

Zolenova
Acido Zoledrónico 4mg/vial

ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

Medidas: 175 X 460 mm
Color: Negro
Material: Papel Celulosa 40-50 g/m².
Línea de corte

ZOLENOVA

ACIDO ZOLEDRÓNICO 4 mg

Inyectable Liofilizado Para Infusión Intravenosa

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Acido Zoledrónico liofilizado:
Cada frasco-ampolla contiene:
Acido Zoledrónico monohidrato (equivalente a 4 mg de ácido zoledrónico anhidro) 4,284 mg
Manidá 220,000 mg
Cloruro de sodio 24,000 mg

Cada frasco ampolla de disolvente contiene:

Agua para inyectables

5.0 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA: inhibidor de la resorción osteoclástica.
Clasificación ATC: M05BA 08.

INDICACIONES:

Regulador del metabolismo óseo. Tratamiento de metástasis óseas osteolíticas y mixtas de tumores sólidos y lesiones osteolíticas de mieloma múltiple, junto con una terapia antineoplásica convencional. Tratamiento de hipercalcemia de neoplasia maligna (HNM).

ACCION FARMACOLÓGICA:

General: Acido Zoledrónico pertenece al grupo de los bifosfonatos y su acción farmacológica principal es la inhibición de la resorción ósea. Aunque el mecanismo de la acción antiresorptiva no se conoce completamente, se cree que varios factores son los que contribuyen a esta acción. In vitro el ácido zoledrónico inhibe la actividad de los osteoclastos e induce la apoptosis de los mismos. El ácido zoledrónico también bloquea la resorción de los osteoclastos del hueso mineralizado y del cartilago a través de su unión al hueso, además inhibe el aumento de actividad de los osteoclastos y la liberación de calcio óseo inducido por varios factores estimulantes liberados por los tumores.

FARMACOCINÉTICA:

Distribución: infusiones únicas o múltiples de 5 ó 15 minutos, en dosis de 2, 4, 6 ó 16 mg de ácido zoledrónico fueron administrados a 64 pacientes con cáncer y metástasis óseas. Después de la infusión las concentraciones de ácido zoledrónico declinan en el plasma en un proceso trifásico, observando en los pacientes las siguientes vidas medias: T_{1/2} 0-24 horas y T_{1/2} 1-87 horas, por distribución y eliminación rápida, seguida por una fase de eliminación terminal con una vida media de T_{1/2} 146 horas mostrando bajas concentraciones en sangre después de 28 días de aplicación de la dosis. El área bajo la curva (AUC 0-24h) fue proporcional a una concentración plasmática de 2 a 16 mg ácido zoledrónico.

Acido zoledrónico no muestra afinidad por los componentes de la sangre y la unión a las proteínas plasmáticas es baja (aprox. 56%) e independiente de la concentración de Acido zoledrónico.

Metabolismo: el ácido zoledrónico no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450 in vitro y no sufre biotransformación in vivo. No se metaboliza, sino que se excreta inalterado por vía renal. En estudios realizados en animales, menos del 3 % de la dosis administrada por vía intravenosa se encontró en heces, mientras que el resto se recuperó en orina ó se depositó en el tejido óseo, eliminándose inalterado por vía renal.

Excreción: en un estudio en 64 pacientes con cáncer y metástasis óseas, el 39 ± 16 % de la dosis de ácido zoledrónico administrado se recuperó en orina después de las 24 horas, mientras que el resto corresponde a la droga que presumiblemente se une al tejido óseo, de éste se libera lentamente volviendo a la circulación sistémica con una vida media de 146 horas. El área bajo la curva (concentración plasmática versus tiempo) fue lineal relativo a la dosis y el porcentaje acumulado de la droga excretada en 0-24 horas fue independiente de la dosis. El clearance renal de 0-24 horas en estos pacientes fue de 3.7 ± 2.0 L/h y el clearance plasmático representando la eliminación renal más la del hígado, fue de 5.6 ± 2.5 L/h. El clearance del ácido zoledrónico es independiente de la dosis y no se ve afectado por el peso corporal, sexo, edad o raza. En un estudio en 64 pacientes con neoplasias, se observa que la depuración (clearance) renal de Acido zoledrónico es directamente proporcional a la depuración de creatinina y representa el 75 ± 33% de la depuración de esta última, cuya media es de 84 ± 29% ml/min (variación de 22 y 143 ml/min).

