

## ACIDO ZOLEDRONICO KEMEX

### ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg

LIOFILIZADO INYECTABLE PARA RECONSTITUIR A UNA SOLUCION INYECTABLE

SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION INTRAVENOSA

Vía de administración: Intravenosa

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA MÉDICA

Fórmula cuali-cuantitativa

INYECTABLE LIOFILIZADO

Cada frasco-ampolla contiene:

Acido zoledrónico (Como monohidrato)..... 4,0 mg  
Manitol..... 220,0 mg  
Citrato de sodio..... 24,0 mg

Cada frasco ampolla de diluyente contiene:

Agua para inyectable c.s.p..... 5,0 ml

Fórmula cuali-cuantitativa

SOLUCION INYECTABLE

Cada frasco-ampolla contiene:

Acido zoledrónico (como monohidrato)..... 4,0 mg  
Manitol..... 220,0 mg  
Citrato de sodio..... 24,0 mg  
Agua para inyectables c.s.p..... 5,0 ml

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la resorción osteoclástica.

## INDICACIONES

- Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, comprensión medular, radiación o cirugía ósea, o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea.

- Tratamiento de pacientes adultos con hipercalcemia inducida por tumor (HIT)

Una vigorosa hidratación salina y una terapia para hipercalcemia debe iniciarse rápidamente y debe reponerse 2 litros/día de líquido para reemplazar la orina que se elimina. La hipercalcemia leve o asintomática puede ser tratada con medidas conservadoras (hidratación salina con o sin diuréticos). Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente durante el tratamiento, pero la sobre hidratación debe evitarse en aquellos pacientes que padecen de insuficiencia cardíaca. La terapia diurética no debe ser empleada antes de corregir la hipovolemia. La seguridad y eficacia del Acido Zoledrónico en el tratamiento de la hipercalcemia asociada con hiperparatiroidismo o contra afección no relacionada con tumores no ha sido establecida.

## ACCION FARMACOLOGICA

**General:** la acción farmacológica principal del Acido Zoledrónico es la inhibición de la resorción ósea. Aunque el mecanismo de la acción antiresortiva no ha sido completamente conocido, se cree que varios factores son los que contribuyen a esta acción. In vitro el Acido Zoledrónico inhibe la actividad de los osteoclastos e induce la apoptosis de los mismos. El Acido 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 la actividad de los osteoclastos y la liberación de calcio óseo inducido por varios factores estimulantes liberados por los tumores.

### Farmacocinética:

**Distribución:** infusiones únicas de 5 o 15 minutos de 2; 4; 8 o 16 mg de Acido Zoledrónico fueron administradas a 32 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 de T1/2  $\alpha$  0,23 horas y T1/2 $\beta$  1,75 horas, por distribución y eliminación rápida, seguida por una fase de eliminación terminal con una vida media de T1/2 $\alpha$  167 horas mostrando bajas concentraciones en sangre después de 28 días de aplicada la dosis.

Estudios in vitro con Acido Zoledrónico mostraron que no hay afinidad con los componentes celulares de la sangre humana. La unión a proteínas plasmáticas es baja, alrededor del 22 % e independientemente de la concentración de ácido zoledrónico.

**Metabolismo:** el Acido Zoledrónico no inhibe las enzimas del citocromo P450 de los seres humanos in vitro y no sufre biotransformación in vivo. No se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. El resto se une al tejido óseo, de allí pasa a la circulación y se elimina inalterado por vía renal.

**Excreción:** en un estudio en pacientes con cáncer y metástasis óseas, el 44  $\pm$  18 % de la dosis de ácido zoledrónico administrado fue encontrada en la orina después de las 24 horas, mientras que el resto se une principalmente al tejido óseo, de éste se libera lentamente volviendo a la circulación sistémica con una vida media de 167 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  $4 \pm 2,3$  L/h y el clearance plasmático representando la eliminación renal más la del hueso, fue de  $5,6 \pm 2,5$  L/h. El clearance del ácido zoledrónico es independiente de la dosis y no se ve afectado por el peso corporal, sexo, edad y raza. En un estudio en pacientes con cáncer, incrementando el tiempo de infusión de una dosis de 4 g de 5 a 15 minutos, provocó un descenso del 30% en la concentración del Acido Zoledrónico hacia el final de la infusión y un 21 % de incremento en el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo.

