CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ÁCIDO ZOLEDRÓNICO-5
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable por perfusión IV
Fortaleza:	5 mg
Presentación:	Estuche por 25 bulbos de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, país:	EMPRESA LABORATORIOS AICA, LA HABANA , CUBA
Fabricante, país:	EMPRESA LABORATORIOS AICA. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB), "LABORATORIOS LIORAD", LA HABANA, CUBA.
Número de Registro Sanitario:	M-16-242-M06
Fecha de Inscripción:	15 de diciembre de 2016
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Ácido zoledrónico (eq. a 5,3307 mg de ácido zoledrónico monohidratado)	5,0 mg
Manitol	
Tri-sodio citrato dihidratado	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la osteoporosis

En mujeres postmenopáusicas y en hombres adultos con riesgo elevado de fractura, incluidos aquellos pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente.

Tratamiento de la osteoporosis asociada al tratamiento sistémico de larga duración con glucocorticoides

En mujeres postmenopáusicas y en hombres adultos con riesgo elevado de fractura.

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier bisfosfonato o a alguno de los excipientes.

Pacientes con Hipocalcemia.

Insuficiencia renal grave con un aclaramiento de creatinina < 35 mL/min.

Embarazo y lactancia.

Menores de 18 años.

Precauciones:

Función renal

El uso de Ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 35 mL/min) está contraindicado debido al incremento del riesgo de insuficiencia renal en esta población.

Después de la administración de Ácido zoledrónico (ver sección Reacciones adversas) se ha observado insuficiencia renal, especialmente en pacientes con disfunción renal preexistente u otros riesgos, incluyendo edad avanzada, el uso simultáneo de medicamentos nefrotóxicos, terapia diurética concomitante (ver sección Interacciones), o deshidratación producida después de la administración de Ácido zoledrónico . Se ha observado insuficiencia renal en pacientes tras una única dosis. Raramente se ha producido insuficiencia renal que requiera diálisis o con un desenlace mortal en pacientes con insuficiencia renal subyacente o con alguno de los factores de riesgo descritos arriba.

Para minimizar el riesgo de reacciones adversas renales, deben considerarse las siguientes precauciones:

- El aclaramiento de creatinina debe determinarse sobre el peso corporal actual utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault antes de cada dosis de Ácido zoledrónico.
- El incremento transitorio de la creatinina sérica puede ser mayor en pacientes con disfunción renal subyacente.
- Debe considerarse la monitorización de la creatinina sérica en pacientes de riesgo.
- Ácido zoledrónico debe utilizarse con precaución cuando se utilice concomitantemente con otros medicamentos que puedan afectar a la función renal (ver sección Interacciones).
- Debe hidratarse adecuadamente a los pacientes antes de la administración de Ácido zoledrónico, especialmente a los pacientes de edad avanzada y aquellos pacientes que reciben tratamiento con diuréticos.
- Una dosis única de Ácido zoledrónico no debe exceder los 5 mg y la duración de la perfusión debe de ser como mínimo de 15 minutos (ver sección Posología)

Hipocalcemia

Antes de iniciar el tratamiento con Ácido zoledrónico debe tratarse la hipocalcemia pre-existente mediante el aporte adecuado de calcio y vitamina D (ver sección Contraindicaciones). También deben tratarse eficazmente otras alteraciones del metabolismo mineral (p.ej. disminución en la reserva paratiroidea, malabsorción intestinal de calcio). Los médicos deben considerar la monitorización clínica de estos pacientes.

Una característica de la enfermedad ósea de Paget es la elevada tasa de recambio óseo. Debido al inicio rápido del efecto del ácido zoledrónico sobre el recambio óseo, puede aparecer una hipocalcemia transitoria, algunas veces sintomática, y que normalmente alcanza su máximo en los primeros 10 días después de la perfusión de A Ácido zoledrónico (ver sección Reacciones adversas).

Se recomienda un adecuado aporte de calcio y vitamina D asociado con la administración de Ácido zoledrónico.

