PharmaDorf®
Fecha: 09Dic2025 Versión: 04
Producto: Drolzen
venta
Material: Prospecto
Medida: 160x700 mm
Tipo: Chambrill
Gramaje: 50 grs
Colores: Black
Escala 1:1 6608000460-04-1225
Cod barras:n/a Pharmacode: n/a Código visual: n/a

Drolzen®

Ácido Zoledrónico 5 mg

Inyectable
Solución para Infusión Intravenosa

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA
Cada frasco-ampolla contiene: Ácido Zoledrónico (como Ácido Zoledrónico Monohidrato) 5 mg. Excipientes: Manitol; Citrato de Sodio; Agua para Inyectables c.s.p. 100 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inhibidor de la resorción ósea. Antirresortivo.

INDICACIONES
Tratamiento de la osteoporosis en mujeres post-menopáusicas.
Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera en varones y mujeres.
Tratamiento de la osteoporosis en hombres.
Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget (osteítis deformante).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES
Grupo farmacoterapéutico: bifosfonatos. Código ATC: M05B A08.
El Ácido Zoledrónico pertenece a la clase de los bifosfonatos nitrogenados y actúa principalmente en el hueso. Es un inhibidor de la resorción ósea mediada por osteoclastos. La acción selectiva de los bifosfonatos en el tejido óseo se basa en su elevada afinidad por el hueso mineralizado.
El Ácido Zoledrónico administrado por vía intravenosa es rápidamente distribuido hacia el hueso y, al igual que los demás bifosfonatos, se localiza de preferencia en los sitios donde tiene lugar la resorción ósea.
El principal blanco molecular del Ácido Zoledrónico en el osteoclasto es la enzima farnesil pirofosfato sintetasa, pero esto no excluye otros mecanismos.
La relativamente larga duración de la acción del Ácido Zoledrónico es atribuible a su gran afinidad a unirse al lugar activo de la farnesil pirofosfato (FPF) sintetasa y su fuerte afinidad para unirse al tejido óseo mineralizado.
Osteoporosis
El tratamiento con Ácido Zoledrónico redujo rápidamente la tasa de recambio óseo desde los niveles post-menopáusicos elevados, alcanzando el punto más bajo para los marcadores de resorción a los 7 días, y para los marcadores de formación a las 12 semanas. Posteriormente los marcadores óseos se estabilizaron dentro del rango premenopáusico. No se observó una reducción progresiva de marcadores de recambio óseo con la administración anual repetida.
En estudios a largo plazo con animales, el Ácido Zoledrónico inhibe la resorción ósea sin afectar negativamente la formación, la mineralización ni las propiedades mecánicas del hueso. Los datos histomorfométricos obtenidos en experimentos a largo plazo con ratas y monos han revelado la típica respuesta del hueso a un agente antirresortivo, a saber, una reducción dependiente de la dosis de la actividad osteoclástica y de la frecuencia de activación de nuevos sitios de remodelado, tanto en el hueso trabecular como en el haversiano. En todos los animales a los que se administraron dosis clínicamente significativas de Ácido Zoledrónico se ha observado un remodelado óseo continuo. En ninguna zona ósea de los animales tratados se apreciaron signos de defectos en la mineralización, acumulaciones aberrantes de osteoide ni presencia alguna de hueso trenzado.
Eficacia clínica en el tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica
La eficacia y la seguridad del Ácido Zoledrónico quedaron demostradas en el estudio multinacional HORIZON-PFT, controlado con placebo, con doble ciego y aleatorizado, que contó con 7736 mujeres de edades comprendidas entre 65 y 89 años, con una puntuación T de densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral igual o menor a -1,5 y, al menos, 2 fracturas vertebrales leves o una moderada, o bien una puntuación T de DMO del cuello femoral igual o menor a -2,5 con o sin indicios de una o varias fracturas vertebrales. Se les administró Ácido Zoledrónico una vez al año durante 3 años consecutivos en dosis únicas de 5 mg en solución de infusión de 100 ml, administradas durante al menos 15 minutos cada una de ellas, con un total de 3 dosis. Las dos variables principales de eficacia eran la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas a los 3 años y la incidencia de fracturas de cadera durante una duración mediana de 3 años. Se evaluó la incidencia de fracturas de la cadera y de todas las fracturas clínicas en 7736 mujeres. Se evaluó anualmente la incidencia de fracturas vertebrales en 5661 de estas mujeres. Las mujeres evaluadas con respecto a la incidencia de fracturas vertebrales no recibieron tratamiento simultáneo para la osteoporosis, que sí se permitió en el caso de las mujeres participantes en las evaluaciones de las fracturas de cadera y de todas las fracturas clínicas. El tratamiento simultáneo para la osteoporosis incluyó: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, hormonoterapia restitutiva, tibolona; pero excluyó otros bifosfonatos. Todas las mujeres recibieron entre 1000 mg y 1500 mg de calcio elemental más entre 400 UI y 1200 UI complementarias de vitamina D al día.
Efecto sobre la fractura vertebral
El Ácido Zoledrónico disminuyó de forma significativa la incidencia de una o más fracturas vertebrales nuevas a lo largo de los 3 años, efecto que se observó ya al finalizar el primer año (ver Tabla 1).
Tabla 1. Resumen de la eficacia en fracturas vertebrales a los 12, 24 y 36 meses.

