



Bisfosfonato de tercera generación. Potente inhibidor de la resorción ósea mediada por osteoclastos con gran afinidad por el hueso mineralizado, pero el mecanismo molecular preciso que da lugar a la inhibición de la actividad osteoclástica aún no está claro. Posee propiedades antitumorales que pueden contribuir a su eficacia general en el tratamiento de metástasis ósea. Estudios preclínicos *in vivo* han demostrado que la inhibición de la resorción ósea osteoclástica altera el microentorno de la médula ósea haciéndolo menos favorable al crecimiento de la célula tumoral, con actividad antiangiogénica y actividad analgésica.

USO CLÍNICO

No se ha establecido la seguridad y eficacia del ácido zoledrónico en niños de 1 a 17 años:

- Tratamiento de hipercalcemia inducida por tumor.
- Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea, o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea.
- Tratamiento de osteogénesis imperfecta grave en pacientes pediátricos de 1 a 17 años (**E: off-label**).
- Tratamiento de osteonecrosis en niños secundaria a leucemia linfoblástica aguda (**E: off-label**).
- Tratamiento de osteoporosis pediátrica idiopática y osteoporosis secundaria (**E: off-label**).
- Tratamiento de osteomielitis crónica no infecciosa (**E: off-label**).
- Tratamiento de la enfermedad de Paget (**E: off-label**).
- Tratamiento de la displasia fibrosa ósea (**E: off-label**).
- Tratamiento de la hipercalcemia refractaria a otros tratamientos (**E: off-label**).
- Tratamiento preventivo de la afectación ósea de la enfermedad de células falciformes (**E: off-label**).
- Tratamiento coadyuvante de la enfermedad de Krabbe (**E: off-label**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Administración por vía intravenosa, en perfusión durante 30 minutos.

- Osteogénesis imperfecta grave:
 - Niños < 3 años: 0,025 mg/kg cada 3 meses.
 - Niños de 3-17 años: 0,05 mg/kg (máximo 4 mg) cada 3 meses.
- Osteoporosis pediátrica:
 - Infusión inicial: 0,0125 mg/kg (máximo 4 mg).
 - Infusiones siguientes:
 - Niños <2 años: 0,025 mg/kg cada 3 meses.
 - Niños >2 años: segunda dosis de 0,025-0,0375 mg/kg tras 6 semanas. Continuar 0,05 mg/kg cada 6 meses (máximo 4 mg/dosis. Dosis total de 0,1 mg/kg año).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a otros bisfosfonatos, o a alguno de los excipientes (manitol y

citrato de sodio).