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

**Pediatría:** no hay datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos, por lo tanto no debe ser recomendado.

**Geriatría:** la farmacocinética del Acido Zoledrónico no fue afectada por la edad en pacientes con cáncer y metástasis óseas o cuyo rango de edad está entre los 40 y 85 años.

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

**Insuficiencia hepática:** no hay estudios clínicos sobre farmacocinética del Acido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia hepática.

**Insuficiencia renal:** no hay datos farmacocinéticos del Acido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal severa. En estudios con pacientes con cáncer y metástasis óseas quienes tenían una función renal de normal a moderada clearance de creatinina de  $81 \pm 30$  ml/min ( $4,9 \pm 1,8$  L/h), el clearance renal del Acido Zoledrónico fue encontrado estrechamente relacionado con el clearance creatinina. En promedio, el clearance del ácido zoledrónico en estos pacientes fue de 82 - 35% del clearance de creatinina.

**Farmacodinamia:** estudios clínicos en pacientes con hipercalcemia maligna con una única dosis de infusión muestran una disminución del calcio y fósforo en suero y un aumento de la excreción urinaria de Calcio y Fósforo.

## POSOLOGIA

Para la dosificación del ácido zoledrónico se debe tener en cuenta la severidad tanto de los síntomas como del tumor inductor de la hipercalcemia. Una vigorosa hidratación salina solo puede ser suficiente para el tratamiento de la hipercalcemia leve y asintomática. La dosis máxima recomendada del Acido Zoledrónico en hipercalcemia maligna (concentración de calcio sérico corregida según la albúmina  $\geq 12,0$  mg/dl) es de 4 mg administrada en única dosis por vía intravenosa de 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  $\leq 2,7$  mmol/L) y recaen o que son refractarios al tratamiento inicial, pueden volver a ser tratados con 8 mg de Acido 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. La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada en todos los pacientes que reciben el ácido zoledrónico y un posible deterioro de la función renal debe evaluarse antes del tratamiento (ver advertencias y precauciones).

## FORMA DE ADMINISTRACION

Vía intravenosa

Acido Zoledrónico Kemex reconstituido y posteriormente diluido se debe administrar como una perfusión intravenosa única durante, como mínimo 15 minutos.

Preparación de la solución: cada vial de Acido Zoledrónico Kemex se reconstituye con 5 ml de agua estéril para inyección, en forma aséptica, agitar hasta disolución total.

Para preparar una solución para infusión que contenga 8 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 50 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % p/v o solución 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 Acido 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 bolsa (prellenadas con cloruro de sodio al 0,9 %p/v p solución 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.

Nota: las soluciones para uso parenteral deben ser inspeccionadas visualmente antes de inyectar, desecharlas si se observan partículas en suspensión o cambios de coloración.

## CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Acido Zoledrónico u otros bifosfonatos o a algunos de los excipientes de la formulación del Acido Zoledrónico Kemex.

- Fracturas atípicas de fémur: Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bifosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte del largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. 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 bifosfonatos que hayan tenido una fractura de la diafisis femoral.

- Osteonecrosis de la mandíbula: Se debe retrasar el inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento en pacientes con lesiones abiertas en los tejidos blandos sin cicatrizar en la boca, excepto en situaciones que supongan una urgencia médica. Se recomienda un examen dental con odontología preventiva adecuada y una valoración riesgo-beneficio individual antes del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes.

- Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, que se sometan a chequeos dentales rutinarios y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma bucal, tales como, movilidad dental dolor o hinchazón o dificultad en la curación de las úlceras o secreción. Durante el tratamiento, se deben realizar los procedimientos dentales invasivos sólo después de una valoración cuidadosa y se debe evitar realizarlos próximo a la administración de Acido Zoledrónico. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia con bifosfonatos.

- Sobredosificación: Se han observado alteraciones de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). Si se produce una hipercalcemia, debe administrarse perfusiones de gluconato cálcico, según criterio clínico.

