

**VARIDRONICO®**  
**Ácido Zoledrónico 4 mg**  
Polo Liofilizado Inyectable - Para uso intravenoso  
VENTA BAJO RECETA INDUSTRIA ARGENTINA  
Cada frasco-ampolla contiene:  
Ácido Zoledrónico Monohidratado (Equivalente a 4,0 mg de Ácido Zoledrónico Anhidro).....4,264 mg  
Manitol .....100,0 mg  
Citrate de sodio .....36,0 mg  
Cada ampolla de diluyente contiene:  
Agua para inyección.....5,0 ml

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**  
Regulador del metabolismo óseo. Tratamiento de metástasis óseas osteolíticas, osteoblásticas y mixtas de tumores sólidos y de lesiones osteolíticas del mieloma múltiple, junto con una terapia anti-neoplásica convencional. Tratamiento de la hipercalcemia de neoplasia maligna (HNM).

**FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA:**  
**Propiedades farmacocinéticas:**  
Las infusiones únicas y repetidas de 5 y 15 minutos de 2, 4, 8 y 16 mg de ácido zoledrónico en 64 pacientes con metástasis ósea permitieron obtener los datos farmacocinéticos siguientes, que resultaron ser independientes de la dosis.  
Tras iniciar la infusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del fármaco aumentaron rápidamente alcanzando su valor máximo al final del período de infusión, seguido por un rápido descenso a un 10% del valor máximo después de 4 horas y de < 1% del valor máximo después de 24 horas, con un subsecuente período prolongado de concentraciones muy bajas que no superaban 0,1% del valor máximo antes de la segunda infusión del fármaco al vigésimo octavo día.  
El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina mediante un proceso bifásico: desaparición bifásica rápida de la circulación sistémica, con vidas medias de  $t_{1/2\alpha}$  0,24 y  $t_{1/2\beta}$  1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una vida media con eliminación terminal de 112y de 146 horas. No hubo acumulación del fármaco en el plasma después de administrar dosis múltiples del fármaco cada 28 días. 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 el resto se ve principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente volviendo a la circulación general y luego se elimina por vía renal. La depuración corporal total es igual a 5,04 ± 2,5 l/h, independiente de la dosis, y no se ve afectada por el sexo, edad, raza ni peso corporal. Un aumento del tiempo de infusión de 5 a 15 minutos causó una disminución de la concentración del ácido zoledrónico del 30% al final de la infusión, pero no afectó al área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC). No se dispone de datos farmacocinéticos del ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia ni en pacientes con insuficiencia hepática.  
El ácido zoledrónico no inhibe las enzimas del citocromo P-450 humano *in vitro*, no sufre biotransformación, y en estudios con animales, menos del 3% de la dosis de VARIDRONICO administrada pudo recuperarse en las heces, lo cual indica que la función hepática no desempeña un papel importante en la farmacocinética del ácido zoledrónico.

**Falla renal:**  
La depuración (clearance) renal de ácido zoledrónico es directamente proporcional a la depuración (clearance) de la creatinina y representa el 75±3 % de la depuración de ésta última, cuya media es de 84±29 ml/min (variación de 22 y 143 ml/min) en los 64 pacientes con neoplasias estudiadas. El análisis de la población mostró que para un paciente con depuración (clearance) de 20 ml/min (insuficiencia renal severa) o 50 ml/min (insuficiencia renal moderada), el clearance esperado para el ácido zoledrónico sería de 37% o 72% respectivamente de la de un paciente con una depuración (clearance) de creatinina de 84 ml/min. Se dispone de limitada información farmacocinética en pacientes con deterioro de la función renal severa (depuración (clearance) de creatinina < 30 ml/min). El uso de VARIDRONICO no está recomendado en pacientes con falla renal aguda (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