Resultado clínico	Ácido Zoledrónico (%)	Placebo (%)	Reducción absoluta en la incidencia de fracturas % (IC)	Reducción relativa en la incidencia de fracturas % (IC)
Al menos una nueva fractura vertebral (0 -1 año)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72) **
Al menos una nueva fractura vertebral (0 -2 años)	2,2	7,7	5,5 (4,3; 6,6)	71 (61; 78) **
Al menos una nueva fractura vertebral (0 -3 años)	3,9	12,8	8,9 (7,3; 10,5)	70 (62; 76) **
** valor de p < 0,0001				

El Ácido Zoledrónico disminuyó significativamente el riesgo de aparición, o el empeoramiento, de una o más nuevas fracturas vertebrales al cabo de 1 año (58%), 2 años (68%) y 3 años (67%) (todos los valores de p < 0,0001). El Ácido Zoledrónico disminuyó significativamente el riesgo de aparición de una nueva fractura vertebral moderada a grave al cabo de 1 año (60%), 2 años (71%) y 3 años (70%) (todos los valores de p < 0,0001).
Las reducciones de fracturas vertebrales a lo largo de 3 años fueron constantes y significativamente superiores que con el placebo, y ello con independencia de la edad, la región geográfica, la raza, el índice de masa corporal inicial, el número inicial de fracturas vertebrales, la puntuación T de la DMO o el uso previo de bifosfonatos. De manera específica en los pacientes de más de 75 años, los tratados con Ácido Zoledrónico presentaron un 61% de reducción del riesgo de fracturas vertebrales en comparación con los pacientes que recibieron placebo (valor de p < 0,0001).
Efecto sobre la fractura de cadera
El Ácido Zoledrónico demostró un efecto sostenido a lo largo de los 3 años, produciendo una reducción del 40% en el riesgo de fracturas de cadera (IC 95%, 17% a 58%). La incidencia de fracturas de cadera fue de 1,45% para los pacientes tratados con Ácido Zoledrónico comparado al 2,50% para los pacientes tratados con placebo.
En las mujeres que no recibieron un tratamiento simultáneo contra la osteoporosis, el Ácido Zoledrónico demostró una reducción del 40% (p = 0,0089) en el riesgo de fracturas de cadera durante este período. En las mujeres a las que se les permitió recibir un tratamiento simultáneo contra la osteoporosis, el Ácido Zoledrónico demostró una reducción del 42% (p = 0,1707) en el riesgo de fracturas de cadera durante ese período.
Las reducciones de fractura de cadera a lo largo de tres años fueron mayores que con el placebo, y ello con independencia de la edad, la región geográfica, la raza, el índice de masa corporal inicial, el número inicial de fracturas vertebrales o la puntuación T de la DMO del cuello del fémur.
Efecto sobre todas las fracturas clínicas
El Ácido Zoledrónico demostró su superioridad sobre el placebo al reducir la incidencia de todas las fracturas clínicas, vertebrales clínicas y no vertebrales. Se verificaron todas las fracturas clínicas desde los puntos de vista radiológico y clínico. La Tabla 2 ofrece un resumen de los resultados.
Tabla 2. Comparaciones entre tratamientos de la incidencia de las variables fundamentales de fracturas clínicas a lo largo de 3 años.