Además, en pacientes con enfermedad de Paget, se recomienda asegurar un adecuado suplemento de calcio correspondiente al menos a 500 mg de calcio elemental dos veces al día, durante al menos 10 días después de la administración de Ácido zoledrónico (ver sección Posología). Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la hipocalcemia y deben recibir una monitorización clínica adecuada durante el periodo de riesgo. En pacientes con enfermedad de Paget se recomienda la determinación del calcio sérico antes de la perfusión de Ácido zoledrónico.

En pacientes tratados con bisfosfonatos, incluyendo Ácido zoledrónico , se han notificado de forma poco frecuente casos graves y ocasionalmente incapacitantes de dolor óseo, articular y/o muscular (ver sección Reacciones adversas).

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

Se ha observado osteonecrosis de la mandíbula especialmente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que incluyen bisfosfonatos, incluyendo ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos descritos se han asociado con procedimientos dentales, tales como una extracción dental. Muchos mostraron signos de infección local incluyendo osteomielitis. En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitantes (p.ej. cáncer, quimioterapia, corticosteroides, una higiene oral pobre) debe considerarse un examen dental con una adecuada odontología preventiva antes del tratamiento con bisfosfonatos. Durante el tratamiento estos pacientes deben evitar, si es posible, procedimientos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos. Para pacientes que requieran procedimientos dentales, no se dispone de datos que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula. La valoración clínica del médico debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio/riesgo.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la crestasupracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

La incidencia de síntomas post-administración que aparecen durante los tres primeros días después de la administración de Ácido zoledrónico se puede reducir mediante la administración de paracetamol o ibuprofeno seguidamente después de la administración de Ácido zoledrónico.

Ácido zoledrónico contiene el mismo principio activo que Zometa (ácido zoledrónico), utilizado para indicaciones oncológicas, y un paciente que esté siendo tratado con Zometa no debe ser tratado con Ácido zoledrónico.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Para un único uso. Después de abrir el frasco, el producto debe utilizarse inmediatamente para evitar la contaminación microbiana.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. Sólo debe utilizarse la solución transparente, libre de partículas e incolora.

Durante la preparación de la perfusión deben seguirse técnicas asépticas.

Efectos indeseables:

Listado de reacciones adversas
Las reacciones adversas de la Tabla 1 se listan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1

Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Influenza, nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida**	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos raros de broncoconstricción, urticaria y angioedema, y casos muy raros de shock/reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes Poco frecuentes	Hipocalcemia* Anorexia, disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Poco frecuentes	Cefalea, mareos Letargia, parestesia, somnolencia, temblores, síncope, disgeusia
Trastornos oculares	Frecuentes Poco frecuentes Raras No conocida**	Hiperemia ocular Conjuntivitis, dolor ocular Uveítis, episcleritis, iritis Escleritis y inflamación de la órbita
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardiacos	Frecuentes Poco frecuentes	Fibrilación auricular Palpitaciones
Trastornos vasculares	Poco frecuentes No conocida**	Hipertensión, rubor Hipotensión (alguno de los pacientes tenían factores de riesgo subyacentes)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos, disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Poco frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea Dispepsia, dolor abdominal superior,

		dolor abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de boca, esofagitis, dolor dental, gastritis#
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea, hiperhidrosis, prurito, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes Poco frecuentes Raras No conocida**	Mialgia, artralgia, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en las extremidades Dolor de cuello, rigidez musculoesquelética, inflamación de las articulaciones, espasmos musculares, dolor en el hombro, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, rigidez articular, artritis, debilidad muscular Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur † (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos) Osteonecrosis de mandíbula (ver sección Advertencias y precauciones y Efectos de clase en sección Reacciones adversas)
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes No conocida**	Aumento de creatinina en sangre, polaquiuria, proteinuria Alteraciones de la función renal. Raramente se han notificado casos de insuficiencia renal que precisen diálisis y casos con desenlace mortal en pacientes con disfunción renal preexistente u otros factores de riesgo como edad avanzada, el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, terapia diurética concomitante, o deshidratación durante el periodo post-perfusión (ver sección Advertencias y precauciones y Efectos de clase en sección Reacciones adversas)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes No conocida**	Fiebre Síntomas similares a la gripe, resfriado, fatiga, astenia, dolor, malestar, reacción en el lugar de la perfusión Edema periférico, sed, reacción de fase aguda, dolor torácico no cardiaco Deshidratación secundaria debida a los síntomas post-administración tales como fiebre, vómitos y diarrea
Exploraciones complementarias	Frecuentes Poco frecuentes	Proteína C reactiva aumentada Disminución de calcio en sangre