**Propiedades farmacodinámicas:**  
Hipercalcemia en neoplasias y metástasis óseas de tumores sólidos.  
El ácido zoledrónico pertenece a una nueva clase de bifosfonatos muy potentes que actúan principalmente en el hueso. Es uno de los inhibidores de la resorción ósea osteoclástica más potentes conocidos hasta la fecha.  
La acción selectiva de los bifosfonatos en el hueso se basa en su alta afinidad por el hueso mineralizado, aunque el mecanismo molecular preciso que conduce a la inhibición de la actividad osteoclástica aún se desconoce. En los estudios de largo plazo con animales, el ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea sin perjudicar la formación, la mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso. El ácido zoledrónico, además de ser un inhibidor muy potente de la resorción ósea, también posee varias propiedades antitumorales que podrían contribuir a la eficacia global que se observa durante el tratamiento de las osteopatías metastásicas. Los ensayos preclínicos han evidenciado las siguientes propiedades:  
*In vivo*: Inhibición de la resorción ósea por osteoclastos, lo cual altera el microentorno medular haciéndolo menos propicio para el crecimiento de células tumorales, actividad antiangiogénica y actividad analgésica.

**Resultados de ensayos clínicos en el tratamiento de hipercalcemia inducida por neoplasias**  
Los ensayos clínicos en hipercalcemia inducida por neoplasias demostraron que el ácido zoledrónico se caracteriza por disminuir el calcio sérico y la excreción urinaria de calcio.  
Para evaluar los efectos de VARIDRONICO frente a pamidronato 90 mg, se combinaron en un análisis pre planificado los resultados de dos ensayos clínicos "pivote" realizados en pacientes con hipercalcemia inducida por neoplasias. Los resultados demostraron que VARIDRONICO 4 mg y 8 mg eran estadísticamente superiores a pamidronato 90 mg en cuanto a la proporción de

próstata (214 hombres tratados con 4 mg de VARIDRONICO frente a 208 que recibieron placebo), después de los 15 meses iniciales de tratamiento, 186 pacientes continuaron por un adicional de 9 meses, siendo la duración total del tratamiento doble ciego de 24 meses. VARIDRONICO (4 mg) presentó una ventaja significativamente mayor que el placebo respecto a la proporción de pacientes que experimentaron por lo menos un AER (38% con VARIDRONICO 4 mg frente al 49% con placebo, p = 0,028), retrasando la mediana de tiempo hasta el primer AER (448 días para VARIDRONICO 4 mg vs 321 días para el placebo p=0,002) y redujo la incidencia anual de acontecimiento por paciente –tasa de morbilidad esquelética (0,77 para VARIDRONICO 4 mg vs 1,47 para placebo, p=0,005). El análisis de evento múltiple mostró una reducción del riesgo del 36% en desarrollar acontecimientos esqueléticos relacionados en el grupo VARIDRONICO comparado con placebo (p= 0,002). El dolor fue medido basal y periódicamente a lo largo del estudio. Los pacientes que recibieron VARIDRONICO presentaron menor incremento del dolor que aquellos que estaban recibiendo placebo y las diferencias alcanzaron significancia a los meses 3, 9, 21 y 24. Menos pacientes con VARIDRONICO padecieron fracturas patógenas. Los efectos del tratamiento fueron menos pronunciados en pacientes con lesiones blásticas. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 4.

**Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de próstata que Recibieron terapia hormonal)**

	Año AER (HNM)		Fracturas*		Radioterapia ósea	
	Varidronico	Placebo	Varidronico	Placebo	Varidronico	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporción de pacientes con AER (%)	38	49	17	25	26	33
Valor p	0,028		0,053		0,118	
Mediana de tiempo hasta el AER (días)	488	321	NA	NA	NA	640
Valor p	0,009	1,43	0,20	0,20	0,45	0,42
Tasa de Morbilidad esquelética	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,53
Valor p	0,005		0,023		0,060	
Reducción de riesgo de padecer acontecimientos múltiples ** (%)	36	-	NAp	NAp	NAp	NAp
Valor p	0,002		NAp		NAp	

\*Incluye Fracturas vertebrales y no vertebrales  
\*\* Considera todos los acontecimientos esqueléticos, el número total, como así también el tiempo a cada evento durante el estudio.  
NA: No alcanzable  
NAp: No aplicable