Resultado clínico	Ácido Zoledrónico (N=3875) Porcentaje de acontecimientos (%)	Placebo (N=3861) Porcentaje de acontecimien-tos (%)	Reducción absoluta del porcentaje de acontecimientos de fracturas (%)	Reducción del riesgo relativo en la incidencia de fracturas (%)
Cualquier fractura clínica (1)	8,4	12,9	4,5	33**
Cualquier fractura vertebral clínica (2)	0,6	2,6	2,0	75**
Fracturas no vertebrales (1)	7,9	10,7	2,8	25*
* valor de p < 0,001; ** valor de p < 0,0001. (1) Excluidas las fracturas de los dedos de manos y pies y las faciales. (2) Incluye las fracturas clínicas de las vértebras dorsales y lumbares.				

Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO)
El Ácido Zoledrónico aumentó significativamente la DMO en la columna lumbar, la cadera y el radio distal respecto al tratamiento con placebo en todos los tiempos estudiados (6, 12, 24 y 36 meses). El tratamiento con Ácido Zoledrónico dió lugar a un aumento del 6,9% en la DMO en la columna lumbar; 6,0% en toda la cadera; 5,0% en el cuello femoral y del 3,2% en la parte distal del radio a lo largo de los 3 años, comparado con placebo.
Histología ósea
La histomorfometría dinámica ósea en 36 pacientes post-menopáusicas con osteoporosis, tratadas con dosis anuales de Ácido Zoledrónico durante 3 años mostró un hueso de calidad normal sin indicios de alteración del remodelado óseo ni defectos en la mineralización. El análisis mediante microtomografía computarizada demostró la conservación de la arquitectura del hueso trabecular en pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico en comparación con placebo.
Marcadores de recambio óseo
Se evaluaron la fosfatasa alcalina específica ósea (FAEO), el propéptido plasmático aminoterminal del colágeno de tipo I (P1NP) y los telopéptidos plasmáticos beta carboxiterminales (beta CTx) en subgrupos de entre 517 y 1246 pacientes a intervalos periódicos durante el estudio. El tratamiento con una dosis de 5 mg anuales de Ácido Zoledrónico reduce los marcadores del recambio óseo hasta niveles premenopaúsicos. Las dosis repetidas no conducen a reducciones adicionales de los marcadores del recambio óseo.
Efecto sobre la altura
En el estudio de osteoporosis de 3 años se midió anualmente la altura en posición de pie utilizando un estadiómetro. El grupo tratado con Ácido Zoledrónico presentaba aproximadamente 2,5 mm (4,2 mm frente a 6,7 mm) menos de pérdida de altura comparado con el de placebo (IC 95%: 1,6 mm; 3,5 mm) [p < 0,0001].
Días de discapacidad
El Ácido Zoledrónico redujo de forma significativa la media de días de actividad limitada y los días de reposo en la cama debidos a dolor de espalda en 17,9 días y 11,3 días, respectivamente, comparado con placebo y redujo significativamente la media de días de actividad limitada y los días de reposo en la cama debido a fracturas en 2,9 días y 0,5 días, respectivamente, comparado con placebo (todos con valores de p < 0,01).
Eficacia clínica en la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera
La eficacia y la seguridad de Ácido Zoledrónico en la prevención de fracturas clínicas en pacientes con fractura de cadera por traumatismo leve reciente quedaron demostradas en el estudio HORIZON-RFT, un estudio multinacional, controlado con placebo, aleatorizado, con diseño de doble ciego, en el que participaron 2127 varones y mujeres de entre 50 y 95 años de edad, es decir, de 74,5 años de edad en promedio. Se evaluó la incidencia de fracturas clínicas, incluidas las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en 2127 varones y mujeres con fractura de cadera por traumatismo leve reciente (producida en un plazo de 90 días); a quienes se mantuvo en observación y tratamiento durante un promedio de 2 años. Se permitieron los siguientes tratamientos simultáneos contra la osteoporosis: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia de sustitución hormonal, tibolona, DHEA, ipriflavona, así como testosterona, como sustituto hormonal en caso de hipogonadismo masculino, pero no se permitió el uso de otros bifosfonatos ni de hormona paratiroidea.
El Ácido Zoledrónico se administró por infusión intravenosa una vez al año, como dosis única de 5 mg en 100 ml de solución, durante 15 minutos como mínimo hasta que al menos 211 pacientes del estudio presentaron fracturas clínicas confirmadas. Todos los participantes recibieron suplementos diarios de entre 1000 y 1500 mg de calcio elemental y de entre 800 y 1200 UI de vitamina D. El principal criterio de eficacia fue la incidencia de fracturas clínicas a lo largo del estudio.
Efecto en todas las fracturas clínicas
En el ensayo HORIZON-RFT, el tratamiento con Ácido Zoledrónico redujo significativamente la incidencia de cualquier fractura clínica en un 35%. Hubo asimismo una reducción del 46% del riesgo de fractura vertebral clínica y una reducción del 27% del riesgo de fractura no vertebral con Ácido Zoledrónico. En el grupo del Ácido Zoledrónico el riesgo de que ocurriese una fractura de cadera subsiguiente fue un 30% menor, aunque esta reducción careció de significancia estadística.
Tabla 3. Comparaciones entre tratamientos de la incidencia de las variables fundamentales de fracturas clínicas.