Observado en pacientes que reciben tratamiento concominante con glucocorticoides

* Frecuente sólo en la enfermedad de Paget.

** Basado en notificaciones post-comercialización. La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.
† Identificadas durante la experiencia post-comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos de clase:

Insuficiencia renal

En ensayos clínicos en osteoporosis, el cambio en el aclaramiento de creatinina (determinado anualmente antes de la administración) y la incidencia de insuficiencia renal y alteración renal fue comparable para los grupos tratados con Ácido zoledrónico y con placebo a lo largo de los tres años. Se observó un aumento transitorio de la creatinina sérica dentro de los 10 días en un 1,8% de los pacientes tratados con Ácido zoledrónico frente a un 0,8% de los pacientes tratados con placebo.

Hipocalcemia

En ensayos clínicos en osteoporosis, aproximadamente un 0,2% de los pacientes tuvieron un descenso notable de los niveles séricos de calcio (menos de 1,87 mmol/l) después de la administración de Ácido zoledrónico. No se observaron casos sintomáticos de hipocalcemia.

En los ensayos con enfermedad de Paget, se observó hipocalcemia sintomática en aproximadamente un 1% de los pacientes, en todos los cuales se resolvió.

Basado en evaluaciones de laboratorio, en un 2,3% de los pacientes tratados con Ácido zoledrónico en un amplio ensayo clínico aparecieron de forma transitoria y asintomática niveles de calcio por debajo del intervalo normal de referencia (menos de 2,10 mmol/l), comparado con el 21% de los pacientes tratados con Ácido zoledrónico en los ensayos realizados en pacientes con enfermedad de Paget.

Todos los pacientes recibieron un adecuado suplemento con vitamina D y calcio en el ensayo de osteoporosis postmenopáusica, en el ensayo de la prevención de fracturas clínicas después de una fractura de cadera y en los ensayos en enfermedad de Paget (ver también sección Posología y forma de administración). En el ensayo de la prevención de fracturas clínicas después de una fractura de cadera reciente, no se determinaron de forma rutinaria los niveles de vitamina D, pero previamente a la administración de Ácido zoledrónico, la mayoría de pacientes recibieron una dosis de carga de vitamina D (ver sección Posología y forma de administración).

Reacciones locales

En un ensayo clínico con un número elevado de pacientes, se notificaron reacciones locales en el lugar de perfusión (0,7%) después de la administración de ácido zoledrónico, tales como enrojecimiento, hinchazón y/o dolor.

Osteonecrosis de la mandíbula

De forma poco frecuente, se han descrito casos de osteonecrosis (principalmente en la mandíbula), predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, incluyendo ácido zoledrónico.

Muchos de estos pacientes presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis, y la mayoría de estos informes se refieren a pacientes con cáncer después de extracciones dentales u otras cirugías dentales. La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo bien documentados, incluyendo cáncer diagnosticado, tratamientos concomitantes (p.ej. quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y situaciones de comorbilidad (p.ej. anemia, coagulopatías, infección, afección oral preexistente). Aunque no se ha determinado la causalidad, es prudente evitar la cirugía dental ya que la recuperación puede ser larga (ver sección Advertencias y precauciones). En un ensayo clínico con un número elevado de pacientes

en 7.736 pacientes, se notificaron casos de osteonecrosis de la mandíbula en un paciente tratado con Ácido zoledrónico y un paciente tratado con placebo. Ambos casos se resolvieron.

