



CRITERIOS DE USO DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO/DENOSUMAB

DATOS DEL PACIENTE

Apellidos: _____ Nombre: _____ Nº Historia Clínica: : _____ ;

Fecha de nacimiento: _____ ; Edad: _____ años; Cr: _____ mg/dl; Peso _____ Kg; Talla _____ ; CSC _____

ACIDO ZOLEDRÓNICO

INDICACION

Hipercalcemia inducida por tumor, $CSC \geq 3$ mmol/L o 12 mg/dl

Dosis: 4 mg IV sobre 15 minutos e hidratación. Retratamiento (FFT) después de 7 días si no normocalcémico y puede tolerar hidratación (3 a 5 litros por día). **NO ADMINISTRAR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL GRAVE**

Fórmula del calcio sérico corregido (CSC): Calcio corregido: $\text{Calcio medido} - (\text{prots. totales} \times 0,67) + 4,87$
 Calcio corregido (mg/dl) = $\text{calcio medido (mg/dl)} + 0,8 (4 - \text{albúmina en sangre [g/dl]})$

INDICACIÓN

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con mieloma múltiple con afectación ósea

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con tumores sólidos avanzados con metástasis óseas

Dosis: 4 mg IV sobre 15 minutos, administrado cada 3-4 semanas con cada ciclo de quimioterapia
 Si existe hipocalcemia debe ser corregida antes de iniciar la administración de ácido zoledrónico. Monitorizar calcio y fosfato. **Todos los pacientes deben ser adecuadamente hidratados antes y después del tratamiento. Recomendar beber dos vaso de agua unas horas antes. Puede requerirse fluidoterapia intravenosa**
En pacientes sin hipercalcemia (actual o historia de hipercalcemia) administrar 500 mg de calcio oral y 400UI de vitamina D diariamente.

No hay datos sobre tratamientos superiores a dos años.

NO ADMINISTRAR EN PACIENTES CON FALLO RENAL GRAVE (Clcr < 30 ML/MIN)

En pacientes con alteración de la función renal antes del inicio las dosis recomendadas son:

Clearance Creatinina (ml/min)	Dosis recomendadas	ml del vial
>60	4 mg	5
50-60	3,5 mg	4,4
40-49	3,3 mg	4,1
30-39	3 mg	3,8

Aclaramiento de Creatinina estimado = $[[140 - \text{edad(años)}] \times \text{peso(kg)}] / [72 \times \text{creatinina sérica(mg/dL)}]$
 (multiplicado por 0.85 para mujeres)

Calculadora del aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft

<http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfq>

Durante el tratamiento se deben medir los niveles séricos de creatinina antes de cada dosis de ÁCIDO ZOLEDRÓNICO y el tratamiento deberá interrumpirse si se aprecia deterioro renal, definido como se indica:

- Para pacientes con creatinina basal normal pasar a creatinina anormal.
- Para pacientes con creatinina basal anormal (>1,4 mg/dl) un aumento de 1 mg/dl.

Reanudar tratamiento cuando la creatinina se encuentre dentro del 10% del valor basal.



CRITERIOS DE USO DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO/DENOSUMAB

DENOSUMAB

INDICACIÓN

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con cáncer de mama con metástasis óseas que cumplan los siguientes criterios:

- Mayores de 18 años.
- Deben tener al menos una metástasis ósea.
- Función orgánica adecuada, calcio corregido por albúmina de 2,0-2,9 mmol/L.
- PS \leq 1.
- Pacientes que no hayan tomado previamente bifosfonatos para el tratamiento de las metástasis óseas.
- Pacientes que no presenten procesos dentales invasivos, cirugía dental u oral, osteonecrosis de la mandíbula u osteomielitis.
- Esperanza de vida > de 6 meses.
- Función renal alterada: ClCr >30 y <59 ml/min

Dosis: 120 mg SC cada 4 semanas

Monitorización de calcio sérico corregido por albúmina, fosfato y ClCr (en orina de 24 horas) previo a la administración. La dosis se administrará en hospital de día

Todos los pacientes deben recibir suplementos con calcio oral y vitamina D a no ser que presenten hipercalcemia.

La hipocalcemia preexistente debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con denosumab.