- Embarazo y lactancia: Informe a su médico si está embarazada, si planea quedar embarazada o si está dando el pecho. Deberá usar un método anticonceptivo confiable para evitar el embarazo durante su tratamiento con ácido zoledrónico. Si queda embarazada durante el tratamiento con ácido zoledrónico, llame a su médico. El Acido Zoledrónico puede dañar al feto. Diga a su médico si planea quedar embarazada en el futuro, pues el ácido zoledrónico puede permanecer en el cuerpo durante años después de dejar de usarlo.

## ADVERTENCIAS

Debido a los riesgos clínicamente significativos del deterioro en la función renal los cuales pueden avanzar hacia la insuficiencia renal, la dosis única del ácido zoledrónico no debe exceder de los 4 mg y la duración de la infusión no menos de 15 minutos.

Los bifosfonatos, incluido el Acido Zoledrónico han sido asociados con manifestaciones de toxicidad renal con deterioro de la función renal y una potencial insuficiencia renal. En estudios clínicos, el riesgo pro el deterioro de la función renal (definida con un aumento de la creatinina sérica) aumentó significativamente en pacientes que recibieron ácido zoledrónico durante 5 minutos comparado con pacientes que recibieron la misma dosis durante 15 minutos. En pacientes que reciben 8 mg de Acido Zoledrónico y administrados durante 15 minutos, los riesgos del deterioro de la función renal y la insuficiencia renal están significativamente incrementados. 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, monitorear la función renal. Los siguientes criterios deben aplicarse en pacientes que repiten el tratamiento con Acido Zoledrónico y quienes experimenten una disminución de la función renal después del tratamiento.

Si los pacientes poseen un nivel normal de creatinina sérica antes del tratamiento con Acido Zoledrónico, pero experimentan un incremento de 0,5 mg/dl dentro de las dos semanas de la próxima dosis, en estos casos debe discontinuarse el tratamiento hasta que los niveles de creatinina estén al menos dentro de un 10% de su valor basal.

Si los pacientes poseen un nivel normal de creatinina anterior al tratamiento con Acido Zoledrónico pero experimentan un incremento de 1,0 mg/dl dentro de las dos semanas de la próxima dosis, en estos casos debe discontinuarse el tratamiento hasta que los niveles de creatinina estén al menos dentro de un 10 % de su valor basa.

El riesgo potencial de la insuficiencia renal y las consecutivas dosis con Acido Zoledrónico debe ser evaluado cuidadosamente frente los potenciales beneficios del tratamiento.

Tenga en cuenta que el Acido Zoledrónico inyectable puede causar intensos dolores en los huesos, los músculos o las articulaciones. Puede empezar a sentir este dolor en el término de días, o meses después de empezar a recibir el Acido Zoledrónico inyectable. Aunque este tipo de dolor puede empezar después estar recibiendo el Acido Zoledrónico inyectable por un tiempo, es importante que usted y su médico tengan presente que puede ser causado por el Acido Zoledrónico. Llame a su médico de inmediato si siente dolor intenso en cualquier momento durante el tratamiento con Acido Zoledrónico inyectable. Es posible que su médico deje de suministrarle el Acido Zoledrónico inyectable y que su dolor desaparezca después de suspender el tratamiento con este medicamento.

## PRECAUCIONES

**Generales:** después de la iniciación del tratamiento con Acido Zoledrónico deben controlarse

los niveles de Calcio, Magnesio y fosfato así como los niveles de creatinina sérica. Si apareciera hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia, una terapia sustitutiva debe implementarse rápidamente.

Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente antes de la administración del Acido Zoledrónico no deben usarse diuréticos hasta que el paciente esté hidratado y no deben ser usados en combinación con aquél para evitar la hipocalcemia.

**Insuficiencia renal:** hay estudios limitados respecto al uso del Acido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal. El Acido Zoledrónico se excreta por lo riñones y el riesgo de reacciones adversas renales puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes sometidos a esta terapia deben ser estrictamente monitoreados en la función renal.