Población especial: no hay datos farmacocinéticos en pacientes con hipercalcemia.

Pediatría: Información escasa en niños con osteopenias severa sugiere que la farmacocinética del Acido Zoledrónico en niños entre 3 y 17 años es similar a la de los adultos a similar nivel de dosis en mg/kg. Edad, género, peso corporal y clearance de creatinina parecen no tener efecto en la exposición sistémica al Acido Zoledrónico. Sin embargo no se recomienda su uso en pacientes pediátricos.

Geriatría: la farmacocinética del ácido zoledrónico no fue afectada por la edad en pacientes con cáncer y metástasis óseas cuyo rango de edad está entre los 68 y 84 años.

Raza: la farmacocinética del ácido zoledrónico no es afectada por la raza en pacientes con cáncer o metástasis óseas.

Insuficiencia hepática: no hay datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: no hay datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal severa. En estudios con pacientes con cáncer y metástasis óseas se observa que la depuración (clearance) renal de Acido zoledrónico es directamente proporcional a la depuración de creatinina y representa el 75 ± 33% de la depuración de esta última, cuya media es de 84 ± 29% ml/min (variación de 22 y 143 ml/min).

FARMACODINAMIA:

El Acido Zoledrónico pertenece a una nueva clase de bifosfonatos muy potentes que actúan principalmente en el hueso. Es uno de los inhibidores de la resorción ósea más potentes conocida hasta la fecha.

La acción selectiva de los bifosfonatos en el hueso se basa en su afinidad por el hueso mineralizado, aunque el mecanismo molecular preciso que conduce a la inhibición de la actividad osteoclástica aún se desconoce. En los estudios a largo plazo con animales, se observó que inhibir la remodelación ósea sin perjudicar la formación, la mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso. Además posee varias propiedades antitumorales que podrían contribuir a la eficacia global que se observa durante el tratamiento de las osteopelias 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 antineoplásicos, actividad antituberculosa anti-invasiva.

POSOLÓGIA:

Zolenova sólo debe ser administrado por un profesional de la salud con experiencia en la administración intravenosa de bifosfonatos.

Tratamiento de metástasis óseas y tratamiento de lesiones osteolíticas junto con una terapia antineoplásica convencional:

Adultos y personas de edad avanzada: la dosis en el tratamiento de las metástasis óseas y de las lesiones osteolíticas es de 4 mg de ácido zoledrónico en solución reconstituida y posteriormente diluida (con 100 ml de una solución de cloruro de sodio al 0.9% o una solución de dextrosa al 5%), administrada en infusión intravenosa de 15 minutos cada 3-4 semanas. Adicionalmente, los pacientes deberán recibir en forma oral, 500 mg de un suplemento de calcio y 400 UI de vitamina D diarios. La decisión de tratar a los pacientes con metástasis óseas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto debe considerar que el inicio del efecto del tratamiento es de 2-3 meses.

Tratamiento de la HNM: En adultos y personas de edad avanzada la dosis recomendada en hipercalcemia inducida por tumores (concentración de calcio sérico corregida respecto a la albúmina 3 > 12 mg/dl o 3 mmol/L) es de 4 mg administrada en única dosis por vía intravenosa en no menos de 15 minutos. Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados antes de la administración.

Los pacientes que muestran una respuesta completa (normalización del calcio sérico : 2.7 mmol/L) y recaman o que son refractarios al tratamiento inicial, pueden volver a ser tratados con 8 mg de ácido zoledrónico, administrado en una infusión única intravenosa de 15 minutos. Sin embargo se esperará por lo menos una semana antes de la repetición del tratamiento por si se produce una respuesta completa a la dosis inicial.

