

Spagnosan®



REDUCIDA

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA: Spagnosa

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:
Ácido Zoledrónico

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:
Solución

El frasco ampula con polvo contiene:
Ácido zoledrónico monohidratado equivalente a: 4 mg
de ácido zoledrónico
La ampolleta con diluyente contiene:
Agua estéril para uso inyectable 5 mL

El frasco ampula con polvo contiene:
Ácido zoledrónico monohidratado equivalente a: 5 mg
de ácido zoledrónico
La ampolleta con diluyente contiene:
Agua estéril para uso inyectable 5 mL

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS: En oncología: Tratamiento de la hipercalcemia (corregido por albúmina sérica de calcio >12 mg/dl), en el tratamiento del mieloma múltiple, así como en el tratamiento de las metástasis óseas de tumores sólidos. No oncológicas: Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget; Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas (Para reducir la incidencia de fracturas en pacientes con o sin fractura de cadera previa por traumatismo de bajo impacto), para la prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, en el tratamiento de la osteoporosis en hombres (para aumentar la masa ósea), en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides (pacientes que inician o continúan tratamiento con prednisona ≥ 7.5 mg/día o equivalente, con el objeto de mantener la terapia con glucocorticoides durante al menos 12 meses).

5. CONTRAINDICACIONES:

Se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al ácido zoledrónico o a los componentes de la fórmula.
Hipocalcemia. Pacientes con depuración de creatinina menor a 35 mL/minuto. En pacientes que se encuentren con evidencia de insuficiencia renal aguda. En pacientes con riesgo de desarrollar insuficiencia renal.
Menores de 18 años, embarazo y lactancia.

6. PRECAUCIONES GENERALES:

En pacientes con anemia puede incrementar el riesgo de osteonecrosis de maxilar. Utilizar con precaución en adultos mayores, debido a la posibilidad de disminuir la función renal. Se pueden llegar a presentar fracturas atípicas de fémur (subtrocanterea y diafisaria); en ese caso es necesario suspender la terapia con bifosfonatos. Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Considerar la posibilidad de descontinuar la terapia con bifosfonatos en pacientes con sintomatología dolorosa severa, la cual se resuelve, con la

suspensión de la terapia.

Evitar el uso de esta terapia en pacientes con sintomatología dolorosa asociada. Realizar examen dental preventivo por odontólogo, en pacientes que tienen terapia con bifosfonatos prolongada.

Se requiere una adecuada hidratación durante el tratamiento, con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca. El administrar dosis de 4 mg o 5 mg en infusión en menos de 15 minutos puede aumentar el riesgo de toxicidad renal.

USO GERIÁTRICO. No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia del ácido zoledrónico en relación con los adultos más jóvenes; sin embargo, la incidencia de reacciones de fase inflamatoria aguda fue menor en los pacientes geriátricos con osteoporosis o enfermedad de Paget del hueso, que en adultos menores. Debido a la mayor frecuencia de insuficiencia renal en los pacientes geriátricos, se advierte que la función renal debe ser monitoreada con cuidado especial en este grupo de edad.

INSUFICIENCIA RENAL. El ácido zoledrónico deberá utilizarse en pacientes con hipercalcemia maligna con antecedentes de insuficiencia renal sólo después de la consideración de otros tratamientos, y solo cuando el beneficio supere el riesgo. El ácido zoledrónico no se recomienda en pacientes con metástasis óseas asociadas a tumores sólidos o mieloma múltiple e insuficiencia renal severa.

El uso de ácido zoledrónico se encuentra contraindicado en el tratamiento o en la prevención de la osteoporosis o en la enfermedad de Paget si se presenta insuficiencia renal severa (con una depuración de creatinina menor de 35 mL/minuto; (el medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Los estudios de reproducción en animales resultaron en embriotoxicidad y pérdidas embrionarias. El ácido zoledrónico no debe utilizarse durante el embarazo; puede causar daños al feto si se administra a una mujer embarazada. Los bifosfonatos se incorporan en la matriz ósea y son liberados gradualmente con el tiempo. En teoría, puede haber un riesgo de daño fetal cuando el embarazo sigue a la finalización de la terapia. Con base en reportes de casos limitados con pamidronato, pueden alterarse los niveles séricos de calcio en el recién nacido, si se administra durante el embarazo.