Posología y modo de administración:

Posología

Osteoporosis

La dosis recomendada para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, la osteoporosis en hombres y el tratamiento de la osteoporosis asociada con el tratamiento sistémico de larga duración con glucocorticoides es una perfusión intravenosa única de 5 mg de Ácido zoledrónico administrada una vez al año.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de Ácido zoledrónico para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

En pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente, se recomienda administrar la perfusión de Ácido zoledrónico dos o más semanas después de la reparación quirúrgica (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Enfermedad de Paget

Para el tratamiento de la enfermedad de Paget, Ácido zoledrónico sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. La dosis recomendada es una perfusión intravenosa única de 5 mg de Ácido zoledrónico.

Repetición del tratamiento de la enfermedad de Paget: Tras el inicio del tratamiento de la enfermedad de Paget con Ácido zoledrónico se observa un periodo de remisión prolongado en pacientes respondedores. La repetición del tratamiento consiste en una perfusión intravenosa adicional de 5 mg de Ácido zoledrónico después de un intervalo de un año o superior desde el tratamiento inicial en pacientes que hayan sufrido alguna recidiva. Se dispone de datos limitados de la repetición del tratamiento en la enfermedad de Paget (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Debe hidratarse adecuadamente a los pacientes antes de la administración de Ácido zoledrónico. Esto es especialmente importante para los pacientes de edad avanzada y para los que reciben tratamiento con diuréticos.

Se recomienda un adecuado aporte de calcio y vitamina D asociado con la administración de Ácido zoledrónico.

Además, en pacientes con enfermedad de Paget, se recomienda asegurar un adecuado suplemento de calcio correspondiente al menos a 500 mg de calcio elemental dos veces al día durante al menos 10 días después de la administración de Ácido zoledrónico (ver sección Advertencias y precauciones).

En pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente, se recomienda administrar una dosis de carga de 50.000 a 125.000 UI de vitamina D oral o por vía intramuscular antes de la primera perfusión de Ácido zoledrónico.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Ácido zoledrónico está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 35 mL/min (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones).

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 35 mL/min.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ningún ajuste de dosis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis puesto que la biodisponibilidad, distribución y eliminación fueron similares en pacientes ancianos y en individuos más jóvenes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ácido zoledrónico en niños y adolescentes menores de 18 años.

No se dispone de datos.

Modo de uso

Para la reconstitución y dilución de ácido zoledrónico, se reconstituye en una cantidad de 5 mL de agua para inyección, esta solución reconstituida deberá diluirse en 100 mL de solución estéril de cloruro sódico al 0,9% p/V o en solución de glucosa al 5% p/V.

Vía intravenosa.

Ácido zoledrónico (5 mg en 100 mL de solución para perfusión lista para uso) se administra mediante un sistema de perfusión con toma de aire y a una velocidad de perfusión constante. El tiempo de perfusión no debe ser inferior a 15 minutos. Para más información sobre la perfusión de Ácido zoledrónico, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos. El ácido zoledrónico no se metaboliza sistémicamente y no afecta las enzimas humanas del citocromo P450 in vitro (ver sección Propiedades farmacocinéticas). El ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas (aproximadamente un 43-55% unido) y por lo tanto son improbables las interacciones debidas al desplazamiento de medicamentos altamente unidos a proteínas.
El ácido zoledrónico se elimina mediante excreción renal. Se indica precaución cuando se administra Ácido zoledrónico conjuntamente con medicamentos que pueden afectar significativamente a la función renal (p.ej. aminoglucósidos o diuréticos que pueden causar deshidratación) (ver sección Advertencias y precauciones).
En pacientes con alteraciones de la función renal, la exposición sistémica a medicamentos concomitantes que se excretan primariamente por vía renal, puede verse incrementada.