Insuficiencia renal: En pacientes con función renal reducida e insuficiencia renal grave, se considerará el tratamiento con Acido Zoledrónico sólo después de evaluar los riesgos y beneficios del mismo. En ensayos clínicos se excluyeron a los pacientes con valores de creatinina sérica > 400 µmol/L o > 4.5 mg/dl. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con HNM si los valores de creatinina sérica son < 400 µmol/L o < 4.5 mg/dl.

Prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con neoplasias avanzadas que involucran el hueso: Cuando se instaura un tratamiento con Acido Zoledrónico en pacientes en pacientes con mieloma múltiple o lesiones óseas metastásicas de tumores sólidos, se deben determinar las concentraciones de creatinina sérica y la depuración (clearance) de creatinina.

Los pacientes con insuficiencia renal grave con una depuración de creatinina inferior a 30 ml/min no deberían recibir Acido Zoledrónico. Los pacientes con creatinina sérica ≥ 255µmol/L p3 3 mg/dl fueron excluidos de estudios clínicos realizados.

Para los pacientes con metástasis óseas con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina entre 30-60 ml/min previo a iniciar la terapia) se recomiendan las siguientes dosis:

Clearance de creatinina (ml/min)	Dosis recomendada de ácido zoledrónico
> 60	4.0 mg
50 - 60	3.5 mg
40 - 49	3.3 mg
30 - 39	3.0 mg

Durante el tratamiento la concentración de creatinina sérica debe evaluarse antes cada dosis de ácido zoledrónico, y el tratamiento debe ser ajustado para evitar el daño renal (Ver advertencias y precauciones).

Además se recomienda administrar un suplemento de 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D diaria, por vía oral.

Liofilizado:

Preparación de la solución: cada vial de ácido zoledrónico se reconstituye con 5.0 ml de agua estéril para inyección, en forma aséptica, agitar hasta disolución total.

Para preparar una solución final que contenga 5 mg de ácido zoledrónico, se reconstituye bajo condiciones asépticas dos frascos de 4 mg añadiendo a cada uno 5 ml de agua estéril para inyección como se ha descrito para el caso anterior.

Diluir en ambos casos la solución resultante con 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9 % y/o solución de glucosa al 5 % p/v.

No mezclar la solución reconstituida de ácido zoledrónico con soluciones que contengan calcio, como la solución Ringer.

La solución preparada con ácido zoledrónico deberá ser utilizada preferentemente de inmediato, en caso contrario la conservación antes de su utilización es responsabilidad del profesional y deberá conservarse en heladera entre 2 y 8 °C, dejar que la solución refrigerada alcance la temperatura ambiente antes de ser administrada. El tiempo transcurrido entre la reconstitución, dilución y la administración no debe exceder las 24 horas en total.

Los estudios realizados con frascos de vidrio y con diferentes tipos de bolsas (prefiltradas con cloruro de sodio al 0.9 % y/o solución de glucosa al 5 %) de infusión y guías de infusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno no revelaron incompatibilidad alguna con el ácido zoledrónico.

Dado que no se dispone de datos sobre la compatibilidad del ácido zoledrónico con otras sustancias administradas por vía intravenosa, no debe mezclarse con otros medicamentos / sustancias y debe administrarse siempre por una guía de infusión separada.

Debido al riesgo significativo de deterioro de la función renal, la dosis única de ácido zoledrónico no debe exceder los 4 mg y debe administrarse como una única infusión intravenosa, en no menos de 15 minutos.

NOTA: las soluciones para uso parental deben ser inspeccionadas visualmente antes de inyectar, desecharlas si se observan partículas en suspensión o cambios de coloración. Zolenova tiene un vencimiento de 24 meses y no debe ser utilizado luego de su fecha de vencimiento.

CONTRADICCIONES:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al ácido zoledrónico u otros bifosfonatos o a algunos de los excipientes de la formulación del ácido zoledrónico, hipercalcemia.

Insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina <35 ml/min, Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS:

Antes de la administración de Acido Zoledrónico, los pacientes deben ser hidratados de manera apropiada. Esto es especialmente importante en los pacientes de edad avanzada y en los que reciben tratamiento con diuréticos. Debe evitarse la sobrehidratación en pacientes con riesgo de falla cardíaca.

Hipocalcemia y metabolismo mineral

Antes de iniciar el tratamiento con Acido Zoledrónico, se debe tratar de manera efectiva la hipocalcemia preexistente con un complemento adecuado de calcio y Vitamina D. De la misma manera, es necesario tratar debidamente cualquier otro trastorno del metabolismo electrolítico, por ejemplo, aumento o disminución de la funcionalidad de la glándula paratiroidea, cirugía de tiroides, cirugía de paratiroides, síndrome de mala absorción, extirpación del intestino delgado.

Se recomienda firmemente el monitoreo clínico de los niveles de calcio y minerales (sodio y magnesio) en estos pacientes.

La enfermedad ósea de Paget se caracteriza por un elevado recambio óseo. Se recomienda que los pacientes que padezcan esta patología reciban la dosis diaria recomendada de calcio y vitamina D, sobre todo durante los primeros 10 días que siguen a la administración de Acido Zoledrónico. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas de hipocalcemia. Además, el médico deberá controlar diligentemente a los pacientes con riesgo de desarrollarlos.

Se deberá informar a los pacientes postmenopausadas con osteoporosis acerca de la importancia de la suplementación con calcio y vitamina D para mantener los niveles de calcio sérico.

Suplementos de calcio y vitamina D

Tratamiento y prevención de la osteoporosis
Es importante el aporte suplementario adecuado de calcio y de Vitamina D en hombres y mujeres con osteoporosis o en mujeres tratadas para prevenir la osteoporosis postmenopausica cuando el consumo de dichas sustancias con los alimentos sea insuficiente.

Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera

Se recomienda el aporte suplementario de calcio y vitamina D en los pacientes que reciben tratamiento para prevenir las fracturas clínicas tras una fractura de cadera.

Deterioro renal

Debido a los riesgos clínicamente significativos del deterioro en la función renal los cuales pueden progresar a insuficiencia renal, la dosis única del ácido zoledrónico no debe exceder de los 5mg y la duración de la infusión no menos de 15 minutos.

El uso de Acido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <35 ml/min) está contraindicado debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal en esta población.

Hay reportes de deterioro renal luego de la administración de Acido Zoledrónico especialmente en pacientes con compromiso renal preexistente o factores de riesgo adicionales (por ejemplo: edad avanzada, pacientes oncológicos que reciben quimioterapia, medicaciones nefrotóxicas concomitantes, medicación diurética concomitante, o deshidratación posterior a la administración de Acido Zoledrónico). El daño renal se ha observado en los pacientes después de una sola administración.

En pacientes con deterioro renal subyacente o con cualquiera de los factores de riesgo descritos más arriba, raramente ha ocurrido insuficiencia renal que requiera diálisis o con desenlace fatal.

Se deberán tener en cuenta las siguientes precauciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas a nivel renal:

• Se deberá evaluar el clearance de creatinina antes de cada dosis. Los pacientes que reciben ácido zoledrónico deben ser sometidos a estudios de los parámetros de la función renal antes del tratamiento y periódicamente después del tratamiento para monitorear la función renal.

• El riesgo potencial de la insuficiencia renal y las consecuencias de la dosis con ácido zoledrónico debe ser evaluado cuidadosamente frente los potenciales beneficios del tratamiento.

• Zolenova debe ser utilizado con precaución cuando es usado concomitantemente con otros productos medicinales que tengan impacto en la función renal.

• Los pacientes, especialmente los de edad avanzada y aquellos que reciben medicación diurética, deben ser hidratados apropiadamente antes de la administración de Acido Zoledrónico

• La dosis única de Acido Zoledrónico no debe exceder los 5 mg y la duración de la infusión no debe ser menor a los 15 minutos.