Clasificación según la FDA: No se sabe si el ácido zoledrónico se excreta en la leche; debido a la posibilidad de ocasionar graves efectos adversos en los lactantes, debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o el medicamento; teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la mujer, también es importante tener en cuenta que el ácido zoledrónico es retenido por el hueso durante periodos prolongados y pueden liberarse durante semanas o años afectando posiblemente a los lactantes.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Los bifosfonatos pueden producir efectos adversos a nivel renal, relacionados con la estructura principal que comparten estos fármacos y no con las diferencias en las cadenas laterales. En casos de administración intravenosa, estos efectos parecen estar relacionados con la dosis administrada y el tiempo de perfusión, que aumenta al incrementar la velocidad de perfusión.

Estudios in vitro e in vivo han demostrado que la tolerabilidad renal es mayor que la del pamidronato. No obstante, antes de administrar cada dosis de ácido zoledrónico se recomienda valorar los niveles de creatinina sérica, así como tener precaución cuando se use en pacientes con sensibilidad al ácido salicílico o junto con aminoglucósidos, diuréticos del asa y otros fármacos que pueden ser nefrotóxicos. Debido al riesgo de deterioro clínicamente importante de la función renal, las dosis individuales del ácido zoledrónico no excederán de 4 mg y la duración de la infusión no será inferior a 15 min en 100 mL de disolvente.

En cuanto a otros efectos secundarios en los ensayos clínicos con metástasis óseas e hipercalcemia de origen tumoral, el ácido zoledrónico presentó un perfil de seguridad aceptable. Los acontecimientos adversos comunicados con

más frecuencia fueron: síndrome gripal (fiebre, escalofríos, artralgias, mialgias, dolor óseo), fatiga, reacciones gastrointestinales, anemia, debilidad, tos, disnea y edema, pudiendo aparecer también elevación en los niveles de calcio, magnesio o fósforo en sangre.

Se reporta la osteonecrosis maxilar en pacientes con antecedentes de cáncer. La mayoría se ha asociado con intervenciones dentales como la extracción de dientes.

En pacientes que presenten factores de riesgo concurrentes, se practicará exploración dental y tratamiento odontológico preventivo apropiado antes del tratamiento con bifosfonatos. No se ha establecido una relación causal entre la necrosis máxima y el uso de bifosfonatos.

Como reacción adversa muy rara de los bifosfonatos, en tratamiento a largo plazo, se ha reportado la osteonecrosis del conducto auditivo (CAE). Se ha identificado que las lesiones traumáticas o infecciosas del CAE, así como al uso conjunto con esteroides o quimioterapia pueden ser factores de riesgo.

Reacciones adversas en indicaciones oncológicas.

Cardiovascular: Edema en miembros inferiores (5% a 21%), hipotensión (11%).

Sistema Nervioso Central: Fatiga (39%), fiebre (32% a 44%), dolor de cabeza (5% a 19%), mareo (18%), insomnio (15% a 16%), ansiedad (11% a 14%), depresión (14%), agitación (13%), confusión (7% a 13%), hipoestésias (12%).

Dermatología: Alopecia (12%), dermatitis (11%).

Endocrinología y metabolismo: Deshidratación (5% a 14%), hipofosfatemia (13%), hipocalcemia (12%), hipomagnesemia (11%).

Gastroenterología: Náusea (29% a 48%), vómito (14% a 32%), constipación (27% a 31%), diarrea (17% a 24%), anorexia (9% a 22%), dolor abdominal (14% a 16%), pérdida de peso (16%), disminución del apetito (13%).

Genitourinario: Infecciones del tracto urinario (12% a 14%).

Hematología: Anemia (22% a 33%), neutropenia (12%).

Neuromuscular y músculo esquelético: Dolor óseo (55%), debilidad (5% a 24%), artralgias (5% a 21%), dorsalgia (15%), parestesias (15%), dolor en las extremidades (14%), dolor en el esqueleto (12%), rigor (11%).

