

DENSIS
Solución Inyectable 5mg/100mL
Reg. I.S.P. N° F-23978/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla contiene:

Ácido Zoledrónico (como monohidratado)5 mg

Excipientes (manitol, citrato de sodio dihidratado, agua para inyectables) c.s.

Osmolalidad: 288 mOsm/L

Contenido electrolítico: 3 mEq/L de sodio, 3 mEq/L de citrato

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Administración vía inyectable intravenosa

Sistema cerrado

Uso Adulto

CLASIFICACIÓN:

Supresor de reabsorción ósea

ACCION FARMACOLOGICA:

Grupo Farmacoterapéutico: Bifosfonato.

Código ATC: M05B A08.

Mecanismo de acción: El Ácido Zoledrónico pertenece a la clase de bifosfonatos que contienen nitrógeno y actúa principalmente en el hueso. Es un inhibidor de la resorción ósea mediada por osteoclastos. La acción selectiva de los bifosfonatos en los huesos se basa en su alta afinidad por el tejido óseo mineralizado. El Ácido Zoledrónico administrado intravenosamente se distribuye rápidamente en el hueso y, así como otros bifosfonatos, se acumula preferencialmente en las zonas de alta remodelación (*turnover*) ósea. La principal diana molecular del Ácido Zoledrónico en el osteoclasto es la enzima farnesil pirofosfato sintasa, pero no excluye otros mecanismos. La larga duración de la acción del Ácido Zoledrónico se atribuye a su alta afinidad a unirse al sitio activo de la farnesil pirofosfato sintasa (FPS) y a su fuerte afinidad para unirse al mineral óseo.

Propiedades farmacodinámicas

Osteoporosis: El tratamiento con Ácido Zoledrónico reduce rápidamente la tasa de remodelación (*turnover*) ósea elevada de la postmenopausia con reducción máxima de los marcadores de resorción al séptimo día, y de los marcadores de formación ósea en la décima segunda semana. Después de este período los marcadores óseos se estabilizaron dentro del rango de la premenopausia. No hubo reducción progresiva de los marcadores de remodelación (*turnover*) ósea con dosis anuales repetidas. En el estudio de largo plazo en animales, el Ácido Zoledrónico inhibió la reabsorción ósea sin afectar de forma adversa la formación ósea, mineralización o las

DENSIS
Solución Inyectable 5mg/100mL
Reg. I.S.P. N° F-23978/18

propiedades mecánicas del hueso. Los datos histomorfométricos de experimentos de largo plazo en ratones y monos demostraron una respuesta típica del hueso a un agente antireabsortivo con una reacción de dosis, dependiente de la actividad osteoclástica y de la frecuencia de activación de nuevos lugares de remodelación en los huesos trabeculares y en los canales de Havers. La remodelación ósea continua se observó en las muestras de los huesos de todos los animales tratados con dosis clínicamente relevantes del Ácido Zoledrónico. No hubo evidencia de defecto en la mineralización, ningún cúmulo aberrante de osteoide y ninguna formación ósea desorganizada en los animales tratados.

FARMACOCINETICA:

Perfusiones únicas o múltiples en 5 y 15 minutos de 2, 4, 8 y 16 mg de Ácido Zoledrónico en 64 pacientes con cáncer con metástasis en los huesos dieron como resultado los siguientes datos farmacocinéticos, observándose que son independientes de la dosis. Los datos farmacocinéticos en pacientes con osteoporosis y enfermedad ósea de Paget no están disponibles. 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 periodo subsiguiente prolongado de concentraciones muy bajas que no superan el 0,1% del pico.

El Ácido Zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina por un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con semividas de $t^{1/2\alpha}$ de 0,24 $t^{1/2\beta}$ y 1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una semivida de eliminación terminal de $t_{1/2}$ y de 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 los valores de $t_{1/2}$ anteriormente citados) 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 $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que la restante se une principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente, volviendo a la circulación sistémica, y se elimina por vía renal. El aclaramiento (*clearance*) corporal total es $5,04 \pm 2,5$ L/h, independiente de la dosis, y no es afectado por el sexo, edad, raza ni peso corporal. Se observó que la variabilidad inter- e intra- paciente 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 la curva de tiempo.

Interacciones con otros medicamentos: No se han realizado estudios de interacciones del Ácido Zoledrónico con otros medicamentos. Dado que el Ácido Zoledrónico no se metaboliza sistémicamente y que se halló que posee poca o ninguna capacidad agonista directa y/o inhibidora reversible del metabolismo dependiente de las enzimas P450, es improbable que el Ácido Zoledrónico reduzca el aclaramiento (*clearance*) metabólico de sustancias que son metabolizadas a través del sistema de enzimas del Citocromo P40. El Ácido Zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas (Unión de aproximadamente 43% - 55%) y la unión es independiente de la concentración. Por lo tanto, son improbables las alteraciones debidas al desplazamiento de medicamentos altamente unidos a proteínas.

DENSIS
Solución Inyectable 5mg/100mL
Reg. I.S.P. N° F-23978/18

Poblaciones especiales (ver "Posología y forma de Administración")

-Insuficiencia renal: El *clearance* (aclaramiento) renal del Ácido Zoledrónico se correlacionó con el *clearance* (aclaramiento) de creatinina. El *clearance* (aclaramiento) renal representando $75 \pm 33\%$ del aclaramiento (*clearance*) de creatinina demostró un promedio de 84 ± 29 mL/min (rango de 22 a 143 mL/min). Pequeños aumentos observados en el AUC_(0-24h) de aproximadamente 30 a 40% en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, comparada a un paciente con función renal normal, y la falta de acumulación del fármaco con dosis múltiples independiente de la función renal sugirieron que los ajustes de dosis del Ácido Zoledrónico en la insuficiencia renal leve ($Cl_{cr} = 50$ a 80 mL/min) y moderada ($Cl_{cr} = 30$ a 50 mL/min) no son necesarios. El uso de Ácido Zoledrónico en pacientes con *clearance* (aclaramiento <35 mL/min) es contraindicado debido al incremento del riesgo de falla renal en esta población (ver "Contraindicaciones"). No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con *clearance* (aclaramiento) de creatinina ≥ 35 ml/min.

DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLÍNICOS

-Estudios de Toxicidad: En los estudios de administración parenteral en bolo, el Ácido Zoledrónico fue bien tolerado cuando administrado en ratones subcutáneamente y en perros intravenosamente, en dosis diarias de hasta $0,02$ mg/kg durante 4 semanas. La administración de $0,001$ mg/kg/día subcutáneamente en ratones y de $0,005$ mg/kg intravenosamente en perros, una vez cada 2 a 3 días durante hasta 52 semanas, también fue bien tolerada.

En estudios parenterales, el riñón se identificó como un órgano-diana para la toxicidad con Ácido Zoledrónico. En estudios de perfusión intravenosa, se observó la tolerancia renal en ratones en dosis de hasta $0,6$ mg/kg y en perros de hasta $0,5$ mg/kg, siendo los intervalos de la dosificación diferentes.

El hallazgo más frecuente en los estudios de dosis repetidas consistió en un aumento de la capa esponjosa en la metafisis de huesos largos de animales en crecimiento con prácticamente todas las dosis, hecho que refleja la actividad antireabsortiva farmacológica del compuesto.

-Toxicidad reproductiva: Se realizaron estudios de teratogenicidad en dos especies, en ambas mediante administración subcutánea. Se observó teratogenicidad en ratones a dosis $\geq 0,2$ mg/kg manifestada por malformaciones externas, viscerales y esqueléticas. Se observó distocia a la menor dosis ($0,01$ mg/kg de peso corporal) estudiada en ratones. No se observaron efectos teratógenos o embriofetales en conejos, aunque la toxicidad materna se pronunció a $0,1$ mg/kg. Las reacciones adversas maternas se asociaron con, y puede haber sido causadas por hipocalcemia inducida por el medicamento.

- Mutagenicidad: El Ácido Zoledrónico no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad realizados

- Carcinogenicidad: En estudios de carcinogenicidad oral en roedores, el Ácido Zoledrónico no reveló ninguna evidencia de potencial carcinogénico

INDICACIONES:

Este medicamento se utiliza para:

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas para reducir la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales y para aumentar la densidad mineral ósea;
- Prevención de fracturas clínicas después de fractura de cadera en hombres y mujeres.
- Tratamiento de la osteoporosis masculina.

DENSIS
Solución Inyectable 5mg/100mL
Reg. I.S.P. N° F-23978/18

- Tratamiento para aumentar la densidad ósea en hombres con osteoporosis.
- Tratamiento y prevención de osteoporosis inducida por glucocorticoides. En hombres y mujeres que van a iniciar o continuar con el uso de glucocorticoides sistémicos en una dosis diaria de prednisona equivalente a 7,5 mg o más y en quienes se espera que usen glucocorticoides por al menos 12 meses.
- Prevención de la osteoporosis en la postmenopausia.
- Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget.

CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento está contraindicado en:

- Pacientes con Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier Bifosfonato o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Pacientes con hipocalcemia (ver "Advertencias y Precauciones").
- Pacientes con Insuficiencia renal grave con un aclaramiento de creatinina < 35ml/min (ver "Advertencias y precauciones").
- Embarazo y Lactancia (ver "Embarazo y Lactancia").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

-Osteonecrosis mandibular: Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) de forma poco frecuente (1 de cada 1.000 a 1 de cada 100 pacientes) en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con Densitis.

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 deben considerar los siguientes factores de riesgo al evaluar el riesgo individual de desarrollar ONM:

- Potencia del Bifosfonato (mayor riesgo para los compuestos más potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulada de Bifosfonato.
- Cáncer, condiciones co-mórbidas (p. Ej. anemia, coagulopatías, infección), paciente fumador.
- Tratamientos concomitantes: quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cabeza y cuello, corticosteroides.
- Antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procesos dentales invasivos (p. Ej. extracciones dentales) y dentaduras postizas mal ajustadas.

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, que se sometán 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 con Densitis. 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 Densitis. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen ONM durante la terapia con Bifosfonatos. No hay datos disponibles que

DENSIS
Solución Inyectable 5mg/100mL
Reg. I.S.P. N° F-23978/18

indiquen si la interrupción del tratamiento con Bifosfonatos reduce el riesgo de ONM en pacientes que precisen procesos dentales.

Se debe establecer el plan de manejo de los pacientes que desarrollan ONM en estrecha colaboración entre el médico y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM, siempre que sea posible, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con Ácido Zoledrónico hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen a ella.

-Osteonecrosis del canal auditivo externo: Se han notificado casos de osteonecrosis del canal auditivo externo con el uso de Bifosfonatos, principalmente asociados con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del canal auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del canal auditivo externo en pacientes que reciben Bifosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Generales

La dosis de 5 mg de Ácido Zoledrónico debe ser administrada en 15 minutos como mínimo. El Ácido Zoledrónico 5 mg / 100 mL Solución Inyectable contiene el mismo principio activo del Ácido Zoledrónico mg / 5 mL Solución Inyectable, usado para indicaciones oncológicas y un paciente que está siendo tratado con Ácido Zoledrónico 4 mg / 5 mL Solución Inyectable no debe ser tratado con Ácido Zoledrónico 5 mg / 100 mL Solución Inyectable. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados antes de la administración de Ácido Zoledrónico. Esta condición es especialmente importante en los pacientes de edad avanzada y que estén recibiendo diuréticos. La hipocalcemia preexistente debe ser tratada con la administración adecuada de Calcio y Vitamina D antes del inicio de la terapia con Ácido Zoledrónico (ver "Contraindicaciones"). Otros trastornos del metabolismo mineral también deben ser tratados eficazmente (por ejemplo, reserva paratiroide disminuida, cirugía de tiroide, cirugía de paratiroide, mala absorción intestinal de Calcio). Los médicos deben considerar el seguimiento clínico de esos pacientes.