Resultado clínico	Ácido Zoledrónico (N=1064) Porcentaje de acontecimientos (%)	Placebo (N=1063) Porcentaje de acontecimientos (%)	Reducción absoluta del porcentaje de acontecimientos de fracturas (%)	Reducción del riesgo relativo en la incidencia de fracturas (%)
Cualquier fractura clínica (1)	8,6	13,9	5,3	35**
Fractura vertebral clínica (2)	1,7	3,8	2,1	46*
Fracturas no vertebrales (1)	7,6	10,7	3,1	27*
Fracturas de cadera (1)	2,0	3,5	1,5	30
* valor de p < 0,05; ** valor de p < 0,005. (1) Excluidas las fracturas de los dedos de manos y pies y las faciales. (2) Incluye las fracturas clínicas de las vértebras dorsales y lumbares.				

Efecto en la densidad mineral ósea (DMO)
En el ensayo HORIZON-RFT, el tratamiento con Ácido Zoledrónico redundó en un aumento significativo de la DMO en el cuello del fémur y la cadera en comparación con el placebo en todos los tiempos estudiados (12, 24 y 36 meses). El tratamiento con Ácido Zoledrónico dió lugar a un aumento del 5,4% en la cadera completa y del 4,3% en el cuello del fémur a los 24 meses en comparación con el placebo. Los resultados fueron igualmente significativos en lo que concierne a las determinaciones de la DMO en el cuello del fémur.
Tratamiento de la osteoporosis masculina
La eficacia y seguridad de Ácido Zoledrónico en varones con osteoporosis u osteoporosis significativa secundaria a hipogonadismo se ha valorado en un estudio aleatorizado, multicéntrico, con doble ciego y controlado con tratamiento activo, realizado en 302 hombres de entre 25 y 86 años de edad (media = 64 años). La duración del ensayo fue de 2 años. Se distribuyó aleatoriamente a los pacientes para que recibieran Ácido Zoledrónico, administrado en dosis única anual de 5 mg en 100 ml infundidos durante 15 minutos, con un total de 2 dosis, o 70 mg de alendronato a la semana por vía oral durante 2 años. Todos los participantes recibieron 1000 mg de calcio elemental más entre 800 y 1000 UI complementarias de vitamina D al día. La eficacia se daba por probada si no se observaba inferioridad respecto al alendronato en cuanto a cambio porcentual de la DMO de columna lumbar a los 24 meses desde el inicio.
La infusión anual de Ácido Zoledrónico no fue inferior a la administración semanal de alendronato en cuanto al cambio porcentual de la DMO de la columna lumbar a los 24 meses desde el inicio (Ácido Zoledrónico 6,1% comparado con alendronato 6,2%). Los incrementos porcentuales en la DMO de la columna lumbar a los 12 meses también fueron similares en ambos grupos de tratamiento.
Enfermedad ósea de Paget (denominada osteítis deformante)
La enfermedad ósea de Paget es un trastorno esquelético crónico y focal que se caracteriza por un incremento importante y desordenado del remodelado óseo. La excesiva resorción ósea osteoclástica se sigue de la formación de un nuevo hueso osteoblástico irregular, que conduce a la sustitución de la arquitectura ósea normal por una estructura ósea desorganizada, incrementada y debilitada. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad ósea de Paget varían desde la ausencia de síntomas a una grave morbilidad debida a dolor y deformidad de los huesos, fracturas patológicas y complicaciones neurológicas y de otro tipo.