Osteonecrosis de la mandíbula

Estudios clínicos recientes han demostrado la presencia de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con cáncer que reciben regímenes de tratamientos que incluyen bifosfonatos; algunos de estos pacientes estaban medicados con quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos reportados se habían asociado con procedimientos invasivos como extracciones dentales, algunos de ellos habían presentado signos locales de infección que incluía osteomielitis. Un examen dental llevado a cabo por un odontólogo es recomendado antes de la instauración del tratamiento con ácido zoledrónico en pacientes con factores de riesgo concomitante como: dolor, quimioterapia, uso de corticosteroides y en paciente con poca higiene oral.

Mientras el paciente está en tratamiento activo con ácido zoledrónico deberá evitarse cualquier procedimiento oral invasivo para los pacientes que desarrollan osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bifosfonatos, las cirugías dentales pueden exacerbar esta condición. Para pacientes que requieren procedimientos dentales, no existe información disponible que sugiera que la discontinuidad del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula.

Algunos casos ocurrieron en pacientes con osteoporosis postmenopausicas tratadas ya sea con bifosfonatos orales o intravenosos.

Si los pacientes desarrollan una osteonecrosis de la mandíbula mientras reciben un tratamiento con algún bifosfonato, la cirugía dental puede exacerbarla. No existen datos disponibles que sugieren si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que requieren una cirugía dental. El plan de tratamiento de cada paciente deberá basarse en el criterio clínico del médico tratante, tras una evaluación individual de los riesgos y beneficios.

Fracturas atípicas del fémur

Se han reportado fracturas atípicas subtrocanterea y diafisarias en asociación con la terapia con bifosfonatos, principalmente en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo para osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por encima del ensanchamiento suprapúbico. Estas fracturas se producen después de un tratamiento mínimo o inexistente, y algunos pacientes experimentan dolor en el muslo o la ingle semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Las fracturas son a menudo bilaterales, por lo tanto debería examinarse el fémur contralateral en pacientes tratados con bifosfonatos que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. También se han reportado mala cicatrización de esas fracturas. La interrupción del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con osteoporosis de fractura atípica de fémur debe ser considerada hasta realizarse una evaluación del paciente basada en una evaluación riesgo-beneficio individual. La causalidad no ha sido establecida, ya que estas fracturas también se producen en pacientes con osteoporosis que no han sido tratados con bifosfonatos.

PRM-ZOL-03

Durante el tratamiento con bifosfonatos, los pacientes deben ser instruidos de reportar cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle, y todo paciente que presente síntomas debe ser evaluado por la posible fractura del fémur.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Embarazo: Acido Zoledrónico no debe ser utilizado en el embarazo debido a que puede causar daño en el feto si se lo administra a mujeres embarazadas. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con esta medicación se le deberá informar del daño potencial al feto. Se deberá recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Zolenova.

Lactancia: Como no se sabe si el ácido zoledrónico es excretado por la leche materna, no debe ser administrado a mujeres que amamantan. Cabe señalar, sin embargo, que los bifosfonatos no sólo se absorben poco a partir del tracto gastrointestinal sino que además, cuando se excretan en la leche, lo hacen formando un complejo bifosfonato – calcio, que no se absorbe.

Pacientes con asma: Se han reportado casos de pacientes con broncoconstricción en pacientes sensibles a la aspirina que recibían concomitantemente bifosfonatos.

Utilizar Acido Zoledrónico con cuidado en pacientes sensibles a la aspirina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas: Algunas de las reacciones adversas, por ejemplo mareos y somnolencia, pueden alterar la habilidad de conducir y utilizar máquinas. Por ello, se debe tener cuidado al conducir y utilizar máquinas o realizar tareas que requieran plena atención, si está siendo tratado con Acido Zoledrónico.