Insuficiencia Renal

Se ha observado la aparición de disfunción renal tras la administración de Ácido Zoledrónico, sobre todo en los pacientes con insuficiencia renal previa o factores adicionales de riesgo (por ejemplo, pacientes oncológicos con quimioterapia, medicación nefrotóxica concomitante, deshidratación intensa).

El uso de Ácido Zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal grave (*clearance* 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 "Reacciones Adversas") se ha observado insuficiencia renal, primordialmente en pacientes con disfunción renal preexistente u otros riesgos, incluyendo edad avanzada, uso simultáneo de medicamentos nefrotóxicos, terapia diurética concomitante (ver "Interacciones con otros medicamentos"), o deshidratación producida después de la administración de Ácido Zoledrónico. Se ha observado insuficiencia renal en pacientes con administración de una sola dosis. Raramente se ha producido insuficiencia renal que requiera diálisis o con desenlace mortal en pacientes con insuficiencia renal subyacente o con alguno de los factores de riesgo descritos anteriormente.

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

DENSIS
Solución Inyectable 5mg/100mL
Reg. I.S.P. N° F-23978/18

precauciones:

- El *clearance* (aclaramiento) de creatinina debe calcularse (por ejemplo, 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 utilizado concomitantemente con otros medicamentos que puedan afectar la función renal ("Interacciones con otros medicamentos").
- Los pacientes deben hidratarse adecuadamente antes de la administración de Ácido Zoledrónico, especialmente los pacientes de edad avanzada y aquellos pacientes que reciben diuréticos.
- La dosis única de Ácido Zoledrónico no debe exceder de 5 mg y la duración de la perfusión debe ser como mínimo de 15 minutos (ver "Posología y Forma de Administración").

Suplemento de Calcio y Vitamina D

Tratamiento y Prevención de Osteoporosis: La ingesta adecuada de suplementos de Calcio y Vitamina D es importante en hombres y mujeres con osteoporosis o en pacientes con osteopenia tratados para prevención de osteoporosis en la postmenopausia, si la ingesta en la dieta es inadecuada.

Prevención de fracturas clínicas después de una fractura de cadera: Se recomienda la ingesta de suplementos de Calcio y Vitamina D en pacientes tratados para la prevención de fracturas clínicas después de una fractura de cadera.

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget: La remodelación ósea elevada es una característica de la enfermedad ósea de Paget. Debido al rápido efecto del Ácido Zoledrónico en la remodelación ósea, la hipocalcemia transitoria, algunas veces sintomática, se puede desarrollar con un pico máximo de generalmente diez días después de la perfusión de Ácido Zoledrónico (ver "Reacciones Adversas"). Se recomienda la ingesta de Vitamina D asociada a la administración de Ácido Zoledrónico. Adicionalmente, se recomienda altamente que los pacientes con enfermedad de Paget reciban suplementos adecuados de Calcio equivalentes a por lo menos 500 mg de Calcio elemental, dos veces al día, durante por lo menos 10 días después de la administración de Ácido Zoledrónico. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas de hipocalcemia. Los médicos deben considerar la monitorización clínica en pacientes de riesgo.

Dolor músculo-esquelético: En pacientes tomando Bifosfonato, incluyendo el Ácido Zoledrónico, el dolor muscular y/o dolor grave y ocasionalmente incapacitante en articulaciones y huesos no se reportó frecuentemente.

Osteonecrosis de otros huesos: Se reportaron casos de osteonecrosis de otros huesos (incluyendo fémur, cadera, rodilla y húmero);

sin embargo, no se determinó la causalidad en la población tratada con Ácido Zoledrónico.

Fracturas atípicas de Fémur: Se han reportado fracturas femorales atípicas subtrocantéricas y diafisarias asociadas a la terapia con Bifosfonatos, principalmente en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier región femoral, inmediatamente abajo del trocánter menor, o un poco arriba del alargamiento supracondíleo. Estas fracturas ocurren después de un trauma mínimo, o hasta sin trauma. Algunos pacientes presentan dolor en el muslo o ingle semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa.

Las fracturas del fémur son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe examinarse en los pacientes tratados con Bifosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis

DENSIS
Solución Inyectable 5mg/100mL
Reg. I.S.P. N° F-23978/18

femoral. Se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con Bifosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur. No se estableció relación de causalidad, ya que esas fracturas también ocurren en pacientes con osteoporosis no tratados con Bifosfonatos.

Durante el tratamiento con Bifosfonatos, incluyendo Ácido Zoledrónico, 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.

Embarazo y Lactancia:

- **Mujeres en edad fértil:** Mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante el uso del Ácido Zoledrónico. Existe riesgo teórico de daño fetal (por ejemplo, anomalías esqueléticas entre otras) si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con Bifosfonatos. El impacto de variables como el tiempo entre la finalización del tratamiento con Bifosfonatos y la concepción, el tipo de Bifosfonatos utilizado y la vía de administración sobre dicho riesgo, no se determinaron (ver "Embarazo", "Contraindicaciones" y "Datos de Seguridad Preclínica").

- **Embarazo:** El Ácido Zoledrónico está contraindicado durante el embarazo (ver "Contraindicaciones"). No existen datos sobre el uso del Ácido Zoledrónico en mujeres embarazadas. Estudios en ratones demostraron efectos toxicológicos reproductivos (ver "Datos de Seguridad Preclínicos"). El riesgo potencial en humanos se desconoce.

- **Lactancia:** El Ácido Zoledrónico está contraindicado en mujeres que se encuentran en periodo de la lactancia (ver "Contraindicaciones").

- **Fertilidad:** La fertilidad disminuyó en ratones con dosis subcutáneas de 0,1 mg/Kg/día de Ácido Zoledrónico. No existen datos disponibles en humanos.

- **Efectos sobre la capacidad para operar y conducir máquinas:** No existen datos que sugieran que el Ácido Zoledrónico afecte la capacidad para operar y conducir máquinas.

