina = 2,9mmol/l) fue de 30 a 40 días para los pacientes tratados con Ácido Zoledrónico frente a 17 días para los tratados con 90mg de pamidronato. Los resultados indicaron que ambas dosis de Ácido Zoledrónico eran estadísticamente superiores a 90mg de pamidronato con respecto al tiempo hasta la recidiva: No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas dosis de Ácido Zoledrónico. En los ensayos clínicos realizados en pacientes, según estudios publicados, con hipercalcemia de neoplasia maligna (HNM) el perfil de seguridad global en los tres grupos de tratamiento (4 y 8mg de ácido zoledrónico 90mg de pamidronato) fue similar en tipo y gravedad.

Propiedades farmacocinéticas: Según estudios publicados, las infusiones únicas y repetidas de 5 y 15 minutos de 2, 4, 8 y 16mg de ácido zoledrónico en 64 pacientes con metástasis ósea permitieron obtener los datos farmacocinéticos siguientes, que resultaron ser independientes de la dosis. Tras iniciar la infusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del fármaco aumentaron rápidamente, alcanzando su valor máximo al final del periodo de infusión, seguido por un rápido descenso < a 10% del valor máximo después de 4 horas y de < 1% del valor máximo después de 24 horas, con un subsiguiente periodo prolongado de concentraciones muy bajas que no superaban 0,1% del valor máximo antes de la segunda infusión del fármaco al vigésimo octavo día.

Según estudios publicados por el innovador.

El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina mediante un proceso trifásico: desaparición bifásica rápida de la circulación sistémica con semividas de $t_{1/2\alpha} = 0,24$ y $t_{1/2\beta} = 1,87$ horas, seguida por una larga fase de eliminación con una semivida de eliminación terminal de $t_{1/2\gamma} = 146$ 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.

Durante las primeras 24 horas, $39 \pm 16\%$ de las dosis administradas se recupera en orina, mientras que el resto queda principalmente unido al tejido óseo.

Del tejido óseo se libera muy lentamente volviendo a la circulación general y luego se elimina por vía renal. La depuración corporal total es igual a $5,04 \pm 2,5$ l/h, independientemente de la dosis, y no se ve afectada por el sexo, edad, raza ni peso corporal. Un aumento del tiempo de infusión de 5 a 15 minutos causó una disminución de la concentración del ácido zoledrónico del 30% al final de la infusión pero no afectó al área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC). No se dispone de datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia ni en pacientes con insuficiencia hepática.

El ácido zoledrónico no inhibe las enzimas del citocromo P-450 humano in Vitro, no sufre biotransformación, y en estudios con animales, menos del 3% de la dosis administrada pudo recuperarse en las heces, lo cual indica que la función hepática no desempeña un papel importante en la farmacocinética del ácido zoledrónico.

La depuración renal de ácido zoledrónico se vio positivamente correlacionada y de forma significativa con la depuración de creatinina, siendo la depuración renal de $75 \pm 33\%$ de la depuración de creatinina, cuya media de valores fue del 84 ± 29 ml/min. (valores entre 22 y 143ml/min.) en los 64 pacientes con cáncer estudiados. El análisis poblacional mostró que para un paciente con depuración de creatinina de 20ml/min. (Insuficiencia renal grave) o 50ml/min. (Insuficiencia moderada), la depuración esperada de ácido zoledrónico debería ser de 37 o 72%, respectivamente de la de un paciente con depuración de creatinina de 84ml/min.

Solo se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30ml/min.).

El ácido Zoledrónico carece de afinidad por los componentes celulares de la sangre y el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas es pequeño (aproximadamente 56%) e independiente de la concentración del ácido zoledrónico.

Dosis y administración

Hipercalcemia de las neoplasias malignas:

Al considerarse el uso de DREICO, ácido zoledrónico inyectable, se debe tener en cuenta la severidad, al igual que los síntomas, de la hipercalcemia inducida por tumor. La hidratación salina vigorosa sola puede ser suficiente para tratar la hipercalcemia asintomática moderada.

La dosis máxima de ACIDO ZOLEDRÓNICO recomendada para la hipercalcemia de neoplásia malignas (calcio sérico corregido según albúmina ≥ 12 mg/dl [3,0 mmol/l]) es de 4 mg. La dosis de 4mg debe administrarse como infusión monodosis endovenosa durante no menos de 15 minutos. Antes de la administración de DREICO, los pacientes deben rehidratarse adecuadamente. (Ver Advertencias y Precauciones.)