En un tercer estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego se comparó VARIDRONICO con pamidronato 90 mg. Se trataron 1122 pacientes con mieloma múltiple o neoplasia de mama con al menos una lesión ósea (564 con VARIDRONICO 4 mg y 558 con pamidronato 90 mg cada 3 a 4 semanas). Ocho pacientes fueron excluidos del análisis de eficacia por no cumplir con las normas de buena práctica clínica. Ingresaron 506 pacientes en la fase de extensión doble ciego por 12 meses. La duración del tratamiento total fue de hasta 24 meses. Los resultados demostraron que VARIDRONICO 4 mg tuvo una eficacia comparable con una infusión intravenosa de 90 mg de pamidronato en la prevención de acontecimientos esqueléticos relacionados. Los análisis de acontecimientos múltiples revelaron una reducción significativa del riesgo del 16 % (p= 0,030) en pacientes tratados con VARIDRONICO 4 mg. En la tabla se presentan los resultados de eficacia.

**Resultados de eficacia (pacientes con cáncer de mama o mieloma múltiple):**

	Año AER (HNM)		Fracturas*		Radioterapia ósea	
	Varidronico	Placebo	Varidronico	Placebo	Varidronico	Placebo
N	561	555	561	555	561	555
Proporción de pacientes con AER (%)	48	52	37	39	19	24
Valor p	0,158		0,653		0,037	
Mediana de tiempo hasta el AER (días)	376	356	NA	714	NA	NA
Valor p	0,153		0,672		0,028	
Tasa de Morbilidad esquelética	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valor p	0,084		0,614		0,015	
Reducción de riesgo de padecer acontecimientos múltiples ** (%)	16	-	NAp	NAp	NAp	NAp
Valor p	0,030		NAp		NAp	

\* Incluye fracturas vertebrales y no vertebrales  
\*\* Considera todos los acontecimientos esqueléticos, el número total, como así también el tiempo a cada acontecimiento durante el estudio.  
NA: No alcanzable  
NAp: No aplicable

**Resultados de ensayos clínicos en el tratamiento de hipercalcemia inducida por neoplasias**  
Los ensayos clínicos en hipercalcemia inducida por neoplasias demostraron que el ácido zoledrónico se caracteriza por disminuir el calcio sérico y la excreción urinaria de calcio.  
Para evaluar los efectos de VARIDRONICO frente a pamidronato 90 mg, se combinaron en un análisis pre planificado los resultados de dos ensayos clínicos "pivote" realizados en pacientes con hipercalcemia inducida por neoplasias. Los resultados demostraron que VARIDRONICO 4 mg y 8 mg eran estadísticamente superiores a pamidronato 90 mg en cuanto a la proporción de

pacientes con respuesta completa al día 7 y día 10. Hubo una normalización más rápida de las concentraciones corregidas de calcio sérico en el día 4 para VARIDRONICO 8 mg y en el día 7 para VARIDRONICO 4 y 8 mg.  
Se observaron las siguientes tasas de respuesta:

**Proporción de individuos con respuesta completa (por día) en los estudios combinados de HNM (Hipercalcemia asociada a Neoplasias):**

	Día 4	Día 7	Día 10
Az. Zoledrónico 4 mg (N=86)	83,3% (p<0,001)	82,6% (p<0,001)*	88,4% (p<0,001)*
Az. Zoledrónico 8 mg (N=90)	55,6% (p<0,001)*	53,3% (p<0,001)*	56,7% (p<0,01)*
90 mg de pamidronato (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

\* Valores de p que indican una superioridad estadística respecto al pamidronato.  
General

La mediana de tiempo hasta la normocalcemia fue de 4 días. Al décimo día, el porcentaje de respuesta fue del 87-88% en los grupos tratados con VARIDRONICO frente al 70% con 90 mg de pamidronato. La mediana de tiempo hasta observar recidiva (nuevo incremento de los valores de calcio sérico corregidos respecto a la albúmina ≥ 2,9 mmol/l) fue de 30 a 40 días para los pacientes tratados con VARIDRONICO frente a 17 días para los tratados con 90 mg de pamidronato. Los resultados indican que ambas dosis de VARIDRONICO eran estadísticamente superiores a 90 mg de pamidronato con respecto al tiempo hasta la recidiva. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas dosis de VARIDRONICO. En los ensayos clínicos realizados en pacientes con hipercalcemia asociada a neoplasia maligna (HNM), el perfil de seguridad global en los tres grupos de tratamiento (4 y 8 mg de ácido zoledrónico y 90 mg de pamidronato) fue similar en tipo y gravedad.