PRECAUCIONES

- Se debe asegurar que el paciente esté correctamente hidratado antes de la administración del ácido zoledrónico. Debe evitarse la sobrehidratación en pacientes con riesgo de insuficiencia cardiaca.
- Se debe comprobar el aporte adecuado de calcio y vitamina D y si son bajos se debe suplementar.
- Las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio deben ser cuidadosamente vigilados después de iniciar tratamiento. Puede precisarse un tratamiento adicional para el manejo de hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia.
- Insuficiencia renal: No datos específicos en niños. Podría requerirse ajuste de dosis para TFG <60 ml/min, y contraindicado si TFG <35 ml/min o insuficiencia renal aguda.
- Se desaconseja el uso de la medicación en pacientes con insuficiencia renal grave por el riesgo conocido de deterioro de la función renal, insuficiencia renal y necesidad de diálisis que puede estar favorecido por factores como deshidratación, insuficiencia renal preexistente, uso continuado de la medicación y el uso concomitante de medicaciones nefrotóxicas.
- **Riesgo de osteonecrosis de mandíbula:** se sugiere limitar los procedimientos dentales invasivos. En caso de ser necesarios realizarlos solo después de una valoración cuidadosa que sopesa el riesgo y beneficio esperados, y evitar realizarlos próximo a la administración del fármaco. Se debe retrasar la administración del tratamiento en pacientes con lesiones abiertas de tejidos blandos en la boca. Se recomienda el mantenimiento de una buena higiene dental, el seguimiento rutinario por odontología.
- **Riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo:** se debe tener en cuenta en pacientes que presentan infecciones de oído crónicas. Los factores de riesgo son: duración prolongada del tratamiento con bisfosfonatos, uso de esteroides y quimioterápicos, infecciones óticas repetidas o traumatismos.
- **Dolor musculoesquelético:** dolor óseo, articular y muscular que puede ser incapacitante tras el tratamiento (días o incluso meses después) que mejora con la suspensión del fármaco.
- **Fracturas atípicas de fémur:** ante queja por dolor en muslo, cadera o ingle tener en cuenta la posibilidad de fracturas atípicas, generalmente bilaterales, subtrocantéricas y diafisarias del fémur en pacientes con tratamiento prolongado por osteoporosis, con bajo índice de consolidación. Se debe interrumpir el tratamiento si existe la sospecha.
- **Hipocalcemia:** controlar el nivel sérico de calcio y corregir, en caso de ser necesario, antes de la administración del medicamento. Los pacientes deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D en precaución con el riesgo de hipocalcemia grave que puede identificarse por la presencia de convulsiones, hipoestesia, tetania o arritmias cardiacas.
- **Efectos oculares:** conjuntivitis, uveítis, epiescleritis, iritis, escleritis e inflamación orbitaria han sido reportados y pueden requerir evaluación oftalmológica posterior. En algunos casos se hace necesario tratamiento con esteroides tópicos.
- **Reacciones de hipersensibilidad:** algunos casos de urticaria y angioedema, y casos muy inusuales de reacción anafiláctica o choque anafiláctico han sido reportadas.
- **Asma relacionada con ácido acetilsalicílico:** usar con precaución en pacientes con asma relacionada con ácido acetilsalicílico pues puede causar broncoconstricción.

EFFECTOS SECUNDARIOS

No datos específicos en niños. Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica. Para el resto, consultar la ficha técnica:

- De manera frecuente se describe una reacción adversa de fase aguda al fármaco similar a la gripe o pseudogripal, consistente en fiebre, mialgias, cefalea, dolor en extremidades, náuseas, vómitos, diarrea, artralgias o artritis en los primeros 3 días desde la infusión de la medicación.
- Reacciones adversas **muy frecuentes** ($\geq 1/10$): hipofosfatemia.
- Reacciones adversas **frecuentes** ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): anemia, cefalea, conjuntivitis, náuseas, vómitos, disminución del apetito, dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado, insuficiencia renal, fiebre, síndrome similar a la gripe, hipocalcemia.
- Reacciones adversas **poco frecuentes** ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): trombocitopenia, leucopenia, reacción de hipersensibilidad, ansiedad, alteraciones del sueño, mareo, parestesias, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblores, somnolencia, visión borrosa, escleritis e inflamación orbitaria, hipertensión, hipotensión, fibrilación auricular, síncope o colapso circulatorio, disnea, tos, broncoespasmo, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, sequedad de boca, prurito, eritema, aumento de la sudoración, espasmos musculares, osteonecrosis de la mandíbula, insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria, astenia, edemas periféricos, reacciones en el lugar de la inyección, dolor torácico, aumento de peso, reacción anafiláctica, choque anafiláctico, urticaria, hipomagnesemia o hipokalemia.
- Reacciones adversas **raras** ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): hiperkalemia, hipernatremia, artritis, síndrome de Fanconi adquirido, bradicardia, arritmias, fibrilación auricular, epiescleritis, uveítis, confusión, edema angioneurótico, pancitopenia.
- Reacciones adversas **muy raras** ($< 1/10\ 000$): convulsiones, tetania, epiescleritis, osteonecrosis de conducto auditivo externo, fémur o cadera.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- No debe utilizarse de forma concomitante con otros bisfosfonatos ni con otros fármacos antihipercalcémicos por el riesgo de producir hipocalcemia grave.
- Se debe tener precaución cuando se administran de manera concomitante junto con fármacos que potencien el riesgo de hipocalcemia: aminoglucósidos, calcitonina o diuréticos de asa.
- Se recomienda evitar el uso concomitante de medicamentos antiangiogénicos por aumento de la incidencia de osteonecrosis mandibular.
- Se recomienda usar con precaución otros fármacos con potencial nefrotóxico.
- El uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos, talidomida o deferasirox puede potenciar los efectos adversos o tóxicos del ácido zoledrónico.
- El uso concomitante de inhibidores de bomba de protones puede disminuir el efecto terapéutico de los bisfosfonatos.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: manitol y citrato de sodio.