Se debe realizar una evaluación del beneficio/riesgo a nivel individual antes de prescribir denosumab en pacientes con cierto riesgo de desarrollar osteonecrosis del maxilar (ONM), y en pacientes que han desarrollado ONM durante el tratamiento. Valorar este riesgo en pacientes con: procedimientos dentales invasivos (p. ej., extracciones dentales, implantes dentales, cirugía oral), una higiene bucal deficiente u otra enfermedad dental preexistente, neoplasias avanzadas, infecciones o tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, corticosteroides, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en la cabeza y el cuello).

En pacientes con patologías dentales o mandibulares activas se debe considerar la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo apropiado antes de iniciar el tratamiento con denosumab

Valorar realizar una densitometría basal, al año y a los dos años en pacientes con alto riesgo de fracturas.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar denosumab.

No administrar ni en embarazo ni en lactancia

Fecha:

.

Dr. _____

.

Firma:



CRITERIOS DE USO DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO/DENOSUMAB

ACIDO ZOLEDRÓNICO

PREPARACIÓN

La cantidad a administrar debe diluirse en 100 ml de solución para perfusión de glucosa al 5% o cloruro sódico al 0,9%. No debe mezclarse con soluciones que contengan calcio, como la solución de Ringer. El tiempo transcurrido entre la dilución y la conservación en nevera (2-8°C) y el final de la administración no debe exceder de 24 h. La solución, si se ha refrigerado, deberá alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración.

EXTRAVASACIÓN: Irritante

ADMINISTRACIÓN EN ANCIANOS: Usar con precaución debido a los riesgos cardíacos o a las alteraciones de la función renal

ADMINISTRACIÓN EN NIÑOS: NO RECOMENDADA

CONTRAINDICACIONES/PRECAUCIONES

- El ácido zoledrónico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida o sospecha de hipersensibilidad a ácido zoledrónico o a cualquiera de sus componentes o a otros bifosfonatos.
- No administrar en pacientes con ONM
- Pacientes con hipocalcemia no corregida en el momento de la infusión o $ClCr < 30$ ml/min
- No debe administrarse junto con otros bifosfonatos
- Usar con precaución en combinación con agentes nefrotóxicos o con medicamentos que son excretados por vía renal
- Usar con precaución en pacientes con fallo cardíaco, especialmente ancianos
- Usar con precaución en pacientes reciben quimioterapia concomitante o agentes antiangiogénicos.
- Produce alteraciones de electrolitos no de manera inmediata (días a semanas), disminuye Ca, K, Mg y fosfato. Monitorizar
- Valorar realizar una densitometría basal, al año y a los dos años en pacientes con alto riesgo de fracturas.
- Es frecuente el dolor musculoesquelético que puede ser muy grave. Usualmente se produce tras 3-6 días después de la dosis, aunque puede ocurrir a los días o incluso meses después de empezar el tratamiento
- **Los pacientes con cáncer que vayan a comenzar un tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa deben:**
 - Considerar los siguientes factores de riesgo al valorar el riesgo individual de desarrollar ONM: dosis acumulada de bifosfonato, vía y potencia del bifosfonato. Cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, fumadores, antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procedimientos dentales invasivos y dentaduras postizas mal ajustadas.
 - Antes de iniciar el tratamiento, someterse a una revisión dental.
 - Mientras estén recibiendo tratamiento con bisfosfonatos por vía intravenosa, evitar intervenciones dentales invasivas, ya que si el paciente desarrolla una ONM durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar el cuadro clínico.
 - Si excepcionalmente algún paciente requiere intervenciones dentales, se recomienda



CRITERIOS DE USO DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO/DENOSUMAB

interrumpir el tratamiento durante tres meses como medida de precaución, teniendo en cuenta la situación clínica individual de cada paciente, y retomar un mes después de la última intervención., aunque no hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de ONM en pacientes que precisan procesos dentales. Los bifosfonatos se acumulan en el hueso y permanecen en él un tiempo prolongado, incluso años, después de dejarse de administrarse.