La fosfatasa alcalina plasmática, que es el índice bioquímico de actividad de la enfermedad que se utiliza con mayor frecuencia, ofrece una medida objetiva de la gravedad de ésta, así como de la respuesta al tratamiento.
En dos ensayos clínicos bien controlados, comparativos y aleatorizados de 6 meses, realizados en pacientes con enfermedad ósea de Paget, el Ácido Zoledrónico demostró una respuesta superior y mas rápida en comparación con el risedronato. Además, los marcadores bioquímicos de la formación resorción del hueso demostraron la normalización del recambio óseo en más pacientes tratados con Ácido Zoledrónico que entre los tratados con risedronato.
Eficacia clínica del tratamiento de la enfermedad ósea de Paget
Para evaluar la eficacia de Ácido Zoledrónico en enfermedad de Paget se evaluaron pacientes de ambos sexos con enfermedad ósea de Paget primaria entre leve y moderada (concentración media de la fosfatasa alcalina plasmática entre 2,6 y 3,0 veces por encima del límite superior normal de referencia específica para la edad al integrarse en el estudio) confirmada mediante pruebas radiológicas.
La eficacia de una infusión de 5 mg de Ácido Zoledrónico frente a dosis orales diarias de 30 mg de risedronato administradas durante 2 meses fue demostrada en 2 ensayos clínicos comparativos, adecuadamente controlados, de 6 meses de duración. Se definió la respuesta terapéutica de dos formas: ya sea como la normalización de la fosfatasa alcalina plasmática, o como la reducción de al menos el 75% de la concentración en exceso que ésta presentaba al iniciar el estudio al cabo de 6 meses. Por exceso de la fosfatasa alcalina plasmática se entiende la diferencia entre la concentración medida y el punto medio del intervalo normal de concentración.
En ambos ensayos, el Ácido Zoledrónico produjo una respuesta terapéutica superior y más rápida que el risedronato y normalizó el recambio óseo de un mayor número de pacientes, tal como evidenciaron los marcadores bioquímicos de la formación ósea (fosfatasa alcalina plasmática, propéptido aminoterminal plasmático del colágeno de tipo I [P1NP]) y de la resorción (CTx 1 plasmático [telopéptido carboxiterminal del colágeno de tipo I] y Alfa-CTx urinario).
En los datos combinados de ambos ensayos, después de 2 meses, Ácido Zoledrónico mostró una superior respuesta terapéutica del 90% (158/176) y un porcentaje de normalización de la fosfatasa alcalina plasmática del 63% (111/176) en comparación con el 47% (81/171) y el 26% (45/171), respectivamente, del risedronato (todos los valores de p < 0,001). Al cabo de 6 meses Ácido Zoledrónico mostró porcentajes de respuesta y normalización del 96% (169/176) y del 89% (156/176) en comparación con el 74% (127/171) y el 58% (99/171) con el risedronato (todos los valores de p < 0,001).
En los resultados reunidos, al cabo de 6 meses con Ácido Zoledrónico y el risedronato se observaron disminuciones similares en la evaluación del dolor con respecto al inicio.
En la Tabla 4 se presenta la respuesta terapéutica por subgrupos.
Tabla 4. Proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta terapéutica a los 6 meses, establecida por factores de la enfermedad.