**CONTRAINDICACIONES:**  
Hipercalcemia (ver "ADVERTENCIAS").  
Insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina <35 ml/min. (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES")  
Embarazo y lactancia (ver "Embarazo" y "Lactancia").  
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes o a cualquier bifosfonato.

**ADVERTENCIAS:**  
General  
Antes de la administración de VARIDRONICO 4 mg, los pacientes deben ser hidratados de manera apropiada. Esto es especialmente importante en los pacientes de edad avanzada y en los que reciben tratamiento con diuréticos.

**Hipercalcemia y metabolismo mineral**  
Antes de iniciar el tratamiento con VARIDRONICO 4 mg, se debe tratar de manera efectiva la hipercalcemia preexistente con un complemento adecuado de calcio y vitamina D (ver "CONTRAINDICACIONES"). De la misma manera, es necesario estar debidamente actualizado otro tratamiento del metabolismo óseo (por ejemplo, el aumento o la disminución de la funcionalidad de la glándula paratiroidea, cirugía de tiroides, cirugía de paratiroides, síndromes de mala absorción, extirpación del intestino delgado antes de iniciar VARIDRONICO 4 mg). Se recomienda firmemente el monitoreo de los niveles de calcio y minerales (fósforo y magnesio) en estos pacientes.  
La enfermedad ósea de Paget se caracteriza por un elevado recambio óseo. Se recomienda especialmente que los pacientes con enfermedad ósea de Paget reciban la dosis diaria recomendada de calcio, vitamina D, sobre todo durante los primeros 10 días que siguen a la administración de VARIDRONICO 4 mg. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas de hipocalcemia. Además el médico debe controlar clínicamente a los pacientes con riesgo de desarrollarla.  
Se deberá informar a todas las pacientes posmenopáusicas con osteoporosis acerca de la importancia de la suplementación con calcio y vitamina D para mantener los niveles de calcio sérico (ver "POSOLÓGIA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN", "REACCIONES ADVERSAS").

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

**Prevención de fracturas clínicas tras una factura de cadera**  
Se recomienda el aporte suplementario de calcio y de vitamina D en los pacientes que reciben tratamiento para prevenir las fracturas clínicas tras una fractura de cadera.  
**Deterioro renal**  
La dosis única de VARIDRONICO 4 mg no deberá exceder los 5 mg y el tiempo de infusión no deberá ser inferior a 15 minutos (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").  
El uso de VARIDRONICO 4 mg en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <35 ml/min), está contraindicado debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal en esta población.  
Se observó deterioro renal luego de la administración de VARIDRONICO 4 mg, (ver "Reacciones adversas", reportadas espontáneamente tras la comercialización) especialmente en pacientes con compromiso renal preexistente o factores de riesgo adicionales (p. ej.: Edad avanzada, pacientes oncológicos que reciben quimioterapia, medicaciones nefrotóxicas concomitantes, medicación diurética concomitante (ver "Interacciones"), o deshidratación después de la administración de VARIDRONICO 4 mg. El daño renal se ha observado en los pacientes después de una sola administración. En

pacientes con deterioro renal subyacente o con cualquiera de los factores de riesgo descriptos más arriba, raramente ha ocurrido insuficiencia renal que requiera diálisis o con desenlace fatal.  
Se deberán tener en cuenta las siguientes precauciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas a nivel renal:  
• Se deberá calcular el clearance de creatinina (p. ej. Mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) antes de cada dosis de VARIDRONICO 4 mg. El aumento transitorio en el nivel de creatinina sérica puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal, considerando el control provisorio de la creatinina sérica en pacientes de riesgo.  
• VARIDRONICO 4 mg debe ser utilizado con precaución cuando es usado concomitantemente con otros productos medicinales que tengan impacto en la función renal (ver "Interacciones").  
• Los pacientes, especialmente los de edad avanzada y aquellos que reciben medicación diurética, deben ser hidratados apropiadamente antes de la administración de VARIDRONICO 4 mg.  
• La dosis única de VARIDRONICO 4 mg no debe exceder los 5 mg y la duración de la infusión no debe ser menor a los 15 min (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