Estudios con Acido Zoledrónico en el tratamiento de la hipercalcemia maligna excluye pacientes con creatinina sérica  $\geq 400$  micromol/ L o 4,5 mg/dl. No hay datos clínicos y farmacocinéticos disponibles para seleccionar la dosis o normas previstas como asegurar el uso del ácido zoledrónico sin riesgos en pacientes con disfunción renal, debe ser usado únicamente si los posibles beneficios superan los posibles riesgos y después de considerar otros tratamientos opcionales. En pacientes que requieran la repetición del tratamiento para hipercalcemia maligna, en estos casos los niveles de creatinina sérica deben ser evaluados antes de cada dosis. Pacientes con deterioro de la función renal deben ser evaluados si los posibles beneficios superan los posibles riesgos.

**Insuficiencia hepática:** hay datos limitados sobre el uso del ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia maligna con insuficiencia hepática y estos datos no son suficientes para seleccionar la dosis o como asegurar su uso sin riesgos en estos pacientes.

**Pacientes con asma:** en estudios clínicos no se ha observado broncoconstricción asociado con la administración del ácido zoledrónico mientras con otros bifosfonados se observó broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles a la Aspirina.

**Tests de Laboratorio:** calcio sérico, electrolitos, fosfatos, magnesio, creatinina y CBC, hematocrito/hemoglobina deben ser cuidadosamente monitoreados en pacientes tratados con ácido zoledrónico.

**Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias:** no se han realizado estudios en estos casos, por lo tanto se debe tener cuidado cuando lleven a cabo estas actividades.

**Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:** En ensayos clínicos, ácido zoledrónico se ha administrado simultáneamente con agentes anticancerosos, diuréticos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes. In vitro, el ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450.

Se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos con aminoglicósidos, calcitonina o diuréticos de asa, dado que estos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más largos de los necesarios.

Se recomienda precaución cuando se utiliza ácido zoledrónico junto con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos. También debe prestarse atención a la posibilidad de que se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento.

Debe tener precaución también cuando ácido zoledrónico se utiliza en combinación con diuréticos de asa, debido a un mayor riesgo de hipocalcemia.

En los pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de disfunción renal puede verse aumentado cuando se administra ácido zoledrónico en combinación con talidomida

Se recomienda precaución al administrar ácido zoledrónico con medicamentos antiangiogénicos ya que se ha observado un aumento de la incidencia de osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados de forma concomitante con estos medicamentos

El Acido 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. aminoglicósidos o diuréticos que pueden causar deshidratación).

En pacientes con alteraciones de la función renal, la exposición sistémica a medicamentos concomitantes que se excretan primariamente por vía renal, puede verse incrementada. Considerar el monitoreo de suero creatinina en pacientes con riesgo de insuficiencia renal que están tomando medicamentos concomitantes que se excretan principalmente por el riñón.

**Carcinogénesis:** se realizaron estudios en ratones, con dosis orales de 0,1; 0,5 o 2,0 mg/kg/día, se observó un aumento en la incidencia de adenomas glandular de Harderian en hembras y machos en todos los grupos tratados con dosis  $\geq$  a 0,002 veces la dosis intravenosa humana de 4 mg; y en comparación con la superficie corporal relativa. En ratas se les administró dosis de 0,1; 0,5 o 2,0 mg/kg/día no se observó incidencia de tumores con dosis  $\leq$  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 es teratogénico en ratas en dosis subcutáneas  $\geq$  0,2 mg/kg no se observó teratogenicidad ni genotoxicidad en los conejos pero sí toxicidad materna.

**Disminución de la fertilidad:** el ácido zoledrónico fue administrado a ratas hembras por vía subcutánea en dosis de 0,01; 0,03 o 0,1 mg/kg/día, comenzando 15 días antes del apareamiento y continuando durante la gestación. Se observó en el grupo de dosis altas disminución de la ovulación y del número de ratas preñadas. Efectos observados en las dosis medias y en las dosis altas incluyeron un aumento en la pérdida de preimplantaciones y una disminución en el número de implantaciones y vida fetal.

**Embarazo:** como no se tiene suficiente experiencia de uso durante el embarazo humano, el ácido zoledrónico no debe administrarse durante este periodo o menos que los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto.

**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.

Uso en pediatría: la seguridad y eficacia del ácido zoledrónico no ha sido establecida en esta población.