INTERACCIONES:

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 "Propiedades farmacocinéticas"). El Ácido Zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas (aproximadamente 23 a 40%) y por lo tanto son improbables las interacciones debidas al desplazamiento de medicamentos altamente unidos a proteínas.

Fármacos que pueden afectar la función renal: Se debe tener precaución cuando se administra Ácido Zoledrónico conjuntamente con medicamentos que pueden afectar significativamente a la función renal (por ejemplo, aminoglucósidos o diuréticos que pueden causar deshidratación).

Fármacos excretados principalmente por los riñones: En pacientes con alteraciones de la función renal, el uso concomitante de medicamentos que son excretados principalmente por vía renal puede verse incrementada

REACCIONES ADVERSAS:

Osteonecrosis de la mandíbula (efecto de clase del grupo de los Bifosfonatos) frecuencia rara.

Se han descrito casos de osteonecrosis de la mandíbula predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como Densitis. Muchos de estos

DENSIS
Solución Inyectable 5mg/100mL
Reg. I.S.P. N° F-23978/18

pacientes también recibían tratamiento con quimioterapia y corticosteroides y presentaron signos de infección local, incluyendo osteomielitis. La mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer tras una extracción dentaria u otras cirugías dentales. Osteonecrosis de la mandíbula (efecto de clase del grupo de los Bifosfonatos), frecuencia muy rara.

Resumen del Perfil de Seguridad

Las reacciones adversas presentadas en esta sección se obtuvieron de diferentes estudios en el programa clínico.

Tratamiento de la osteoporosis postmenopausia, osteoporosis en hombres, prevención de fracturas clínicas después de fractura de cadera por trauma de bajo impacto, tratamiento y prevención de osteoporosis inducida por glucocorticoides y enfermedad ósea de Paget.

En los estudios que sustentaron las indicaciones de tratamiento de la osteoporosis en hombres y mujeres en la postmenopausia, las indicaciones de tratamiento de osteoporosis en hombres y mujeres en la postmenopausia, la prevención de fracturas clínicas después de fractura de cadera por trauma de bajo impacto, el tratamiento y la prevención de osteoporosis inducida por glucocorticoides y el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget, no hubo diferencias significativas en la incidencia general de reacciones adversas graves comparadas al placebo o al comparador y la mayoría de las reacciones adversas fueron leves a moderadas. El Ácido Zoledrónico fue administrado una vez al año en todos los estudios anteriormente referidos.

Consistentemente con la administración intravenosa de bifosfonatos, el Ácido Zoledrónico fue más comúnmente asociado con los siguientes síntomas después de la dosis: (frecuencia resultante de estudios en el tratamiento de osteoporosis en la postmenopausia): fiebre (18,1%), mialgia (9,4%), síntomas similares a los de la gripe (7,8%), artralgia (6,8%) y cefalea (6,5%). La mayoría de ellos ocurren en hasta los 3 primeros días después de la administración del Ácido Zoledrónico. La mayoría de estos síntomas fueron leves a moderados en su naturaleza y se revirtieron en hasta 3 días después del inicio de la reacción. La incidencia de estos síntomas disminuyó acentuadamente en las dosis anuales subsiguientes de Ácido Zoledrónico. La incidencia de los síntomas posteriores a la dosis que ocurrió en hasta 3 días siguientes a la administración de Ácido Zoledrónico se puede reducir en 50% aproximadamente con la administración de acetaminofén o ibuprofeno inmediatamente después de la administración de Ácido Zoledrónico, si necesario.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los estudios clínicos

Las reacciones adversas de los estudios clínicos (Tabla 8) se listan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Estas son sospechas de reacciones adversas (evaluación del investigador) asociadas al Ácido Zoledrónico en los estudios combinados que abarcan las indicaciones: tratamiento de la osteoporosis en hombres y mujeres en la postmenopausia, prevención de fracturas clínicas después de fracturas de cadera de bajo impacto, tratamiento y prevención de osteoporosis inducida por glucocorticoides y enfermedad ósea de Paget. Dentro de cada clase de sistema y órganos, las reacciones adversas a medicamentos se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Adicionalmente, la categoría de la frecuencia usando la siguiente convención (CIOMS III) también se describe para cada reacción adversa; muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), no común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) muy rara ($< 1/10.000$), incluyendo reportes aislados.

DENSIS
Solución Inyectable 5mg/100mL
Reg. I.S.P. N° F-23978/18

Tabla 8- Sospechas de reacciones adversas (evaluación de investigador) asociadas al tratamiento con Ácido Zoledrónico

Infecciones e infestaciones	
No común:	Gripe, nasofaringitis
Trastornos del sistema Linfático y de la sangre	
No común:	Anemia
Trastornos de la nutrición y metabólicos	
No común:	Disminución del Apetito*
Trastornos psiquiátricos	
No común:	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Común:	Cefalea, mareo
No común:	Letargo*, parestesia, somnolencia, temblor; síncope
Trastornos oculares	
No común:	Conjuntivitis, dolor en el ojo
Raro:	Uveítis*, episcleritis, iritis
Trastornos del laberinto y oído	
No común:	Vértigos
Trastornos vasculares	
No común:	Hipertensión, rubor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
No común:	Tos, disnea*
Trastornos gastrointestinales:	
Común	Nausea, vómito, diarrea
No común:	Dispepsia, dolor abdominal superior, dolor abdominal*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de boca, esofagitis*
Disturbios de la piel y tejido subcutáneo	
No común:	Erupción cutánea, hiperhidrosis*, prurito, eritema
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	
Común:	Mialgia*, artralgia*, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en las extremidades
No común	Dolor de cuello, rigidez músculo-esquelética*, inflamación de las articulaciones*, espasmos musculares, dolor torácico músculo-esquelético, dolor músculo-esquelético *, rigidez articular*, artritis, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	
No común	Aumento de creatinina en sangre, polaquiuria, proteinuria
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	
Muy común	Pirexis
Común	Enfermedad parecida a la gripe. escalofríos, fatiga*, astenia*, dolor*, malestar
No común	Edema periférico, sed*, reacción de fase Aguda*, dolor torácico no cardiaco

* Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente en estudios individuales fueron: Muy común: mialgia, artralgia, fatiga, dolor. Común: letargo, disnea, dispepsia, esofagitis, dolor abdominal, hiperhidrosis, rigidez musculoesquelética (músculo), inflamación articular, dolor musculoesquelético en el pecho, rigidez articular, disminución del apetito, sed, reacciones de fase aguda. No común: uveítis.