**Osteonecrosis de la mandíbula**  
Osteonecrosis de la mandíbula (ONM): se ha notificado la aparición de una osteonecrosis de la mandíbula de forma predominante en pacientes cancerosos, tratados con bifosfonatos intravenosos, entre ellos el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. La mayor parte de los casos notificados se han asociado con intervenciones odontológicas tales como extracciones. Muchos tenían signos de infección local, incluso de osteomielitis. Algunos casos ocurrieron en pacientes con osteoporosis posmenopáusicas tratadas con bifosfonatos orales o intravenosos. Antes de iniciar un tratamiento con bifosfonatos se debe considerar la realización de un examen dental, tomando las medidas preventivas odontológicas apropiadas, en los pacientes con factores de riesgo acompañantes (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, corticosteroides, higiene dental deficiente). Mientras que dure el tratamiento y siempre que sea posible, estos pacientes deberán evitar cualquier intervención odontológica cruenta.  
Si los pacientes desarrollan una osteonecrosis de la mandíbula mientras reciben un tratamiento de bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbarla. No existen datos disponibles que sugieran si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que requieren una cirugía dental. El plan de tratamiento de cada paciente deberá basarse en el criterio clínico del médico tratante, tras una evaluación individual de los riesgos y beneficios.

**Fracturas atípicas del fémur**  
Se han reportado fracturas atípicas subtrocanterea y diafisarias de fémur en asociación con la terapia con bifosfonatos, principalmente en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo para osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por encima del ensanchamiento suprapatelar. Estas fracturas se producen después de un tratamiento mínimo o inexistente, y algunos pacientes experimentan dolor en el muslo o la ingle semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Las fracturas son a menudo bilaterales, por lo tanto debería examinarse el fémur contralateral en pacientes tratados con bifosfonatos que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha reportado mala cicatrización de estas fracturas. La interrupción del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con sospecha de fractura atípica de fémur debe ser considerada hasta realizarse una evaluación del paciente basada en una evaluación riesgo-beneficio individual. La causalidad no ha sido establecida, ya que estas fracturas también se producen en pacientes con osteoporosis que no han sido tratados con bifosfonatos.  
Durante el tratamiento con bifosfonatos, incluyendo VARIDRONICO 4 mg, los pacientes deben ser advertidos de reportar cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle, o todo paciente que presente estos síntomas debe ser evaluado por la posible fractura del fémur.

**PRECAUCIONES:**  
VARIDRONICO 4 mg NO DEBE SER UTILIZADO DURANTE EL EMBARAZO. VARIDRONICO 4 mg puede causar daño fetal si se lo administra a mujeres embarazadas. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con esta medicación se le deberá informar del daño potencial al feto. Se deberá recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con VARIDRONICO 4 mg (ver "CONTRAINDICACIONES" y "PRECAUCIONES").

**Dolor músculo esquelético**  
En la experiencia post marketing, en forma infrecuente, se ha comunicado la aparición de dolor intenso y en ocasiones incapacitante de huesos, articulaciones o músculos en los pacientes tratados con bifosfonatos, entre ellos VARIDRONICO 4 mg.  
El tiempo hasta el comienzo de los síntomas varió de un día a varios meses después de la infusión del fármaco. Se deberá considerar la suspensión del tratamiento con VARIDRONICO 4 mg en el futuro si se desarrollan síntomas severos. La mayoría de los pacientes tuvo alivio de los síntomas después de interrumpir la administración de la medicación. Un subgrupo de pacientes tuvo recurrencia de los síntomas cuando se volvió a administrar el mismo u otro bifosfonato (ver "REACCIONES ADVERSAS").