Se debe considerar la repetición del tratamiento con DREICO, Inyectable si el calcio sérico no vuelve al valor normal o no queda normal luego del tratamiento inicial. Se recomienda que transcurra

un mínimo de 7 días antes de repetir el tratamiento, para permitir la respuesta total a la dosis inicial. La función renal debe controlarse cuidadosamente en todos los pacientes que reciben DREICO y debe considerarse un posible deterioro de esta función antes del tratamiento con ACIDO ZOLEDRÓNICO. (Ver Advertencias y Precauciones.)

Mieloma múltiple y lesiones óseas metastásicas por tumores sólidos:

La dosis de DREICO recomendada en pacientes con mieloma múltiple y lesiones óseas metastásicas por tumores sólidos con clearance de creatinina >60 ml/min es de 4mg, suministrada en infusión que no dure menos de 15 minutos, cada tres o cuatro semanas. La duración óptima de la terapia se desconoce.

Luego del inicio del tratamiento, la dosis de DREICO recomendada para los pacientes con función renal reducida (deterioro leve a moderado) se detallan en la próxima tabla. Estas dosis están calculadas para lograr el mismo AUC que en los pacientes con clearance de creatinina de 75 ml/min. El clearance de creatinina (CrCl) se calcula mediante la fórmula de Cockcroft Gault. (Ver Farmacología clínica, Poblaciones especiales, Insuficiencia renal.)

Clearance de creatinina inicial (ml/min)	ACIDO ZOLEDRÓNICO Dosis recomendada(1)
>60	4,0 mg
50 – 60	3,5 mg
40 – 49	3,3 mg
30 – 39	3,0 mg

(1) Dosis calculada suponiendo que se desea obtener un AUC 0,66 (mg-hr/l) (CrCl=75 ml/min)

Durante el tratamiento, la creatinina sérica debe medirse antes de cada dosis de ACIDO ZOLEDRÓNICO y se debe detener el tratamiento ante deterioro renal. En los estudios clínicos realizados con la droga, el deterioro renal se definió de la siguiente manera:

- Para pacientes con creatinina inicial normal, aumento de 0,5 mg/dl
- Para pacientes con creatinina inicial anormal, aumento de 1,0 mg/dl

En los estudios clínicos, se retomó el tratamiento con ACIDO ZOLEDRÓNICO sólo cuando la creatinina volvió a estar dentro del 10 % del valor inicial. ACIDO ZOLEDRÓNICO debe re comenzar a la misma dosis anterior a la interrupción del tratamiento.

También se debe administrar diariamente a los pacientes un suplemento de calcio oral de 500 mg y un multivitamínico de 400 UI de Vitamina D.

Preparación de la solución:

Dreico; inyectable Liofilizado: Para obtener la dosis de 4mg cada vial de DREICO se debe reconstituir con 5ml de agua estéril para inyección, (provista con el producto), este procedimiento debe realizarse en condiciones de asepsia, agitar hasta disolución total. Para preparar una solución para infusión que contenga 8mg de Ácido Zoledrónico, se debe realizar este mismo procedimiento con dos frascos de DREICO 4mg añadiendo a cada uno 5ml de agua estéril para inyección como se ha descrito para el caso anterior.

Esta solución concentrada se debe diluir inmediatamente con 100 ml de solución estéril 0,9 % de cloruro de sodio USP, o solución estéril 5 % de dextrosa inyectable USP. Para evitar que se inyecte accidentalmente la solución concentrada sin diluir, no se la debe conservar en la jeringa. La dosis debe administrarse en una sola infusión endovenosa durante no menos de 15 minutos.

Dreic, Solución concentrada para infusión: Para obtener la dosis recomendada: La solución concentrada debe ser diluida con 100ml de Cloruro de Sodio al 0.9% p/v o de solución de glucosa al 5% p/v para ser administrada como infusión intravenosa de 15 minutos cada 3 ó 4 semanas.

Dosis reducidas para pacientes con CrCl inicial \leq 60 ml/min: De la solución reconstituida de DREICO, extraer un volumen adecuado solución concentrada según se necesite:

4,4 ml para la dosis de 3,5 mg

4,1 ml para la dosis de 3,3 mg

3,8 ml para la dosis de 3,0 mg

La solución concentrada extraída debe diluirse con 100 ml de solución estéril 0,9 % de cloruro de sodio USP, o solución estéril 5 % de dextrosa inyectable USP. La dosis debe administrarse en una sola infusión durante no menos de 15 minutos.

Si la solución diluida con el medio de infusión no se usa inmediatamente, se debe refrigerar a 2° - 8° C para preservar su integridad microbiológica. Antes de la administración, la solución refrigerada debe equilibrarse a temperatura ambiente. El tiempo total transcurrido entre la dilución, conservación en la heladera y finalización de la administración nunca debe superar las 24 horas.