DENSIS
Solución Inyectable 5mg/100mL
Reg. I.S.P. N° F-23978/18

Reacciones adversas adicionales que fueron reportadas en los estudios individuales, pero no están incluidas en la Tabla 8 (debido a una menor frecuencia en el grupo Ácido Zoledrónico, en comparación al grupo placebo, cuando se agruparon los datos) incluyen:

Trastornos cardíacos: Fibrilación atrial*, palpitaciones;

Trastornos oculares: Hiperemia ocular;

Trastornos gastrointestinales: Gastritis, dolor de diente;

Trastornos generales y condiciones en el lugar de aplicación: reacción en el lugar de infusión;

Laboratorio: Proteína C-reactiva aumentada;

Trastornos nutricionales y metabólicos: Hipocalcemia;

Trastornos en el sistema nervioso: Disgeusia.

(*). Ver abajo "Descripción de reacciones adversas seleccionadas – Fibrilación atrial".

Prevención de osteoporosis en mujeres con osteopenia en la postmenopausia: El perfil general de seguridad y tolerabilidad del Ácido Zoledrónico en la prevención de osteoporosis en mujeres con osteopenia en la posmenopausia fue comparable al perfil de reacciones adversas reportado en el estudio de tratamiento de la osteoporosis en la postmenopausia con Ácido Zoledrónico. Sin embargo, hubo mayor incidencia de síntomas post-dosis en pacientes osteopénicos tratados con Ácido Zoledrónico que ocurrieran en hasta 3 días después de la aplicación: dolor, fiebre, escalofríos, mialgia, náuseas, cefalea, fatiga, mareos y artralgia. La mayoría de estos síntomas fueron leves a moderados y resueltos en 3 días después del inicio de la reacción. La incidencia de estos síntomas disminuyó en la dosis siguiente de Ácido Zoledrónico. Las sospechas de reacciones adversas asociadas (evaluación del investigador) con el tratamiento con Ácido Zoledrónico en la prevención de osteoporosis en mujeres con osteopenia en la postmenopausia, que ocurrieron más de una vez y que o no están incluidas en la Tabla 8 o fueron reportadas con mayor frecuencia en los estudios de prevención de osteoporosis en mujeres con osteopenia en la postmenopausia, se resumen en la Tabla 9 utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), no común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabla 9 - Las sospechas de reacciones adversas asociadas (evaluación del investigador) con el tratamiento con Ácido Zoledrónico en la prevención de osteoporosis en mujeres con osteopenia en la postmenopausia. Las reacciones adversas listadas son adicionales o son reportadas con mayor frecuencia que en la Tabla 8

Trastornos nutricionales y metabólicos	
Común:	Disminución del apetito
Disturbios psiquiátricos	
No común:	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy común	Cefalea
Común:	Temblor, letargo
No común:	Hipoestesia, disgeusia
Disturbios oculares	
Común	Conjuntivitis, dolor ocular, iritis
No común:	Turbidez visual
Disturbios gastrointestinales	
Muy común	Náusea

DENSIS
Solución Inyectable 5mg/100mL
Reg. I.S.P. N° F-23978/18

Común:	Dolor abdominal, dolor en el abdomen superior, estreñimiento
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	
Común:	Sudoración nocturna
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy común:	Mialgia
Común:	Dolor músculo-esquelético, espasmos musculares, dolor músculo-esquelético en el pecho, dolor en la mandíbula y dolor en el cuello
No común	Dolor en el lado
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	
Muy común:	Dolor, escalofríos
Común:	Edema periférico, reacciones relacionadas a la infusión, dolor en el pecho no cardíaco

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

- **Insuficiencia renal:** El tratamiento con bifosfonatos intravenosos, incluyendo el Ácido Zoledrónico, se asoció con insuficiencia renal manifestada como un deterioro de la función renal (esto es, creatinina sérica elevada) y en casos raros, insuficiencia renal aguda. La insuficiencia renal se observó después de la administración del Ácido Zoledrónico, especialmente en pacientes con comprometimiento renal preexistente o factores de riesgo adicionales (por ejemplo, pacientes de edad avanzada, pacientes oncológicos bajo quimioterapia, medicamentos nefrotóxicos concomitantes, terapia diurética concomitante, deshidratación grave, en la mayoría de los casos con una dosis de 4 mg cada 3 a 4 semanas, pero también después de una administración única.

La alteración en el aclaramiento (*clearance*) de creatinina (medida anualmente antes de la administración), y la incidencia de insuficiencia y daño renal fue comparable en ambos grupos tratados con Ácido Zoledrónico o placebo por 3 años. Se observó un aumento transitorio en la creatinina sérica en hasta 10 días después de la aplicación en el 1,8% de los pacientes tratados con Ácido Zoledrónico versus 0,8% de los pacientes tratados con placebo, 2,9% de los pacientes que continuaron recibiendo Ácido Zoledrónico (es decir, 6 años de exposición total de Ácido Zoledrónico) frente a 0,65% de los pacientes a los cuales se les discontinuó (es decir, 3 años de Ácido Zoledrónico en el estudio principal, en seguida, 3 años de placebo en el estudio de extensión) presentaron incrementos transitorios en la creatinina sérica. Sin embargo, la alteración promedio a partir de la creatinina sérica basal a lo largo del tiempo fue < 0,5 mmol/L para ambos grupos de tratamiento al final del estudio (es decir, 0,4 y 0,26 mmol/L para ambos tratamientos, respectivamente). En los estudios que sustentaron las indicaciones de prevención de fracturas clínicas después de las fracturas de cadera en hombres y mujeres, tratamiento de hombres con osteoporosis, tratamiento de prevención de osteoporosis inducida por glucocorticoides, la variación del aclaramiento (*clearance*) de creatinina (medida anualmente antes de cada perfusión), y la incidencia de insuficiencia y comprometimiento renal fue comparable en ambos grupos tratados con Ácido Zoledrónico y placebo o grupos de tratamiento comparador. En el estudio de prevención de osteoporosis en mujeres con osteopenia en la postmenopausia, la variación del aclaramiento (*clearance*) de creatinina (medida anualmente antes de cada perfusión y un mes después de la primera dosis) y la incidencia de insuficiencia y daño renal fueron comparable en los grupos Ácido Zoledrónico y placebo.