Nefrología: Deterioro en la función renal (8% a 17% hasta 40% en pacientes con un límite de creatinina por debajo de lo normal).

Respiratorio: Disnea (22% a 27%), tos (12% a 22%).

Misceláneos: Progresión del cáncer (16% a 20%), mielomiasis (12%).

Reacciones adversas en indicaciones no oncológicas.

1% a 10%

Cardiovascular: Dolor torácico (5% a 10%)

Sistema Nervioso Central: Somnolencia (5% a 10%)

Endocrinología y metabolismo: Hipocalcemia (5% a 10%).

Gastroenterología: Dispepsia (10%), disfagia (5% a 10%), mucositis (5% a 10%), estomatitis (8%), dolor de garganta (8%).

Hematología: Granulocitopenia (5% a 10%), pancitopenia (5% a 10%), trombocitopenia (5% a 10%).

Renal: Incremento de la creatinina sérica (grados $\frac{3}{4}$ <2%)

Respiratorio: Infecciones del tracto respiratorio superior (10%)

Misceláneos: Infecciones (No específicas 5% a 10%)

Indicaciones no oncológicas: >10%

Cardiovascular: Hipertensión (5% a 13%)

Sistema Nervioso Central: Dolor (2%-24%), fiebre (9% a 22%), dolor de cabeza (4% a 20%), escalofríos (2% a 18%), fatiga (2% a 18%).

Endocrinología y metabolismo: Hipocalcemia (<3%, enfermedad de Paget 21%)

Gastroenterología: Náusea (5% a 10%)

Neuromuscular: Artralgias (9% a 27%), mialgia (5% a 23%), dorsalgia (4% a 18%), dolor en miembros inferiores (3% a 16%), dolor músculo esquelético (<12%).

Misceláneos: Reactantes de fase aguda (4% a 25%), síndrome gripal (1% a 11%) (1 a 10%)

Cardiovascular: Dolor torácico (1% a 8%), edema periférico (3% a 6%), fibrilación atrial (1% a 3%), taquicardia (<3%)

Sistema Nervioso Central: Mareo (2% a 9%), malestar general (1% a 7%).

hipoestésias (<6%), letargias (3% a 5%), vértigo (1% a 4%), hipertemia (<2%)

Dermatología: Rash (2% a 3%), hiperhidrosis (<3%)

Gastroenterología: Dolor abdominal (1% a 9%), diarrea (5% a 8%), vómito (2% a 8%), constipación (6% a 7%), dispepsia (2% a 7%), distensión abdominal (1% a 2%), anorexia (1% a 2%).

Neuromuscular: Dolor óseo (3% a 9%), artritis (2% a 9%), rigidez (8%), dolor de hombros (>7%), dolor de cuello (1% a 7%), debilidad (2% a 6%), dolor muscular (2% a 6%), dolor maxilar (2% a 4%), inflamación articular (<3%), parestesias (2%).

Oftalmología: Dolor ocular (<2%)

Nefrología: Incremento de la Creatinina sérica (2%)

Misceláneos: Incremento de la Proteína C reactiva (5%)

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

• Aminoglucoósidos: Puede aumentar el efecto hipocalcémico derivado de los bifosfonatos.

• Diferasirox: Los bifosfonatos pueden aumentar el efecto adverso o tóxico del diferasirox, aumentando el riesgo de irritación o producción de úlceras gastrointestinales.

• AINES: Puede aumentar el efecto de los bifosfonatos.

• Suplementos de Fosfato: Los bifosfonatos aumentan el efecto hipocalcemiante de los suplementos de fosfato.

• Inhibidores de la bomba de protones: Pueden disminuir el efecto terapéutico de los bifosfonatos.

• Sunitinib: Los bifosfonatos aumentan el efecto tóxico del sunitinib, así como el riesgo de osteonecrosis del maxilar.