**Pacientes con asma:**  
Si bien no se los observó en los estudios clínicos con VARIDRONICO 4 mg, se informaron casos de broncoconstricción en pacientes sensibles a la aspirina que recibían bifosfonatos. Usar VARIDRONICO 4 mg con cuidado en pacientes sensibles a la aspirina.

365mmx270mm

## INTERACCIONES

No se han realizado estudios específicos de la interacción farmacológica *in vivo* con el ácido zoledrónico. Los estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron baja afinidad del ácido zoledrónico para los componentes celulares de la sangre humana. *In vitro*, la media de unión a proteínas plasmáticas del ácido zoledrónico humanas varió del 28% en 200 µg/ml al 53% en 10 µg/ml. Los estudios *in vivo* demostraron que el ácido zoledrónico no es metabolizado, y se excreta en la orina como fármaco intacto. El ácido zoledrónico no es metabolizado por el organismo y no afecta las enzimas del citocromo humano P450 *in vitro* (ver "Propiedades farmacocinéticas").

### Fármacos que pueden afectar la función renal

El ácido zoledrónico se elimina por vía renal. Es necesario tener cautela cuando VARIDRONICO 4 mg se administra en asociación con productos medicinales que pueden afectar de manera significativa la función renal (por ejemplo, aminoglucósidos o diuréticos que pueden producir deshidratación).

### Fármacos eliminados principalmente por vía renal

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

### Aminoglucósidos

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

### Diuréticos de asa

También se deberá proceder con cautela al usar VARIDRONICO 4 mg combinado con diuréticos de asa, debido a un aumento del riesgo de hipocalcemia.

### Fármacos nefrotóxicos

Se indica tener prudencia al utilizar VARIDRONICO 4 mg con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, como por ejemplo los antiinflamatorios no esteroideos.

**RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:**  
En los estudios de reproducción animal, el ácido zoledrónico se administró por vía subcutánea a ratas y conejos. Se observó que era teratogénico en dosis de 0,2 mg/kg de peso corporal en ratas. En conejos, no hubo teratogenicidad ni fetotoxicidad, aunque sí toxicidad materno.  
Debido a la escasa experiencia de uso durante el embarazo humano, VARIDRONICO 4 mg no debe administrarse durante la gestación salvo si los beneficios para la madre superan los riesgos para el feto. No se sabe si el ácido zoledrónico se excreta en la leche humana. VARIDRONICO 4 mg no debe emplearse durante la lactancia. Téngase en cuenta, sin embargo, que los bifosfonatos suelen absorberse poco en el tracto gastrointestinal y que cualquier bifosfonato presente en la leche será excretado como un complejo bifosfonato-calcio, que se considera generalmente inabsorbible.

### REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Las frecuencias de reacciones adversas con VARIDRONICO (4 mg) se basan principalmente en los datos extraídos de tratamientos crónicos. Las reacciones adversas a VARIDRONICO son generalmente leves y transitorias y similares a las observadas con otros bifosfonatos. Cabe esperar que ocurran estas reacciones en aproximadamente un tercio de pacientes que reciben VARIDRONICO o pamidronato (90 mg). La administración intravenosa se ha asociado más frecuentemente con un síndrome seudogripal en aproximadamente 9% de pacientes, que incluye dolor óseo, fiebre, fatiga y escalofríos. En ciertas ocasiones se han registrado casos de artralgia y mialgia en aproximadamente 3% de pacientes.