Incompatibilidades

No se debe dejar que este medicamento entre en contacto con soluciones que contengan calcio. No se debe mezclar ni administrar Aclasta conjuntamente por vía intravenosa con cualquier otro medicamento

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

Ácido zoledrónico está contraindicado durante el embarazo (ver sección *Contraindicaciones*). No existen datos suficientes sobre la utilización de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con ácido

zoledrónico han mostrado efectos de toxicidad en la reproducción incluyendo malformaciones (ver sección *Intoxicación, síntomas, tratamiento de urgencia y antídotos.*). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Lactancia
Ácido zoledrónico está contraindicado durante la lactancia (ver sección *Contraindicaciones*). Se desconoce si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna.

Mujeres en edad fértil
No se recomienda el uso de Ácido zoledrónico en mujeres en edad fértil.

Fertilidad
Se estudió el ácido zoledrónico en ratas para evaluar las posibles reacciones adversas sobre la fertilidad de la generación parenteral y la generación F1. El resultado fueron reacciones farmacológicas exageradas que se consideran relacionas con la inhibición de compuestos de la movilización del calcio óseo, como resultado de la hipocalcemia puerperal, efecto de clase de los bisfosfonatos, distocia y terminación anticipada del estudio. Por lo tanto, estos resultados no permitieron concluir que Ácido zoledrónico tenga un efecto definitivo sobre la fertilidad en humanos.

Efectos sobre la conducción de vehículos/ maquinarias:

No se han realizado estudios en estos casos, por lo tanto se debe tener cuidado cuando lleven a cabo estas actividades.

Sobredosis:

Muchos pacientes con osteoporosis no presentan ningún síntoma, pero tienen riesgo de sufrir fracturas de los huesos, debilitados por la osteoporosis.

La mayoría de los efectos adversos, como fiebre y resfriado, dolor en los músculos o articulaciones y dolor de cabeza, aparecen en los tres primeros días después de la administración de Ácido zoledrónico. Los síntomas son normalmente de leves a moderados y desaparecen a los tres días.

En pacientes a los que se les administra Ácido zoledrónico para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica se ha observado ritmo cardiaco irregular (fibrilación auricular). Aun no está claro que Ácido zoledrónico cause el ritmo cardiaco irregular, pero si sufre estos síntomas tras haberle administrado Ácido zoledrónico debe de informar de ello a su médico.

Dolor en la boca, dientes y mandíbula, hinchazón o úlceras en la boca, adormecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula o pérdida de un diente. Éstos pueden ser signos de un daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis).

En pacientes con enfermedad de Paget, se han comunicado síntomas debidos a niveles de calcio bajos en sangre, como espasmos musculares o adormecimiento, o una sensación de hormigueo especialmente en la zona alrededor de la boca.

Sobredosis.

La experiencia clínica con sobredosis aguda es limitada. Los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser vigilados cuidadosamente. Si se produce una sobredosis que suponga una hipocalcemia clínicamente significativa, puede revertirse con un suplemento oral de calcio y/o una perfusión intravenosa de gluconato cálcico.

Propiedades Farmacodinámicas:

Muchos pacientes con osteoporosis no presentan ningún síntoma pero tienen riesgo de sufrir fracturas de los huesos, debilitados por la osteoporosis.
La mayoría de los efectos adversos, como fiebre y resfriado, dolor en los músculos o articulaciones y dolor de cabeza, aparecen en los tres primeros días después de la administración. Los síntomas son normalmente de leves a moderados y desaparecen a los tres días.
En pacientes a los que se les administra para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica se ha observado ritmo cardiaco irregular (fibrilación auricular). Aún no está claro que cause el ritmo cardiaco irregular pero si sufre estos síntomas tras haberle administrado debe de informar de ello a su médico.
Dolor en la boca, dientes y mandíbula, hinchazón o úlceras en la boca, adormecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula o pérdida de un diente. Éstos pueden ser signos de un daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis).
En pacientes con enfermedad de Paget, se han comunicado síntomas debidos a niveles de calcio bajos en sangre, como espasmos musculares o adormecimiento, o una sensación de hormigueo especialmente en la zona alrededor de la boca.

Sobredosis.