ACIDO ZOLEDRÓNICO no debe mezclarse con soluciones para infusión que contengan calcio, como la solución Ringer, y se debe administrar como una solución intravenosa monodosis por una vía separada de cualquier otro medicamento.

Modo de administración: debido al riesgo clínicamente significativo de deterioro de la función renal, que puede progresar hasta la falla renal, las dosis simples de ACIDO ZOLEDRÓNICO no deben superar los 4 mg y la duración de la infusión nunca debe ser menor de 15 minutos. (Ver Advertencias.) Durante los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, hubo deterioro renal, progresión a falla renal y diálisis en los pacientes, incluso en los tratados con la dosis aprobada de 4 mg en infusión de 15 minutos. Hubo casos de este tipo luego de la dosis inicial de ACIDO ZOLEDRÓNICO.

Nota: Siempre y cuando las soluciones y los recipientes lo permitan, los productos farmacéuticos parenterales deben revisarse visualmente antes de su administración para descartar la presencia de partículas y cambio de color.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a los bisfosfonatos o los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, insuficiencia hepática o renal grave.

Precauciones Generales: Se deben examinar a los pacientes antes de administrar Dreico para asegurarse que estén adecuadamente hidratados.

Tras iniciar el tratamiento con DREICO deben monitorearse cuidadosamente los parámetros metabólicos habituales de la hipercalcemia, (las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio y la creatinina sérica. Si ocurre hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia, podría ser necesario un tratamiento suplementario breve.)

Los bisfosfonatos se han asociado con notificaciones de disfunción renal. Entre los factores que pueden fomentar el deterioro potencial de la función renal figuran la insuficiencia renal preexistente y la administración crónica de Ácido Zoledrónico en dosis de 8mg o en tiempos de infusión más breves que los usualmente recomendados.

En algunos pacientes se producen, según estudios publicados, aumentos de creatinina sérica durante la administración crónica de Ácido Zoledrónico en las dosis recomendadas, aunque con menor frecuencia. Debe monitorearse adecuadamente la función renal durante el tratamiento con Dreico, tomando en consideración los factores de riesgo individuales, se deben examinar apropiadamente a los pacientes con signos de deterioro de la función renal evaluando si el beneficio potencial del tratamiento continuo con Dreico justifica los posibles riesgos.

Habida cuenta de la posible influencia de los bisfosfonatos, según estudios publicados, en la función renal, de la falta de datos de seguridad clínicos suficientes en pacientes con insuficiencia renal grave inicial (creatinina sérica > 400µmol/L o < 4,5mg/dl), y de que solo se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave inicial (depuración de la creatinina < 30 minutos), no se aconseja el uso de Dreico en esta población.

Según estudios publicados, sólo se dispone de datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave, no pueden hacerse recomendaciones específicas para esta población de pacientes. En los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca debe evitarse la sobrehidratación. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ácido Zoledrónico en pacientes pediátricos.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Según estudios publicados de reproducción animal, el ácido zoledrónico se administró por vía subcutánea a ratas y conejos. Se observó que era teratógeno en dosis $\geq 0,20$ mg/Kg de peso corporal en ratas. En conejos, no hubo teratogenicidad ni fetotoxicidad, aunque sí toxicidad materna. Debido a la escasa experiencia de uso durante el embarazo humano, Dreico no debe administrarse durante el embarazo. Se desconoce si Ácido Zoledrónico se excreta por leche, por lo que Dreico no debe emplearse durante la lactancia. Téngase en cuenta, sin embargo, que los bisfosfonatos suelen absorberse poco en el tracto gastrointestinal y que cualquier bisfosfonato presente en la leche será excretado como un complejo bisfosfonato-calcio, que se considera generalmente inabsorbible.

REACCIONES SECUNDARIOS Y ADVERSAS:

Las frecuencias de reacciones adversas con **ÁCIDO ZOLEDRÓNICO** (4mg) se basan principalmente en los datos extraídos de tratamientos crónicos. Las reacciones adversas observadas tras la administración de **Ácido zoledrónico** son generalmente leves y transitorias y similares a las observadas con otros bisfosfonatos. Cabe esperar que ocurran estas reacciones en aproximadamente un tercio de pacientes que reciban ácido zoledrónico o pamidronato (90mg). La administración intravenosa se ha asociado mas frecuentemente con un síndrome seudogripal en aproximadamente el 9% de los pacientes, que incluye dolor óseo, fiebre, fatiga y escalofríos. En ciertas ocasiones se han registrado casos de artralgia y mialgia en aproximadamente 3% de pacientes.