La reducción de la excreción renal de calcio se acompaña con frecuencia de un descenso de las concentraciones séricas de fosfato en alrededor del 20% de pacientes, el cual es causal con el efecto de tratamiento. El calcio sérico puede descender hasta concentraciones hipocalcémicas asintomáticas en cerca del 3% de pacientes. Se han descrito reacciones gastrointestinales como náuseas (5,8%) y vómitos (2,6%) después de la infusión intravenosa de VARIDRONICO. En ciertas ocasiones también se observaron reacciones locales en el sitio de infusión, como enrojecimiento, hinchazón o dolor, en menos del 1% de pacientes. Se ha comunicado anorexia en 1,5% de pacientes tratados con VARIDRONICO (4 mg).  
Se han observado unos pocos casos de exantema o prurito. Al igual que en otros bifosfonatos, se han comunicado casos de conjuntivitis en aproximadamente 1%. Se han informado algunos casos de alteración de la función renal (2,3%) en la población con metástasis ósea, no obstante, pueden haber contribuido otros factores de riesgo.  
En el marco de la HNM, la frecuencia de reacciones adversas al repetir el tratamiento con dosis de 8 mg es semejante a la de la administración crónica de 4 mg, excepto la de insuficiencia renal (3,1 %) e hipocalcemia (6%) que son levemente superiores, lo cual puede explicarse por otros factores de confusión que son frecuentes en esta población de pacientes gravemente enfermos. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se han recopilado de los ensayos clínicos, principalmente de los tratamientos crónicos con ácido zoledrónico. Las reacciones adversas están ordenadas por frecuencia, las más asiduas primero, con arreglo a la siguiente convención: muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (1/100 < 1/100), infrecuentes (1/1.000 < 1/100), muy raras (1/10.000 < 1/1.000), incluidos los casos aislados.

**Trastornos del sistema circulatorio y linfático:**  
Infrecuentes: trombotocopenia, anemia, leucopenia.

Raras: pantopectina.

**Trastornos del sistema nervioso:**  
Frecuentes: cefalea.  
Infrecuentes: mareo, parestesia, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblor.

**Trastornos psiquiátricos:**  
Infrecuentes: ansiedad, trastornos del sueño.  
Raras: confusión.

**Trastornos oculares:**  
Frecuentes: conjuntivitis.  
Infrecuentes: vista borrosa.

**Trastornos gastrointestinales:**  
Frecuentes: náuseas, vómitos, anorexia.  
Infrecuentes: diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, sequedad de boca.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**  
Infrecuentes: disnea, tos.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**  
Infrecuentes: prurito, exantema (incluido eritematoso y macular), aumento de transpiración.

**Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo:**  
Frecuentes: dolor óseo, mialgia, artralgia.  
Infrecuentes: calambres musculares.

**Trastornos cardiovasculares:**  
Raras: bradicardia.

**Trastornos renales y urinarios:**  
Frecuentes: insuficiencia renal.  
Infrecuentes: Aumento de la creatinemia, hematuria, proteinuria.

**Trastornos inmunológicos:**  
Infrecuentes: reacciones de hipersensibilidad.  
Raras: edema angioneurótico.

**Trastornos generales y en el sitio de inyección:**  
Frecuentes: fiebre, síndrome seudogripal (p. ej., fatiga, escalofríos, malestar y sofocos).  
Infrecuentes: astenia, edema periférico, reacciones en el sitio de inyección (p. ej., dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor pectoral, aumento de peso. La administración de bifosfonatos, pero no de VARIDRONICO, se ha asociado con broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico.

### Deterioro Renal

El tratamiento con bifosfonatos intravenosos entre ellos el ácido zoledrónico se ha asociado con la aparición de deterioro de la función renal (esto es, un aumento de la creatinina plasmática) en el tratamiento.  
El deterioro renal se ha observado tras la administración de ácido zoledrónico, sobre todo en pacientes con una función renal comprometida de antemano o con factores de riesgo adicionales (p. ej., edad avanzada, pacientes oncológicos tratados con quimioterapia, medicaciones nefrotóxicas simultáneas, medicación diurética concomitante, deshidratación grave), la mayoría de los cuales recibieron una dosis de 4 mg cada 3 o 4 semanas, pero también se ha observado en pacientes tras una administración única.  
En el ensayo HORZON-PP1 el cambio en la depuración de la creatinina determinado anualmente antes de la administración y la incidencia de insuficiencia renal y daño renal fueron comparables entre los grupos tratados con VARIDRONICO 4 mg y los que recibieron placebo a lo largo de 3 años. Se observó un aumento transitorio de la creatinina plasmática durante los 10 días que siguieron a la administración en el 1,8% de los pacientes tratados con VARIDRONICO 4 mg frente a 0,8% de los que recibieron con placebo.