La experiencia clínica con sobredosis aguda es limitada. Los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser vigilados cuidadosamente. Si se produce una sobredosis que suponga una hipocalcemia clínicamente significativa, puede revertirse con un suplemento oral de calcio y/o una perfusión intravenosa de gluconato cálcico.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Distribución

Después de iniciar la perfusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del principio activo aumentaron rápidamente, alcanzando el pico al final del periodo de perfusión, seguido de un rápido descenso hasta < 10% del pico después de 4 horas y < 1% del pico después de 24 horas, con un período subsiguiente prolongado de concentraciones muy bajas que no superan el 0,1% del pico.

Eliminación

El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina por un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con semividas de t1/2α 0,24 y t1/2β 1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una semivida de eliminación terminal de t1/2γ 146 horas. Después de dosis múltiples cada 28 días no hubo acumulación del principio activo en plasma. Las fases de disposición tempranas (α y β, con valores t½ anteriores) representan presumiblemente una captación rápida por el hueso y la excreción renal.

El ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el 39 ± 16% de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que la restante se une principalmente al tejido óseo. Esta captación por el hueso es común en todos los bisfosfonatos y presumiblemente es consecuencia de la analogía estructural al pirofosfato. Como con los otros bisfosfonatos, el tiempo de retención del ácido zoledrónico en los huesos es muy largo. Del tejido óseo se libera muy lentamente, volviendo a la circulación sistémica, y se elimina por vía renal. El aclaramiento corporal total es 5,04 ± 2,5 l/h, independiente de la dosis, y no está afectado por el sexo, edad, raza ni peso corporal. Se observó que la variabilidad inter- e intra-

individual del aclaramiento plasmático del ácido zoledrónico fue del 36% y 34%, respectivamente. Incrementando el tiempo de perfusión de 5 a 15 minutos, se produjo un descenso del 30% en la concentración de ácido zoledrónico al final de la perfusión, sin afectar al área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo (AUC).

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos con ácido zoledrónico. Dado que el ácido zoledrónico no se metaboliza en humanos y que se ha hallado que tiene un potencial escaso o nulo de actuar directamente y/o como inhibidor irreversible y dependiente del metabolismo de las enzimas del P450, es improbable que el ácido zoledrónico reduzca el aclaramiento metabólico de las sustancias que se metabolizan mediante los sistemas enzimáticos del citocromo P450. El ácido zoledrónico no se une de forma significativa a las proteínas plasmáticas (aproximadamente un 43-55% unido) y la unión es independiente de la concentración. Por lo tanto, son improbables las interacciones resultantes de un desplazamiento de fármacos unidos fuertemente a proteínas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Manipular el producto garantizando la protección o resguardo de la lluvia, evitando que sufra daños y roturas, colocando las cajas de embalaje hasta 3 estibas, en la posición establecida según las señalizaciones que aparecen en la caja de embalaje.

Transportar el producto en vehículos limpios, secos y protegidos de la luz solar y de la lluvia.

Almacenar en locales techados, secos y frescos, protegidos de la luz solar, solventes y polvos.

Los productos elaborados en nuestro laboratorio son clasificados según la Resolución 32/2005 y Resolución 4/2006 como pertenecientes a la Clase I, es decir sin impacto significativo sobre el medio ambiente, por otro lado el análisis de nuestro residuales por el CIMAB, en la revisión inicial para la implantación del sistema de Gestión ambiental, no evidencia efecto sobre las aguas examinadas en los puntos de muestreo, no obstante como medida de nuestra entidad se decidió la colecta de las muestras residuales y su posterior disposición final, por encapsulamiento o cualquier otro método aprobado por la legislación ambiental en vigencia. La entidad cuenta con licencia para el manejo de los desechos peligrosos y permiso de bioseguridad.

Manipulación: Debería tenerse en cuenta los procedimientos destinados a la manipulación y eliminación de las drogas anticancerígenas. Se recomienda usar guantes protectores. Si accidentalmente la solución entrase en contacto con la piel o mucosa, de inmediato proceda a lavar la piel con cuantiosa cantidad agua y jabón o enjuague la mucosa con abundante cantidad de agua.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 15 de diciembre de 2016.