La reducción de la excreción renal de calcio se acompaña con frecuencia de un descenso de las concentraciones séricas de fosfato en alrededor del 20% de pacientes, el cual es asintomático y no requiere tratamiento. El calcio sérico puede descender hasta concentraciones hipocalcémicas asintomáticas en cerca del 3% de pacientes. Se han descrito reacciones gastrointestinales como náuseas (5,8%) y vómitos (2,6%) después de la infusión intravenosa de **Ácido Zoledrónico**. En ciertas ocasiones también se observaron reacciones locales en el sitio de infusión, como enrojecimiento, hinchazón o dolor, en menos del 1% de los pacientes.

Se ha comunicado anorexia en 1,5% de pacientes tratados con ácido zoledrónico en una concentración de 4mg.

Se han reportado unos pocos casos de exantema o prurito. Al igual que en otros bisfosfonatos, se han comunicados casos de conjuntivitis en aproximadamente 1%.

Ha habido algunos casos de insuficiencia renal (1,2%); en esta población de pacientes enfermos, no obstante, pueden haber contribuido otros factores de riesgo.

En el marco de la HNM, la frecuencia de reacciones adversas al repetir el tratamiento con dosis de 8mg es semejante a la administración crónica de 4mg, excepto la de insuficiencia renal (3,1%) e hipocalcemia (6%) que son levemente superiores, lo cual puede explicarse por otros factores de confusión que son frecuentes en esta población de pacientes gravemente enfermos.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se han recopilado de los ensayos clínicos, principalmente de los tratamientos crónicos con ácido zoledrónico. Las reacciones adversas están ordenadas por frecuencia.

Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100<1/10), infrecuentes (> 1/1000 < 1/100), raras (>1/10000 < 1/1000) muy raras (< 1/10.000), incluidos en este último caso los casos aislados.

Trastornos del sistema circulatorio y linfático: Infrecuentes: Trombocitopenia, anemia, leucopenia. Raras: pancitopenia.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: Cefalea. Infrecuentes: mareo, parestesia, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblor.

Trastornos psiquiátricos: Infrecuentes: ansiedad, trastornos del sueño. Raras: Confusión.

Trastornos oculares: Frecuentes: Conjuntivitis. Infrecuentes: Visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Náuseas, vómitos, anorexia. Infrecuentes: diarrea, estreñimiento, abdominalgia, dispepsia, estomatitis, sequedad de boca.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Infrecuentes: disnea, tos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Infrecuentes, prurito, exantema (incluso eritematoso y macular), aumento de transpiración.

Trastornos musculoesqueléticos del tejido conectivo y óseo: Frecuentes; dolor óseo, mialgia, artralgia. Infrecuentes calambres musculares.

Trastornos cardiovasculares: Raras bradicardia.

Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: Insuficiencia renal. Infrecuentes: insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria.

Trastornos inmunitarios: Infrecuentes: reacciones de hipersensibilidad. Raras: edema angio-neurótico.

Trastornos generales y en sitios de inyección: Frecuentes: fiebre síndrome seudo gripal (p. ej. Fatiga, escalofríos malestar y sofocos). Infrecuentes: astenia, edema periférico, reacciones en el sitio de inyección (p.ej. dolor irritación, tumefacción induración), dolor pectoral, aumento de peso:

La administración de bisfosfonatos, pero no de Zoledrónico, se ha asociado con bronco constipación en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico.

Interacciones medicamentosas y de otro género: En los ensayos clínicos según estudios publicados para el ácido Zoledrónico se ha administrado simultáneamente con los agentes antineoplásicos, diuréticos, antibióticos y analgésicos de utilización habitual sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes. El Ácido Zoledrónico no se une de forma apreciable a las proteínas plasmáticas ni inhibe las enzimas del citocromo P-450 humano in Vitro, aunque no se han realizados estudios reglamentarios de interacción clínica. Se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con amino glucósidos, ya que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo dando por resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más prolongados de los necesarios. También debe prestarse atención al posible desarrollo de hipomagnesemia durante el tratamiento.

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio: Las alteraciones de laboratorio están ordenadas por frecuencia, las más asiduas primero, con arreglo a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100 < 1/10$), infrecuentes ($> 1/1,000 < 1/100$), raras ($\geq 1/10,000 < 1/1,000$) muy raras ($< 1/10,000$) incluidos los casos aislados.

Muy frecuentes: hipofosfatemia. Frecuentes: aumento de la creatinina y de la urea hemáticas, hipocalcemia. Infrecuentes: hipomagnesemia.
Raras: hiperpotasemia, hipopotasemia, hipernatremia.