**Reacciones Adversas reportadas espontáneamente tras la comercialización**  
En el período de uso tras la autorización del ácido zoledrónico se han notificado las siguientes reacciones adversas. Debido a que estas notificaciones provienen de una población de tamaño indefinido y a que están sujetas a factores de confusión, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con el tratamiento.  
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas casos raros de broncoconstricción, urticaria y angioedema, y casos muy raros de shock/reacción anafiláctica.  
Se han reportado raros casos de deterioro renal incluyendo insuficiencia renal que requiera diálisis u otros factores de riesgo tales como edad avanzada, medicación concomitante nefrotóxica, medicación diurética concomitante o deshidratación en el período post infusión.  
Casos de osteonecrosis (principalmente de las mandíbulas) han sido reportados predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos, incluyendo VARIDRONICO 4 mg. Muchos tenían signos de infecciones locales incluyendo osteomielitis y la mayoría de los reportes estaban referidos a pacientes con cáncer luego de extracciones dentarias u otras cirugías odontológicas. La osteonecrosis mandibular tiene factores de riesgo bien documentados, incluyendo el diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (p.ej. quimioterapia, radioterapia o corticosteroides) y condiciones co-mórbidas (p. ej. anemia, coagulopatías, infección, enfermedad oral pre-existente). A pesar de que una relación de causalidad no ha sido determinada, sería prudente evitar cirugías odontológicas debido a que la recuperación puede ser prolongada a ser (ver "precauciones"). Los datos indican una mayor frecuencia de informes de ONM según el tipo de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple).  
En casos muy raros, se han observado episodios de hipotensión que produjeron síncope o colapso circulatorio, principalmente en pacientes con factores de riesgo subyacentes, fibrilación auricular, somnolencia, broncoconstricción reacciones /choques anafilácticos, urticaria, esclerosis e inflamación orbitaria.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:**  
En los ensayos clínicos, VARIDRONICO se ha administrado simultáneamente con los agentes anti-neoplásicos, diuréticos, antibióticos y analgésicos de utilización habitual sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes. El ácido zoledrónico no se une de forma apreciable a las proteínas plasmáticas ni inhibe las enzimas del citocromo P-450 humano *in vitro*, aunque no se han realizado estudios regulatorios de interacción clínica. Se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos con aminoglucósidos, ya que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo dando por resultado una menor concentración de calcio sérico durante períodos más prolongados de los necesarios. También debe prestarse atención al posible desarrollo de hipomagnesemia durante el tratamiento.

**ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:**  
Las alteraciones de laboratorio están ordenadas por frecuencia, las más asiduas primero, con arreglo a la siguiente convención: muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (1/100 < 1/10), infrecuentes (1/1.000 < 1/100), raras (1/10.000 < 1/1.000), muy raras (1/10.000), incluidos los casos aislados.  
Muy frecuentes: hipofosfemia.  
Frecuentes: aumento de la creatinina y de la urea hemáticas, hipocalcemia.  
Infrecuentes: hipomagnesemia.  
Raras: hipotetasaemia, hipopotasemia, hipernatremia.

**PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:**  
**Toxicidad en la reproducción:** El ácido zoledrónico fue teratogénico en ratas en dosis subcutáneas 3 × 0,2 mg/kg. En los conejos no se observó teratogenicidad ni fetotoxicidad, pero sí toxicidad materna.  
**Mutagenicidad y potencial carcinogénico:** El ácido zoledrónico no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad; los ensayos de acción cancerígena no evidenciaron potencial cancerígeno alguno.

**DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:**  
Intravenosa por infusión.  
**Tratamiento de metástasis óseas y tratamiento de lesiones osteolíticas junto con una terapia anti-neoplásica convencional:**  
**Adultos y personas de edad avanzada:** La dosis recomendada en el tratamiento de las met