DENSIS
Solución Inyectable 5mg/100mL
Reg. I.S.P. N° F-23978/18

- **Hipocalcemia:** Aproximadamente 0,2% de los pacientes presentaron disminución notable de los niveles de calcio sérico y valores menores que 1,87 mmol/L después de la administración de Ácido Zoledrónico. No se observó ningún caso sintomático de hipocalcemia 0,4% de los pacientes que recibieron placebo durante el estudio principal y el Ácido Zoledrónico durante el estudio de extensión, confirmaron eventos de hipocalcemia. No existieron eventos de hipocalcemia confirmados en los otros grupos de tratamiento. Todos los casos fueron asintomáticos, no se requirió ningún tratamiento o intervención. Estudios sobre tratamiento de hombres con osteoporosis y tratamiento y prevención de osteoporosis inducida por glucocorticoides, no reportaron pacientes que requirieran tratamiento de emergencia con niveles de calcio sérico por debajo de 1,87 mmol/L.

En los estudios de prevención de osteoporosis en mujeres con osteopenia en la postmenopausia, hubo una paciente con calcio sérico por debajo de 1,87 mmol/L que requirió de tratamiento de emergencia. En los estudios de enfermedad de Paget, se observó hipocalcemia sintomática en aproximadamente 1% de los pacientes, todos los casos se resolvieron.

- **Reacciones locales:** Tras la administración de Ácido Zoledrónico se han observado reacciones locales en el sitio de la infusión, tales como eritema, hinchazón o dolor. Se reportaron (0,7%) reacciones en el lugar de aplicación como enrojecimiento, inflamación y/o dolor después de la administración del Ácido Zoledrónico. La incidencia de este evento fue comparable en ambos grupos de tratamiento con Ácido Zoledrónico y placebo. En el tratamiento de la osteoporosis en hombres, la incidencia de estos eventos fue de 2,6% en el grupo en tratamiento con Ácido Zoledrónico y de 1,4% en el grupo en tratamiento con alendronato. En el estudio de tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, no se reportaron reacciones locales. En el estudio de prevención de la osteoporosis en mujeres con osteopenia en la postmenopausia, la incidencia de estos eventos fue de 1,1% en el grupo en tratamiento con Ácido Zoledrónico comparado con 2,0% en el grupo en tratamiento con placebo.

- **Osteonecrosis de la mandíbula:** Se reportaron casos de osteonecrosis (principalmente de la mandíbula) predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos, incluyendo el Ácido Zoledrónico (no común). Muchos de estos pacientes presentaron señales de infección local incluyendo osteomielitis, y la mayoría de los reportes refirieron pacientes con cáncer después de la extracción de dientes o cirugías dentales. La osteonecrosis de mandíbula posee muchos factores de riesgo bien documentados incluyendo un diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (por ejemplo, quimioterapia, medicamentos antiangiogénicos, radioterapia y corticosteroides) y condiciones de comorbilidad (por ejemplo, anemia, coagulopatías, infección, enfermedad dental preexistente). Aunque no se determinó relación de causalidad, es prudente evitar cirugías dentales ya que la recuperación puede ser prolongada (ver "Advertencias y precauciones").

- **Fibrilación atrial:** En estudios se ha reportado una mayor incidencia de fibrilación atrial (auricular) en pacientes tratados con Ácido Zoledrónico, en comparación con placebo. El mecanismo que origina el aumento de la incidencia de la fibrilación atrial se desconoce. Las diferencias observadas no han sido estadísticamente significativas.

Reacciones adversas de reportes espontáneos post-comercialización: Las siguientes reacciones adversas derivaron de reportes espontáneos y casos de literatura en la experiencia de post-comercialización con Ácido Zoledrónico. Siendo reportadas espontáneamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia de forma segura, por lo que ésta

DENSIS
Solución Inyectable 5mg/100mL
Reg. I.S.P. N° F-23978/18

se clasifica como desconocida. Estas reacciones adversas se listan de acuerdo con la clasificación de sistemas y órganos de MedDRA en la que se presentan por orden decreciente de gravedad.

Trastornos oculares: Escleritis y Paroftalmia;

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacción anafiláctica, choque anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, urticaria;

Alteraciones Nutricionales y Metabólicas: deshidratación secundaria a síntomas post-dosificación, tales como pirexia, vómitos y diarrea; hipotensión en pacientes con factores de riesgo subyacentes;

Alteraciones Músculo-Esqueléticas y del tejido Conjuntivo: osteonecrosis de la mandíbula (ver "Advertencias y precauciones");

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal con necesidad de diálisis o con resultado fatal*, insuficiencia renal (ver "Advertencias y precauciones").

(*) Especialmente en pacientes con comprometimiento renal preexistente u otros factores de riesgo tales como edad avanzada, medicamentos nefrotóxicos concomitantes, terapia diurética concomitante, o deshidratación en el periodo de la perfusión.

Atención: este producto es un medicamento que posee nueva indicación terapéutica y, aunque las investigaciones hayan indicado eficacia y seguridad aceptables, aunque indicado y utilizado correctamente, pueden ocurrir eventos adversos imprevistos o desconocidos. En este caso, notifique los eventos adversos al Instituto de Salud Pública de Chile (ISP).