Dolor muscular esquelético: Se han reportado casos de dolores graves y en ocasiones incapacitantes de huesos, articulaciones y/o músculos en pacientes tratados con bifosfonatos. Sin embargo dichos informes han sido infrecuentes.

El tiempo para el inicio de los síntomas ha sido desde un día hasta varios meses después de comenzar la terapia con ácido zoledrónico. En la mayoría de los pacientes los síntomas se alivian al interrumpir el tratamiento. En algunos casos hubo recurrencia de los síntomas cuando el paciente se expuso nuevamente al mismo fármaco u otro bifosfonato.

Alteraciones de Tests de Laboratorio:

Las alteraciones de laboratorio están ordenadas por frecuencia, las más asiduas primero, de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuentes (> 110), frecuentes (1100 < 110), infrecuentes (11000 < 1100), raras (110,000 < 11,000), muy raras (110,000), incluidos los casos aislados.

Muy frecuentes: Hipofosfatemia.

Frecuentes: aumento de la creatinina y la urea en sangre, hipocalcemia.

Infrecuentes: hipomagnesemia.

Carcinogénesis: se realizaron estudios en ratones y ratas, con dosis orales de 0,1, 0,5 ó 2,0 mg/Kg/día, se observó un aumento en la incidencia de adenomas glándulas de Harderian en hembras y machos en todos los grupos tratados con dosis > a 0,002 veces la dosis intravenosa humana de 4 mg y en comparación con la superficie corporal relativa. En ratas se han administró dosis de 0,1, 0,5, ó 2,0 mg/Kg/día no se observó aumento de la incidencia de tumores, con dosis s a 0,2 veces la dosis intravenosa humana de 4 mg en comparación con la superficie corporal relativa.

Mutagénesis: el ácido zoledrónico no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad realizados.

Teratogénesis: el ácido zoledrónico fue teratogénico en ratas en dosis subcutáneas 3 < 0,2 mg/Kg. No se observó teratogenicidad ni genotoxicidad en los conejos, pero si toxicidad materna.

INTERACCIONES:

No se han realizado estudios específicos de la interacción farmacológica in vivo con el Acido zoledrónico. Estudios clínicos in Vitro e in vivo demostraron baja afinidad del Acido zoledrónico para los componentes de la sangre humana. In Vitro, la unión a las proteínas plasmáticas del Acido Zoledrónico varió del 28% en 200 µg/ml al 53% en 50 mg/ml.

Los estudios in vivo demostraron que el Acido zoledrónico no es metabolizado, y se excreta en la orina como fármaco intacto. El Acido zoledrónico no es metabolizado por el organismo y no afecta las enzimas del Citocromo P450 in Vitro.

Fármacos que pueden afectar la función renal: El Acido zoledrónico se elimina por vía renal. Es necesario tener cautela cuando Acido zoledrónico se administra en asociación con productos medicinales que puedan afectar de manera significativa la función renal, por ejemplo, aminoglucósidos o diuréticos que pueden producir deshidratación.

Fármacos eliminados principalmente por vía renal: En pacientes con deterioro renal, la exposición sistémica con productos medicinales concomitantes que son eliminados principalmente por vía renal puede aumentar.

Aminoglucósidos: Se recomienda cautela cuando se administran bifosfonatos, incluido el Acido zoledrónico con aminoglucósidos, debido a que estos fármacos pueden tener un efecto activo para reducir el nivel sérico de calcio durante periodos prolongados. No se informó este efecto en los estudios clínicos realizados con Acido zoledrónico.

Diuréticos de asa: Se deberá proceder con cautela al usar Acido Zoledrónico combinado con diuréticos de asa, debido a un aumento del riesgo de hipocalcemia.

Fármacos nefrotóxicos: Se indica tener prudencia al usar Acido Zoledrónico con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, como por ejemplo los antiinflamatorios no esteroides.

