

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 5mg/100 ml PARA INFUSIÓN HOJA INFORMATIVA

El ácido zoledrónico 5mg/100 ml para infusión es un bifosfonato intravenoso (IV) de una sola administración anual que ha sido aprobado recientemente para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica por las autoridades regulatorias de EE.UU. (FDA), Unión Europea (EMA) y Suiza.

En nuestro país, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.) aprobó ácido zoledrónico 5mg/100 ml para la misma indicación en noviembre de 2007.

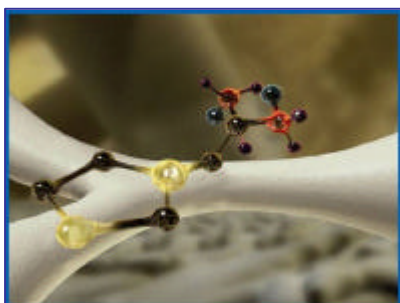
Asimismo desde 2005, el ácido zoledrónico 5mg/100 ml para infusión está aprobado en más de 60 países, incluidos los EE.UU., Suiza, Canadá y la Unión Europea, para el tratamiento de la Enfermedad de Paget, el segundo trastorno óseo metabólico más común.

MECANISMO DE ACCIÓN

- Al igual que otros bifosfonatos, el ácido zoledrónico 5mg/100 ml para infusión actúa adhiriéndose al hueso, interrumpiendo la degradación excesiva del mismo y reequilibrando el proceso de remodelación natural del organismo.
- Sin embargo, el ácido zoledrónico 5mg/100 ml para infusión tiene una estructura molecular novedosa, la cual permite que su afinidad de unión hueso sea mayor y más duradera que la de otros bifosfonatos. Esto se debe a una mejor unión a la hidroxiapatita, un componente estructural clave del hueso, y a una mayor inhibición de la farnesil pirofosfato (FPP) sintasa, enzima crítica para la función de los osteoclastos.
- Se demostró que el ácido zoledrónico 5mg/100 ml para infusión restaura los marcadores bioquímicos de recambio óseo – fosfatasa alcalina sérica (FAS) – a los niveles normales.



PERFIL FARMACOLÓGICO DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 5mg/100 ml PARA INFUSIÓN



- Estructura de nitrógeno dual única que permite una unión más firme al mineral óseo que cualquier otro bifosfonato in vitro.
- Mayor inhibición de la resorción ósea que cualquier otro bifosfonato in vitro.
- Exposición al fármaco significativamente reducida en tejido no óseo debido a la dosis única anual.

EFICACIA – RESÚMENES DE ESTUDIOS

- Actualmente el ácido zoledrónico 5mg/100 ml para infusión está siendo evaluado en uno de los programas de estudios de fase III más amplios, del que participan alrededor de 13.000 pacientes en 400 centros de todo el mundo.
- En el Estudio Fundamental de Fracturas (PFT) publicado recientemente, más de 7.700 mujeres de 65 a 89 años de edad con osteoporosis posmenopáusica (OPM) en 232 centros de 27 países fueron evaluadas con una sola dosis ácido zoledrónico 5mg/100 ml en infusión de 15 minutos vs. placebo durante tres años. El estudio estaba diseñado para evaluar la incidencia de fracturas nuevas en áreas del cuerpo típicamente afectadas por la osteoporosis (cadera, columna y localizaciones no vertebrales). También se evaluaron los cambios en la densidad mineral ósea (DMO), los marcadores bioquímicos de metabolismo óseo y la densidad y el tamaño de los huesos.
- La eficacia observada en el estudio PFT fue extremadamente positiva: primera vez que un tratamiento demuestra que brinda protección contra las fracturas en los principales sitios osteoporóticos:
 - Una sola infusión anual de 15 minutos de ácido zoledrónico 5mg/100 ml redujo significativamente la frecuencia de fracturas en los tres sitios osteoporóticos clave – cadera, columna y localizaciones no vertebrales¹ – independientemente de la edad y de la región².
 - La reducción del 70% en las fracturas de columna y del 41% en las fracturas de cadera se mantuvo durante los tres años del estudio¹.
 - La reducción del 70% en las fracturas de columna observada con ácido zoledrónico 5mg/100 ml para infusión es superior a las tasas del 40 al 50% demostradas previamente por los bifosfonatos orales^{3,4,5,6} y a las observadas con fármacos antirresortivos³.
- En otro estudio de OPM, las pacientes fueron asignadas aleatoriamente para recibir ya sea una sola infusión de 15 minutos de ácido zoledrónico 5mg/100 ml (69 pacientes) o alendronato 70 mg una vez por semana (59 pacientes) durante seis meses en un protocolo doble ciego:

¹ Black D, Delmas S, Eastell R et al for the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *NEJM* 2007; 356(18):1809-22.

² Cauley J, Black D, Boonen S et al. Effect of Zoledronic Acid (ZOL 5) mg on fracture risk by age and geographic region in women with postmenopausal osteoporosis: Results from HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Osteo Int* 2006; 17(1):S1-S124.

³ Harris S, Watts N, Genant H et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282(14):1344-52.

⁴ Reginster J, Minne H, Sorensen O, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis Int* 2000; 11:83-91.

⁵ Ettinger B, Black D, Mitlak B et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282(7):637-45. Erratum in: *JAMA* 1999; 282:2124.

⁶ Reginster J, Seeman E, De Vernejoul Met al. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Endo Crin Met* 2005; 90(5):2816-22.