Las vías disponibles para notificar se encuentran publicadas en:

<http://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia> 1/nram

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Forma de administración: El Ácido Zoledrónico (5 mg/100 mL solución lista para perfusión) se administra intravenosamente a través de un sistema de perfusión con toma de aire, a una velocidad constante. El tiempo de perfusión debe ser como mínimo 15 minutos.

-Instrucciones de uso y manipulación: El Ácido Zoledrónico no se debe mezclar ni administrar intravenosamente con ningún otro medicamento y se debe administrar a través de una línea de perfusión independiente a una velocidad de infusión constante. Si esta refrigerado, se debe permitir que la solución alcance temperatura ambiente antes de la administración. Se deben seguir técnicas asépticas para la preparación de la perfusión. Se debe usar en dosis única. Cualquier cantidad no utilizada se debe descartar. Únicamente se debe utilizar si la solución es límpida, incolora y libre de partículas extrañas y sin alteración del color.

-Incompatibilidades: El Ácido Zoledrónico, solución para perfusión intravenosa, no se debe dejar entrar en contacto con otra solución que contenga calcio u otro catión bivalente.

Este producto es compatible con los materiales típicos de guías de infusión como Cloruro de Polivinilo (PVC), Poliuretano (PU) y Polietileno (PE).

POSOLOGÍA

– **General:** La incidencia de los síntomas posteriores a la dosis que ocurran en un plazo de hasta 3 días después de la administración del Ácido Zoledrónico, se pueden disminuir con la administración

DENSIS
Solución Inyectable 5mg/100mL
Reg. I.S.P. N° F-23978/18

de Acetaminofeno o Ibuprofeno inmediatamente después del Ácido Zoledrónico. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados antes de la administración del Ácido Zoledrónico. Esta condición es especialmente importante en personas de edad avanzada o pacientes recibiendo terapia diurética (ver "Advertencias y precauciones").

- **Tratamiento de la osteoporosis en la postmenopausia:** Para el tratamiento de la osteoporosis en la postmenopausia la dosis recomendada es una perfusión única intravenosa de 5 mg de Ácido Zoledrónico administrada una vez al año. La ingesta adecuada de suplementos de calcio y vitamina D es importante en mujeres con osteoporosis si la ingesta dietética es inadecuada (ver "Advertencias y precauciones").

- **Prevención de fracturas clínicas después de fractura de cadera:** Para la prevención de fracturas clínicas después de fractura de cadera por trauma de bajo impacto, la dosis recomendada es una perfusión única intravenosa de 5 mg de Ácido Zoledrónico administrado una vez por año. En los pacientes con fractura reciente de cadera por trauma de bajo impacto, se recomienda administrar una dosis de carga de 50.000 a 125.000 UI de vitamina D por Vía Oral o Intramuscular antes de la primera infusión de Ácido Zoledrónico. Se recomienda la ingesta de suplementos de calcio y vitamina D a pacientes tratados para la prevención de fracturas clínicas después de fractura de cadera por trauma de bajo impacto (ver "Advertencias y precauciones").

- **Tratamiento de hombres con osteoporosis para aumentar la densidad mineral ósea:** Para el tratamiento de la osteoporosis en hombres, la dosis recomendada es una perfusión única intravenosa de 5 mg de Ácido Zoledrónico administrada una vez al año. La ingesta adecuada de suplementos de calcio y vitamina D es importante en hombres con osteoporosis si la ingesta dietética es inadecuada (ver "Advertencias y precauciones").

- **Tratamiento y prevención de osteoporosis inducida por glucocorticoides:** Para el tratamiento y prevención de osteoporosis inducida por glucocorticoides, la dosis recomendada es una perfusión única intravenosa de 5 mg de Ácido Zoledrónico administrada una vez al año. La ingesta adecuada de suplementos de calcio y vitamina D es importante en pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides si la ingesta dietética es inadecuada (ver "Advertencias y precauciones").

- **Prevención de osteoporosis en mujeres en la postmenopausia:** Para la prevención de osteoporosis en mujeres con osteopenia en la postmenopausia, la dosis recomendada es una perfusión única intravenosa de 5 mg de Ácido Zoledrónico. Una evaluación anual del riesgo de fractura de la paciente y la respuesta clínica al tratamiento deben guiar la decisión de cuándo debe realizarse el retratamiento. Para prevención de osteoporosis en mujeres con osteopenia en la postmenopausia es importante que las pacientes reciban suplementos de calcio y vitamina D si la ingesta por la dieta es inadecuada (ver "Advertencias y precauciones").

- **Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget:** Para el tratamiento de la enfermedad de Paget, el Ácido Zoledrónico debe ser prescrito únicamente por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad. La dosis recomendada es una perfusión única intravenosa de 5 mg de Ácido Zoledrónico.

Re-Tratamiento de la enfermedad de Paget

Repetición del tratamiento de la enfermedad de Paget: Después del tratamiento inicial de la osteítis deformante con Ácido Zoledrónico, se observó un período de remisión prolongado de unos 7.7 años en promedio en los pacientes que respondían al tratamiento.

DENSIS
Solución Inyectable 5mg/100mL
Reg. I.S.P. N° F-23978/18

Dado que la osteítis deformante es una enfermedad que dura toda la vida, será probablemente necesario volver a tratarla en algún momento. La repetición del tratamiento de la osteítis deformante consiste en una infusión intravenosa adicional de 5 mg de Ácido Zoledrónico tras dejar transcurrir por lo menos un año después del tratamiento inicial. La determinación periódica de las cifras séricas de Fosfatasa Alcalina del paciente, por ejemplo, cada 6 o 12 meses y la respuesta clínica al tratamiento permitirán determinar de forma individual cuál es el mejor momento para volver a tratar al paciente.

En ausencia de un agravamiento de los síntomas clínicos (es decir, de síntomas de dolor o de compresión de los huesos) o de una gammagrafía ósea indicativa de una recidiva de la osteítis deformante, no se debe administrar una segunda infusión intravenosa de Ácido Zoledrónico antes de haber dejado transcurrir por lo menos 12 meses después del tratamiento inicial.