**Uso en geriatría:** en estudios clínicos con ácido zoledrónico en hipercalcemia inducida por tumor sobre 34 pacientes de 65 años o más, no se observaron diferencias significativas en la respuesta o en las reacciones adversas cuando se administró a estos pacientes comparado con pacientes jóvenes. Sin embargo debido a que en pacientes geriátricos es mayor la frecuencia de disminución de las funciones hepáticas, renal y cardíaca y concomitantemente otras enfermedades y terapias debe ser administrado con precaución.

## REACCIONES ADVERSAS

Después de la administración intravenosa del Acido Zoledrónico, las reacciones adversas más comunes son similares a un estado gripal: fiebre, escalofríos dolor óseo y muscular, en la mayoría de los casos no requiere tratamiento específico desaparecen después de algunas horas o días. Ocasionalmente reacciones gastrointestinales tales como náuseas y vómitos. Muy poco frecuente reacciones en el lugar de la infusión tal como enrojecimiento o tumefacción. En la mayoría de los casos que no se requiere de tratamiento específico y desaparece a las 24 o 48 horas. Casos aislados de rash, dolor torácico, se han reportado luego de la administración con Acido Zoledrónico, también como con otros bifosfonatos se observaron casos de conjuntivitis e hipomagnesemia.

Con frecuencia, la reducción de la excreción renal de Calcio se acompaña con un descenso de las concentraciones séricas de fosfato, el cual no requiere tratamiento. El Calcio sérico puede descender hasta concentraciones de hipocalcemia que son asintomáticas.

Aumentos de creatinina de grado 3 (criterios comunes de toxicidad) se observaron en el 2,3 %, 3,1 % y 3,0% de los pacientes que habían recibido ácido zoledrónico 4 y 8 mg y 90 mg de pamidronato disódico respectivamente, tal como se esperaba en este estadio de la enfermedad y con este tipo de compuestos. Fueron reportados algunos informes de daño de la función renal, sin embargo no pudo establecerse una relación causal.

## Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos:

Generales: astenia, dolor torácico, edema en las piernas, mucositis, metástasis.

Aparato digestivo: disfagia

Sistema linfático y hemático: granulocitopenia, trombocitopenia y pancitopenia.

Infecciones: Infecciones inespecíficas.

Anormalidades de Laboratorio: hipocalcemia.

Metabólicas y nutricionales: deshidratación.

Músculo esquelético: artralgias

Sistema nervioso: dolor de cabeza, somnolencia.

Aparato respiratorio: efusión pleural.

## SOBREDOSIFICACION

No hay experiencia de una sobredosis aguda con ácido zoledrónico. Dos pacientes recibieron 32 mg durante 5 minutos en estudios clínicos. Ninguno de los dos pacientes experimentó toxicidad clínica y de laboratorio. Una sobredosis puede causar una hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia clínicamente significativas, estos trastornos pueden corregirse con administración intravenosa de gluconato de calcio, fosfato de sodio o de potasio y sulfato de magnesio respectivamente.

En estudios clínicos controlados, la administración intravenosa de ácido zoledrónico de 4 mg durante 5 minutos ha demostrado un aumento del riesgo de toxicidad renal comparado con la misma dosis administrada durante 15 minutos. En estudios clínicos controlados administrando 8 mg de ácido zoledrónico, mostraron un aumento del riesgo de toxicidad comparado con 4 mg aún cuando se lo administró durante 15 minutos y no fue asociado con beneficios adicionales en pacientes con hipercalcemia inducida por tumor. El ácido zoledrónico debe ser administrado con una única dosis de 4 mg y con un tiempo de duración de la infusión de 15 minutos.

Síntomas por sobredosificación: fiebre, debilidad, contracción repentina de los músculos o calambres musculares, latidos cardíacos rápidos, fuertes o irregulares, mareos, movimientos oculares incontrolables, visión doble, depresión, dificultad para caminar, temblor incontrolable de una parte de su cuerpo, convulsiones, confusión, falta de aire, dolor, ardor, u hormigueo en las manos o de los pies, dificultad para hablar, dificultad para tragar, y disminución de la micción.