- La eficacia de ácido zoledrónico 5mg/100 ml para infusión fue significativamente superior a la de alendronato 70 mg, demostrada por una mayor reducción en los marcadores bioquímicos de resorción ósea en la primera semana ($p < 0,0001$), así como también durante el resto del período del estudio ($p < 0,01$ para las semanas 2, 4, 8, 12, 24)⁷.
- En dos estudios comparativos directos en OPM, los datos de preferencia de las pacientes en ambos estudios revelaron que más del 70% de las pacientes prefería una sola infusión anual del ácido zoledrónico 5mg/100 ml para infusión en lugar de un comprimido semana^{8,9}.
- En la Enfermedad de Paget, se comparó una sola infusión de 15 minutos de ácido zoledrónico 5mg/100 ml con el tratamiento estándar actual de risedronato sódico 30 mg* administrado durante 60 días a 357 pacientes¹⁰:
 - A los seis meses, el 96% de los pacientes que recibían ácido zoledrónico 5mg/100 ml para infusión respondió al tratamiento en comparación con el 74% de los pacientes que tomaban risedronato sódico 30 mg. Los pacientes que recibieron ácido zoledrónico 5mg/100 ml para infusión respondieron al tratamiento después de 64 días en promedio versus 89 días para las que tomaban risedronato sódico 30 mg.
 - A los 24 meses de seguimiento, el 99% de los pacientes que recibían ácido zoledrónico 5mg/100 ml para infusión mantenían la respuesta terapéutica en comparación con el 75% de los tratados con risedronato sódico 30 mg.
 - 152 pacientes tratados con ácido zoledrónico 5mg/100 ml para infusión y 115 pacientes tratados con risedronato sódico 30 mg participaron del estudio durante una mediana de 20 meses. Durante este período, más de la mitad (57) de los pacientes que recibían risedronato sódico 30 mg perdió su respuesta terapéutica, en comparación con sólo tres pacientes tratados con ácido zoledrónico 5mg/100 ml para infusión ($p < 0,0001$)¹¹
 - Ácido zoledrónico 5mg/100 ml fue bien tolerado, con un perfil de seguridad similar al del bifosfonato oral risedronato sódico 30 mg.

⁷ Saag K, Lindsay R, Kriegman A et al. Zoledronic acid 5mg/100 ml IV produces more rapid reduction in bone resorption markers compared to weekly 70mg oral alendronate in post-menopausal women with osteoporosis/osteopenia. *J Clin Densitometry* 2007; 10(2): 221.

⁸ Lindsay R, Saag K, Kriegman A et al. A single zoledronic acid 5mg infusion is preferred over weekly 70 mg oral alendronate in a clinical trial of postmenopausal women with osteoporosis/osteopenia. *Osteo Int* 2006; 17(1):S1-124.

⁹ Omizo M, McClung M, Minkoff J. A single infusion is preferred to oral weekly treatment in post-menopausal women with low bone mineral density previously treated with alendronate. Presented at 28th Annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), 15-19 September 2006, Philadelphia, USA. Forthcoming 2007.

¹⁰ Reid I, Miller P, Lyles K et al. Comparison of a Single Infusion of Zoledronic Acid with Risedronate for Paget's Disease. *N Engl J Med* 2005; 353:898-908.

¹¹ Hosking D, Lyles K, Brown J et al. Long-Term Control of Bone Turnover in Paget's Disease With Zoledronic Acid and Risedronate. *J Bone Miner Res* 2007; 22:142-148.

EFICACIA DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 5mg/100 ml PARA INFUSIÓN**INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO 5mg/100 ml PARA INFUSIÓN**

- En los estudios clínicos se halló que el ácido zoledrónico 5mg/100 ml para infusión era generalmente bien tolerado y que, en su mayoría, los efectos colaterales eran leves a moderados y transitorios. Los eventos adversos más comunes asociados con la infusión IV de ácido zoledrónico 5mg/100 ml fueron los siguientes síntomas posdosis: fiebre, dolor muscular, síntomas similares a la gripe, cefalea y dolor óseo, que en su mayoría ocurrieron dentro de los primeros tres días luego de la administración del ácido zoledrónico 5mg/100 ml para infusión. La mayoría de estos síntomas se resolvió dentro de los tres días desde el comienzo del evento.
- En el Estudio HORIZON se observó un aumento en la cantidad de casos de fibrilación auricular (evento adverso serio) en el grupo tratado con ácido zoledrónico 5mg/100 ml en comparación con el que recibió placebo (1,3% vs. 0,6%)¹. No se observaron estos hallazgos en otros estudios clínicos con ácido zoledrónico 5mg/100 ml ni en la experiencia posmarketing con más de 1,5 millones de pacientes tratados con ácido zoledrónico para indicaciones oncológicas. Si bien hay publicaciones anteriores con otro bifosfonato que halla valores similares de este evento adverso, la FDA (autoridad regulatoria de EE.UU.) analizó ampliamente la seguridad de los bifosfonatos respecto de este punto y se expidió diciendo que los beneficios siguen siendo mayores a los riesgos.
- En dicho estudio no hubo informes espontáneos de osteonecrosis mandibular (ONM).
- No se observaron eventos adversos renales a largo plazo durante el tratamiento de pacientes con OPM o Enfermedad de Paget.
- En la Enfermedad de Paget, se observaron síntomas de hipocalcemia (adormecimiento o sensación de hormigueo, especialmente alrededor de la boca o calambres) en algunos pacientes.