Incompatibilidades: no debe mezclarse con otras soluciones para perfusión que contengan calcio o cationes divalentes y no se debe mezclar ni administrar por vía intravenosa con ningún otro

medicamento en la misma vía de perfusión.

Periodo de validez: según la presentación utilizada puede variar entre 2 o 3 años antes de abrir el vial. Una vez abierto conviene utilizar el producto diluido inmediatamente. En caso de no ser así, las condiciones y el tiempo de conservación son responsabilidad del usuario. El tiempo transcurrido entre la preparación y conservación en nevera a 2-8° C y el final de la administración no debe exceder de 24 horas.

Precauciones especiales de conservación: una vez abierto conservar en nevera (2-8° C).

Presentaciones comerciales; las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 12/07/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, *et al.* Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016 Jan;31(1):16-35.
- Bowden SA, Mahan JD. Zoledronic acid in pediatric metabolic bone disorders. *Transl Pediatr.* 2017 Oct;6(4):256-268.
- Davis S, Martyn-St James M, Sanderson J, *et al.* A systematic review and economic evaluation of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures. *Health Technol Assess.* 2016 Oct;20(78):1-406.
- Dhillon S. Zoledronic Acid (Reclast®, Aclasta®): A Review in Osteoporosis. *Drugs.* 2016 Nov;76(17):1683-1697.
- Hadji P, Coleman RE, Wilson C, *et al.* Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Ann Oncol.* 2016 Mar;27(3):379-90.
- Hadji P. Managing bone health with zoledronic acid: a review of randomized clinical study results. *Climacteric.* 2011 Jun;14(3):321-32.
- He M, Fan W, Zhang X. Adjuvant zoledronic acid therapy for patients with early stage breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *J Hematol Oncol.* 2013 Oct 23;6(1):80.
- Keating GM, Scott LJ. Zoledronic acid: a review of its use in the treatment of Paget's disease of bone. *Drugs.* 2007;67(5):793-804.
- Koul HK, Koul S, Meacham RB. New role for an established drug? Bisphosphonates as potential anticancer agents. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012 Jun;15(2):111-9.
- Li EC, Davis LE. Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate. *Clin Ther.* 2003 Nov;25(11):2669-708.
- Lluch A, Cueva J, Ruiz-Borrego M, Ponce J, Pérez-Fidalgo JA. Zoledronic acid in the treatment of metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs.* 2014 Jan;25(1):1-7.
- Osborne, A. Zoledronic acid. *Clinical Journal of Oncology Nursing.* 2002;6(6):365-366.

- Râkel A, Boucher A, Ste-Marie LG. Role of zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2011;6:89-99.
- Serrano AJ, Begoña L, Anitua E, Cobos R, Orive G. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Dec;29(12):1005-14.
- Spiegel R, Nawroth PP, Kasperk C. The effect of zoledronic acid on the fracture risk in men with osteoporosis. *J Endocrinol Invest*. 2014 Mar;37(3):229-32.
- Zhang J, Wang R, Zhao YL, *et al*. Efficacy of intravenous zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis: a meta-analysis. *Asian Pac J Trop Med*. 2012 Sep;5(9):743-8.
- Zhao Y, Chauvin NA, Jaramillo D, Burnham JM. Aggressive Therapy Reduces Disease Activity without Skeletal Damage Progression in Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *J Rheumatol*. 2015 Jul;42(7):1245-51.
- Zoledronic acid. UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet] [consultado el 12/07/2020]. Disponible en: www.uptodate.com
- Zometa (zoledronic acid) Injection Prescribing Information (2011). Novartis Pharmaceuticals Corporation. Disponible en: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Zometa.pdf>
- Zwolak P, Dudek AZ. Antineoplastic activity of zoledronic acid and denosumab. *Anticancer Res*. 2013 Aug;33(8):2981-8.

Fecha de actualización: junio de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).