En pacientes con enfermedad de Paget, la ingesta adecuada de vitamina D se recomienda de forma asociada a la administración del Ácido Zoledrónico. Adicionalmente, es muy recomendable la administración adecuada de Calcio, correspondiente a por lo menos 500 mg de calcio elemental, dos veces al día, garantizados en pacientes con enfermedad de Paget, por lo menos durante los primeros 10 días después de la administración de Ácido Zoledrónico (ver "Advertencias y precauciones").

POBLACIONES ESPECIALES

- Pacientes con insuficiencia renal

El uso de Ácido Zoledrónico en pacientes con *clearance* (aclaramiento) de creatinina <35 mL/min está contraindicado (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones"). No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina \geq 35 ml/min.

- Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis (ver "Propiedades farmacocinéticas").

- Pacientes geriátricos (65 años o más)

No es necesario un ajuste de dosis ya que la biodisponibilidad, distribución y eliminación fueron similares en pacientes de edad avanzada o más jóvenes.

- Pacientes pediátricos

El uso de Ácido Zoledrónico no se recomienda en niños y adolescentes con edad menor de 18 años, debido a que no se dispone de datos de seguridad y eficacia en este grupo.

SOBREDOSIS:

La experiencia clínica con sobredosis aguda es limitada. Los pacientes que reciban dosis superiores a las recomendadas deben ser vigilados cuidadosamente. Si se produce una sobredosis que suponga una hipocalcemia clínicamente significativa, se puede revertir con suplementos orales de calcio y/o una perfusión intravenosa de Gluconato de Calcio.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en su envase original, en un lugar fresco y seco, a temperatura ambiente (a no más de 30°C). Una vez abierto el frasco, el medicamento debe utilizarse inmediatamente para evitar la contaminación microbiana. Deberá descartarse cualquier parte de solución no utilizada.

DENSIS
Solución Inyectable 5mg/100mL
Reg. I.S.P. N° F-23978/18

Si la solución no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superior a 24 horas de 2 a 8 °C. Antes de volver a utilizarla, la solución debe estar a temperatura ambiente.

Antes de usar, verificar el aspecto del medicamento. Si se encuentra dentro del período de validez y observa cualquier cambio en la apariencia, consultar al médico o farmacéutico para averiguar si puede utilizarse.

Características del producto: El Ácido Zoledrónico es una solución transparente, incolora, exenta de partículas extrañas. Se presenta en envase de 100 mL con sistema cerrado como solución para perfusión lista para su uso.

BIBLIOGRAFÍA:

Referencias

1. Clinical Overview in treatment of post-menopausal women with osteoporosis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 31 Aug 06. [11]
2. Summary of Clinical Efficacy in treatment of post-menopausal women with osteoporosis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 Aug 06. [14]
3. Summary of Clinical Safety in treatment of post-menopausal women with osteoporosis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 31 Aug 06. [15]
4. Expert Statement to support the recommendation for a loading dose of vitamin D in patients with a recent low-trauma hip fracture. Novartis AG. Basel, Switzerland. 09 Sep 08. [41]
5. ZOL446L2310 Multinational, multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled, parallel group study assessing the efficacy of intravenous zoledronic acid in preventing subsequent osteoporotic fractures after a hip. Full Clinical Study Report. Novartis East Hanover. N.J. US. Jul 07. [18]
6. ZOL446L, 2.5 Clinical Overview in the prevention of clinical fractures after hip fracture. Novartis AG. Basel, Switzerland. 18 Jul 07.2. Nonclinical Overview. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 05 Apr 04. [19]
7. Expert Statement to support mortality benefit information observed in study CZOL446L2310 in clinical section of BPI. Novartis AG. Basel, Switzerland. 09 Sep 08. [40]
8. Clinical Expert statement. Update of the CDS: Adverse reactions to support Male Osteoporosis based on study CZOL446M2308. Novartis AG. Basel, Switzerland. 16 Jan 08. [30]
9. ZOL446M, 2.5 Clinical Overview in male osteoporosis. Used for US submission of male osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 17 Jan 08. [28]
10. Summary of Clinical Efficacy in the treatment of male osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. Used for US submission of male osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 18 Jan 08. [33]
11. Clinical Expert statement. Update of the CDS: Adverse reactions to support Treatment and Prevention of Glucocorticoid Induced Osteoporosis based on study CZOL446O2306. Novartis AG. Basel, Switzerland. 16 Jan 08. [32] (datos en archivo)
12. ZOL446O, 2.5 Clinical Overview in the treatment and prevention of glucocorticoid induced osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 15 Jan 08. [29]
13. Summary of Clinical Efficacy in the treatment and prevention of glucocorticoid induced osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 16 Jan 08. [34]
14. Summary of Clinical Safety in the treatment of male osteoporosis and the treatment and prevention of glucocorticoid osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. Used for US submission of male osteoporosis. 17 Jan 08. [31]
15. Clinical Study Report: A 2-year randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of intravenous zoledronic acid 5 mg administered either annually at randomization and 12 months, or administered at randomization only in the prevention of bone loss in postmenopausal women with osteopenia. Study no. ZOL446N2312. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 10 Jul 08. [35]
16. 2.5 Clinical Overview in prevention of postmenopausal osteoporosis. ZOL446N. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 Aug 08. [36]

DENSIS
Solución Inyectable 5mg/100mL
Reg. I.S.P. N° F-23978/18

17. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in prevention of postmenopausal osteoporosis. ZOL446N. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 Aug 08. [37]
 18. Clinical Overview in Paget's disease of the bone (osteitis deformans). Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, New Jersey, USA. 06 Apr 04. [3]
(osteitis deformans). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 06 Apr 04. [7]
 20. Summary of Clinical Safety in treatment of Paget's disease of the bone. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 06 Apr 04. [8]
 21. Toxicology Written Summary. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 31 Mar 04. [2]
 22. Nonclinical Overview. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 05 Apr 04. [5]
- <https://medlineplus.gov>
 - www.vademecum.es
 - www.rxlist.com
 - www.medizzine.com
 - www.drugs.com