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

Marque 011 si reside en el interior del país (011)-4962-2247 ó (011)-4962-6666  
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez Sánchez de Bustamante 1399 Capital Federal  
Atención especializada para adultos: (011)-4801-5555 Hospital Fernandez  
Cervino 3356 Capital Federal  
Hospital A. Posadas:(011)-4654-6648/4658-7777

## INFORMACION PARA EL PACIENTE

El Acido Zoledrónico es un medicamento nuevo y muy potente perteneciente a un grupo de sustancias llamadas bifosfonatos. Estos se unen fuertemente al hueso y reducen la velocidad de remodelamiento óseo. Se utiliza para reducir la cantidad de calcio y sangre en los casos que es demasiado alto debido a la presencia de una neoplasia. Las neoplasias pueden acelerar el remodelamiento óseo de manera que la liberación de calcio desde el hueso esté aumentada. Esta condición es conocida como hipercalcemia inducida por neoplasias.

Pregunte a su médico si tiene alguna duda sobre este medicamento y porqué le ha sido recetado.

Siga cuidadosamente las instrucciones del médico, estas pueden ser diferentes a la información contenida en el prospecto.

No se debe administrar Acido Zoledrónico en los siguientes casos:

Si es sensible al Acido Zoledrónico o a otro bifosfonato (grupo de sustancias al que pertenece al ácido zoledrónico) o cualquiera de los componentes del Acido Zoledrónico Kemex. Pregunte a su médico todas las dudas.

**Antes que se le administre Acido Zoledrónico:** Informe a su médico si tiene problemas de hígado o riñón.

**Embarazo:** si está o piensa que puede estar embarazada, el médico le explicará los posibles riesgos y beneficios de administrar ácido zoledrónico durante el embarazo.

**Lactancia:** si están amamantando, consulte a su médico, no se sabe si el ácido zoledrónico pasa a leche materna.

**Uso en persona de edad avanzada:** no se necesitan precauciones especiales.

**Uso en niños:** no se recomienda.

**Conducción y uso de máquinas:** no se ha estudiado el ácido zoledrónico en estos casos. Debe tener cuidado cuando se lleven a cabo estas actividades.

**Uso de otros medicamentos:** informe a su médico que está tomando y que tomó recientemente.

Si surge de asma o es alérgico a la aspirina.

Su médico comprobará su respuesta al tratamiento a intervalos regulares y le hará controles sanguíneos regulares especialmente en las etapas iniciales de su tratamiento.

Informe a su médico tan pronto como sea posible cualquiera de las siguientes reacciones adversas.

Aumento de la temperatura corporal, escalofríos y dolor de huesos y/o muscular. En la mayoría de los casos desaparecen en algunas horas o días, no se requiere tratamiento específico.

Reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos.

Enrojecimiento o tumefacción de la piel en el lugar de la infusión, casos de prurito y dolor torácico.

Casos aislados de conjuntivitis.

En los análisis de sangre se observa cambios en la función renal (aumento de creatinina), éstos cambios pueden ocurrir con otras sustancias de este grupo. Se han informados algunos casos de enfermedad renal, pero no es claro que fueron provocados por la administración de Acido Zoledrónico.

Puede causar dificultades en la respiración en pacientes con asma o alérgicos a la aspirina.

Las concentraciones de calcio, fosfato y/o fosfato de magnesio en sangre pueden descender demasiado, pero su médico tomará las medidas necesarias para solucionarlo.

Consulte a su médico si apareciera otro efecto adverso no esperado.

## PRESENTACIÓN

**Inyectable Liofilizado:** 1 frasco ampolla con liofilizado y 1 ampolla con disolvente.

Conservar a Temperatura ambiente menor a 30 °C.

**Solución Inyectable:** envase conteniendo 1 frasco ampolla con solución inyectable.

Conservar a Temperatura ambiente menor a 30 °C.

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica"

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N° 56.450

No. de Reg. Sanitario Guatemala PF-53485-2022

Elaborado por: LABORATORIO KEMEX S.A.

Nazarré 3446/54 - (C1417DXH) - C.A.B.A - Argentina.

Dirección Técnica: Natalia C. Alonso - Farmacéutica.

kemex  
laboratorio