• Talidomida: Aumenta el efecto tóxico del bifosfonato.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

No se han descrito efectos carcinogénicos del ácido zoledrónico debido a la escasa experiencia de uso durante el embarazo humano.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Vía de administración: Intravenosa

El ácido zoledrónico ha sido aprobado para el tratamiento de mieloma múltiple y metástasis ósea. Este se utiliza como coadyuvante en la terapia antineoplásica indicada en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple y en pacientes con metástasis de tumores sólidos.

Indicado para prevenir osteoporosis y lesiones del sistema músculo esquelético (Fracturas patológicas, compresión médula espinal, radiación o hipercalcemia maligna) en tumores óseos metastásicos.

Después del inicio de la terapia, se recomienda monitorear la función renal y si existe cualquier deterioro se debe suspender la dosis (definido como un incremento de 0.5 mg/dL partiendo el valor de referencia de <1.4mg/dL o un aumento de 1.0 mg mg/dL del valor de referencia de >1.4 mg/dL en los niveles de creatinina en los estudios clínicos).

El ácido zoledrónico es actualmente el único bifosfonato aprobado para el uso de metástasis óseas secundario al cáncer de próstata y otros tumores sólidos. Prevención de lesiones relacionadas con el esqueleto (Fracturas patológicas, compresión medular, radiación o hipercalcemia inducida por un tumor) en pacientes con neoplasia avanzada con afectación ósea: la dosis recomendada es de 4mg en perfusión IV durante 15 minutos.

Hipercalcemia inducida por tumor: La dosis recomendada es de 4 mg en perfusión durante 15 minutos.

Tratamiento en osteoporosis y postmenopáusica: La dosis recomendada para el tratamiento de la osteoporosis masculina es una infusión única de 5 mg de ácido zoledrónico durante 15 minutos una vez al año.

En pacientes con una dieta pobre en calcio y vitamina D para reducir el riesgo de hipocalcemia se recomienda la ingesta de calcio y de

vitamina D.

Prevención de fracturas, tras una fractura de cadera: Se recomienda una infusión intravenosa de 5 mg durante 15 minutos una vez al año.

En pacientes con una dieta pobre en calcio y vitamina D para reducir el riesgo de hipocalcemia se recomienda la ingesta de calcio y vitamina D.

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget: Para el tratamiento de inicios de la enfermedad ósea de Paget, se recomienda una infusión intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico, durante 15 min.

En pacientes con una dieta pobre en calcio y vitamina D para reducir el riesgo de hipocalcemia se recomienda la ingesta de calcio y de vitamina D

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

Una sobredosis de los bifosfonatos es rara; en general una sobredosis puede resultar en hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia.

El manejo es descontaminación con carbón activado y lavado gástrico.

En hipocalcemia. 10 mL de gluconato de calcio al 10% o clorhidrato de calcio IV en infusión de 10- 15 min.

En torsade de pointes: Corregir las alteraciones de los electrolitos. Magnesio: Adultos 2mg IV repitiendo el bolo cada dos minutos. Posteriormente infusión de 3 a 20 mg/min.

Niños: 25-50 mg/kg diluido 10 mg/mL en 5 a 15 min. Evitar el uso de procainamida, quinidina y sotalol.

Monitoreo del paciente: ECG, monitoreo cardiaco continuo, niveles de calcio y fosfato, biometría hemática, electrolitos, pruebas de funcionamiento renal, administración de líquidos si se sospecha sangrado gastrointestinal, prueba de sangrado en heces, aspirado en caso de sangrado de tubo digestivo alto.

13. PRESENTACIONES:

Caja de Cartón con un frasco ampula con polvo con 4 mg y una ampolleta con 5 mL de agua estéril para uso inyectable e instructivo anexo.

Caja de cartón con un frasco ampula con polvo con 5 mg y una ampolleta con 5 mL de agua estéril para uso inyectable e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica

Literatura exclusiva para médicos.

No se use en embarazo y lactancia.

No se administre en menores de 18 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

15. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL LABORATORIO:

Tecnofarma S.A. de C.V.

Oriente 10 No.8

Col. Nuevo Parque Industrial

C.P.76809, San Juan del Río, Querétaro, México

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO:

No. de registro 413M2014 SSA IV