REACCIONES ADVERSAS:

Después de la administración intravenosa del ácido zoledrónico, dentro de los tres días siguientes, se ha reportado una reacción de fase aguda, con síntomas que incluyen dolor en los huesos, letargo, fatiga, artralgia, mialgia, rigidez y artritis con la subsecuente hinchazón de las articulaciones. Estos síntomas habitualmente se resuelven en pocos días.

Las reacciones adversas más importantes identificadas por el uso de Acido Zoledrónico son: deterioro de la función renal, osteonecrosis de la mandíbula, reacción de fase aguda, hipocalcemia, eventos adversos oculares, hinchazón artial, anafilaxis.

En la siguiente tabla, se indican las reacciones adversas clasificadas por sistema órgano de acuerdo a su frecuencia: muy comunes (> 110), comunes (21100 < 110), poco comunes (211,000 < 1100), raras (2 110,000 < 11,000), muy raras (<110,000), no conocidas (no pueden ser estimadas en base a los datos disponibles).

Sistema líntico y sanguíneo	
Comunes	Anemia
Poco comunes	Trombocitopenia, leucopenia.
Raras	Panцитopenia.
Sistema inmune	
Poco comunes	Reacción de hipersensibilidad.
Raras	Edema angioneurótico.
Desórdenes Psiquiátricos	
Poco comunes	Ansiedad, trastornos del sueño.
Raras	Confusión.
Sistema nervioso	
Comunes	Dolor de cabeza.
Poco comunes	Mareos, parestesia, alteración del sabor, hiperestesia, tremor, somnolencia.
Muy raras	Convulsiones, entumecimiento, tetania (secundaria a la hipocalcemia).
Ojos	
Comunes	Conjuntivitis.
Poco comunes	Visión borrosa, escleritis, inflamación orbital.
Muy raras	Uveitis, episcleritis.
Desórdenes cardíacos	
Poco comunes	Hipertensión, hipotensión, fibrilación atrial, hipotensión seguida de síncope o colapso circulatorio.
Raras	Bradicardia.
Muy raras	Arritmia cardíaca (secundaria a hipocalcemia).
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco comunes	Disnea, tos, broncoconstricción.
Raras	Enfermedad intersticial pulmonar.
Desórdenes gastrointestinales	
Comunes	Náuseas, vómitos, anorexia.
Poco comunes	Diarrea, constipación, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, boca seca.
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	
Poco comunes	Purpura, rash (incluyendo eritematoso y rash macular), incremento en la sudoración.
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Comunes	Dolor de huesos, mialgia, artralgia, dolor generalizado.
Poco comunes	Calambres musculares, osteonecrosis de la mandíbula.
Desórdenes renales y urinarios	
Comunes	Insuficiencia renal.
Poco comunes	Falla renal aguda, hematuria, proteinuria.
Desórdenes generales y en el sitio de administración	
Comunes	Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, rigides, malestar y enrojecimiento).
Poco comunes	Astenia, edema periférico, reacción en el sitio de inyección (incluyendo dolor, irritación, sudoración, endurecimiento), dolor de pecho, aumento de peso, reacción/shock anafiláctico, urticaria.
Raras	Artritis e hinchazón de las articulaciones como síntomas de reacción de fase aguda.
Investigaciones	
Muy comunes	Hipofosfatemia
Comunes	Aumento de urea y creatinina en sangre, hipocalcemia.
Poco comunes	Hipomagnesemia, Hipocalcemia.
Raras	Hipercalcemia, hipernatremia.

SOBREDOSIFICACIÓN:

La experiencia clínica de sobredosis aguda con ácido zoledrónico es limitada.

Si el paciente ha recibido una dosis superior a la recomendada (máximo 5 mg), debe ser cuidadosamente monitoreado a fin de detectar posible insuficiencia renal (incluyendo falla renal aguda), anomalías de los electrolitos de la sangre (incluyendo calcio, sodio y magnesio). Si la sobredosis causa una hipocalcemia, puede corregirse con administración intravenosa de gluconato de calcio.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (11) 4862-6666 / 2247, Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel.: (11) 4941-6191 / 6012,

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (11) 4801-2555,