EMBARAZO/LACTANCIA

- Contraindicado en embarazo y lactancia. Deben utilizarse medidas anticonceptivas en ambos sexos durante el tratamiento, y durante los seis meses posteriores a la última dosis

INTERACCIONES

AGENTE	EFEECTO	MECANISMO	MANEJO
AMINOGLUCÓSIDOS, DIURÉTICOS DE ASA	↑ EFECTO HIPOCALCÉMICO HIPOMAGNESEMIA	EFEECTO ADITIVO	PRECAUCIÓN (MONITORIZAR NIVELES DE CALCIO Y MAGNESIO)
MEDICAMENTOS NEFROTÓXICOS QUE PUEDE AFECTAR A LA FUNCIÓN RENAL (ANTINEOPLÁSICOS, AINES, ASA, IECAS, ETC)	↑ RIESGO DE DISFUNCIÓN RENAL HIPOMAGNESEMIA	EFEECTO ADITIVO	PRECAUCIÓN: MONITORIZAR FUNCIÓN RENAL
ASPIRINA	↑ INCIDENCIA BRONCOESPASMO	NO CONOCIDO	EVITAR EL USO DE ASPIRINA EN PACIENTES SENSIBLES
ANTIANGIOGÉNICOS (EJ. SUNITINIB, BEVACIZUMAB)	↑ RIESGO DE ONM	EFEECTO ADITIVO	PRECAUCION
TALIDOMIDA	↑ RIESGO DE DISFUNCIÓN RENAL		PRECAUCIÓN: MONITORIZAR FUNCIÓN RENAL

EFECTOS ADVERSOS: Efectos adversos más frecuentes comunicados principalmente en ensayos con tumores sólidos y metástasis óseas.

SISTEMA	EFEECTO ADVERSO (%)	INICIO
Cardiovascular	Fibrilación auricular (rara) Hipotensión (<1%) [raramente grave]	Temprano (días/semanas) Inmediato, Temprano
Dermatológico	Rash (raro)	Inmediato (horas-días)
Gastrointestinal	Diarrea (24%) Náuseas y vómitos (46%) Pérdida de peso (16%)	Temprano Temprano Temprano
General	Edema (21%) Fatiga (39%)	Temprano Temprano
Hematológico	Mielosupresión (anemia)	Temprano
Hipersensibilidad	Hipersensibilidad (raro)	Inmediato
Lugar de inyección	Reacción en el lugar de inyección (raro)	Inmediato
Metabólico/endocrino	Alteraciones electrolitos (↓Ca, K, Mg, PO4)	Temprano



CRITERIOS DE USO DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO/DENOSUMAB

Musculoesquelético	Fractura (raro) Dolor musculoesquelético (si grave suspender tratamiento) ONM (valorar esperar o suspender)	Retrasado (semanas-meses) Inmediato y temprano Tardío (meses a años)
Sistema Nervioso	Alteraciones cognitivas Depresión Mareos Dolor de cabeza Parestesia	Temprano Temprano Temprano Temprano Temprano
Oftalmológico	Conjuntivitis (raro) Alteraciones oculares Uveitis (raro)	Temprano Temprano Temprano
Renal	Nefrotoxicidad	Temprano
Respiratorio	Broncoespasmo (en sensibles a la aspirina) Disnea, tos	Temprano Temprano

BIBLIOGRAFÍA:

- Fichas técnicas de Ácido zoledrónico y Denosumab (Xgeva®). Disponibles en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, et al Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol. 2010 Dec 10;28(35):5132-9.
- Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol. 2011 Mar 20;29(9):1125-32
- Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, et al. American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update on the role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2011;29(9):1221-27. Disponible en: <http://www.asco.org/quality-guidelines/asco-clinical-practice-guideline-update-role-bone-modifying-agents-metastatic>
- Lescaille G, Coudert AE, Baaroun V, Ostertag A, Charpentier E, et al. Clinical study evaluating the effect of bevacizumab on the severity of zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. Bone. 2014 Jan;58:103-7. doi: 10.1016/j.bone.2013.10.002.
- Legrand SB. Modern management of malignant hypercalcemia. Am J Hosp Palliat Care. 2011 Nov;28(7):515-7.
- 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. doi: 10.1097/CAD.000000000000020.
- Van den Wyngaert T, Delforge M, Doyen C, Duck L, Wouters K, Delabaye I, Wouters C, Wildiers H. Prospective observational study of treatment pattern, effectiveness and safety of zoledronic acid therapy beyond 24 months in patients with multiple myeloma or bone metastases from solid tumors. Support Care Cancer. 2013 ;21(12):3483-90. doi: 10.1007/s00520-013-1934-0.
- Nota Informativa de la AEMPS: Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bifosfonatos. Ref 2009/10. 25/09/200. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/NI_2009-10_bisfosfonatos.htm#anexo [acceso: 05/02/2014]