Precauciones en relación con efectos de carcinogenesis, mutagénesis, teratogenesis y sobre la fertilidad:

Toxicidad en la reproducción: Según estudios publicados, el Ácido Zoledrónico fue teratogeno en ratas en dosis subcutáneas $\geq 0,2\text{mg/kg}$. En los conejos no se observó teratogenicidad ni fototoxicidad, pero sí toxicidad materna.

Mutagenicidad y potencial cancerígeno: El ácido zoledrónico no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad; según estudios publicados los ensayos de acción cancerígena no evidenciaron potencial cancerígeno alguno.

Dosis y vía de administración: Intravenosa por infusión.

Tratamiento de metástasis ósea y tratamiento de lesiones osteolíticas junto con una terapia antineoplásica convencional.

Adultos y personas de edad avanzada: la dosis recomendada en el tratamiento de las metástasis ósea de las lesiones osteolíticas es de 4mg de Dreico en solución reconstituida y posteriormente diluida (con 100ml de una solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de una solución de glucosa al 5% m/v), administrada en infusión intravenosa de 15 minutos cada 3-4 semanas.

Tratamiento de la HNM:

Adultos y personas de edad avanzada: La dosis recomendada en la hipercalcemia (Concentración de calcio sérico corregida respecto a la albúmina $\leq 12\text{mg/dl}$ o 3mmol/l) es de 4mg de Dreico en solución reconstituida y posteriormente diluida con 100ml de una solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de una solución de glucosa al 5% m/n), administrada en infusión intravenosa única durante 15 minutos. Deben mantenerse los pacientes adecuadamente hidratados antes y después de la administración de Dreico.

Repetición del tratamiento de la HNM: Los pacientes que presenten una respuesta completa (normalización del calcio sérico $\leq 2,7\text{mmol/l}$) y recidivas, o que no respondan al tratamiento inicial pueden volver a ser tratados con 8mg de DREICO administrado en infusión intravenosa única de 15 minutos.

Sin embargo, se esperara por lo menos una respuesta a la dosis inicial. En los ensayos clínicos, 69 de estos pacientes volvieron a ser tratados con 8mg de Ácido Zoledrónico.

La solución para esta infusión se prepara reconstituyendo por separado el contenido de dos frascos ampolla (viales) de DREICO, 4mg, que luego combinan y diluyen adicionalmente con 100ml de una

solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v. El porcentaje de respuesta observado en estos pacientes tratados nuevamente fue del 52%. La mediana de tiempo hasta recidiva es de 30 días con una dosis de 4mg y de 40 días con una dosis de 8mg de DREICO.

Insuficiencia renal: No son necesarios los ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada antes de iniciar el tratamiento (creatinina sérica < 400 $\mu\text{mol/l}$ o < 4,5mg/dl, o depuración de creatinina calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault de $\geq 30\text{ml/min.}$).

Manifestaciones y manejo de la sobre dosificación o ingesta accidental: No existen antecedentes de intoxicación aguda con Dreico. Los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser supervisados cuidadosamente.

En caso de hipocalcemia clínicamente importante puede lograrse la reversión con una infusión de gluconato de calcio.

En caso de ingestión accidental recurrir al Centro de Referencia Toxicológica.

Atención especializada para niños: teléfonos en Capital Federal Marque:

(011) si reside en el interior del país 4962-2247 o 4962-6666 Hospital de niños de Ricardo Gutiérrez, Sánchez de Bustamante 1399 Capital Federal.

Atención especializada para adultos: Marque (011) si reside en el interior del país 4801-5555 hospital Fernández, Cerviño 3356 Capital Federal.

Presentaciones:

Dreico, Inyectable Liofilizado. Envases conteniendo 1 frasco ampolla y 1 frasco disolvente; y 25, 50 y 100 frascos ampolla para uso hospitalario exclusivo.

Dreico, Solución concentrada para infusión: Envases conteniendo 1 y 25 viales; 100 y 500 viales para uso hospitalario exclusivo.

Recomendaciones sobre almacenamiento: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. Hecha la mezcla, adminístrese de inmediato, si no es así, el tiempo transcurrido entre la reconstitución, dilución y conservación en refrigeración a 2-8°C y la administración completa no debe exceder de 24 horas.

No se use durante la lactancia. No se administre si la solución reconstituida no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE USARSE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Elaborado en: Nazarre 3446 - (C1417DXH) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

LABORATORIO
DOSA S.A.

Girardot 1369 - (C1427AKC)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dir. Téc.: María Cecilia Terzo - Farmacéutica