Subgrupo	Ácido Zoledrónico n/N (proporción)	Risedronato n/N (proporción)	Valor de p para la diferencia de tratamiento
FAP inicial			
< 3 x LSN	87/90 (0,97)	74/99 (0,75)	< 0,0001
≥ 3 x LSN	82/86 (0,95)	53/72 (0,74)	< 0,0001
Último tratamiento de la enfermedad ósea de Paget			
Bifosfonatos por vía oral*	53/55 (0,96)	33/60 (0,55)	< 0,0001
Bifosfonatos por vía intravenosa	22/25 (0,88)	21/26 (0,81)	0,4590
Clodronato	6/6 (1,00)	2/2 (1,00)	ND
Otros	8/8 (1,00)	6/7 (0,86)	0,2733
Ausencia de tratamiento anterior	80/82 (0,98)	65/76 (0,86)	0,0075

FAP = fosfatasa alcalina plasmática. LSN = límite superior de la normalidad. Una respuesta terapéutica se define como la normalización de la FAP o como una reducción igual o superior al 75% del exceso de FAP inicial. N = número de pacientes a quienes se les determinó la FAP al inicio y al menos otra vez con posterioridad; n = número de pacientes que habían alcanzado una respuesta terapéutica en el momento de la visita.
* Incluye tratamiento previo con risedronato.

Se estimó que los pacientes que respondieron al tratamiento al final del estudio básico de 6 meses eran elegibles para iniciar un período prolongado de seguimiento. De los 143 pacientes tratados con Ácido Zoledrónico y 107 pacientes tratados con risedronato que iniciaron un período prolongado de observación, tras una duración mediana de seguimiento de 18 meses a partir del momento de la dosis, 141 pacientes tratados con Ácido Zoledrónico mantenían su respuesta terapéutica en comparación con 71 pacientes tratados con risedronato. Esto corresponde a un 96% de reducción del riesgo de recaída en los pacientes tratados con Ácido Zoledrónico en comparación con los pacientes tratados con risedronato.
En 7 pacientes con enfermedad ósea de Paget se llevó a cabo una evaluación anatomopatológica del hueso 6 meses después de tratarlos con 5 mg de Ácido Zoledrónico. Los resultados de la biopsia ósea pusieron en evidencia un hueso de características normales, sin indicio alguno de remodelado anómalo ni defectos de la mineralización. Dichos resultados concordaron con los indicios de normalización del recambio óseo provenientes de los marcadores bioquímicos.
Estudios de seguridad ósea
Se investigaron, la relación dosis-respuesta y la duración del efecto de una inyección intravenosa única de Ácido Zoledrónico (0,8 – 500 mcg/kg) en ratas adultas ovariectomizadas durante 8 meses después de la administración, lo cual corresponde aproximadamente a 8 ciclos de remodelado durante 2,7 años en los seres humanos. Se observó que una dosis única de Ácido Zoledrónico las protegía de la pérdida ósea inducida por la ovariectomía; tanto la magnitud como la duración del efecto dependían de la dosis. Las 2 dosis más elevadas, 100 y 500 mcg/kg, aumentaron de forma significativa la densidad mineral ósea total, el volumen de hueso trabecular, el número de trabéculas y la densidad de conexiones en grado superior al de las ratas pseudooperadas que sirvieron de control. Las dosis inferiores produjeron un efecto menor y menos prolongado. Las pruebas mecánicas que se hicieron al final del estudio evidenciaron un aumento de la solidez del hueso dependiente de la dosis, en grado superior al de los controles pseudooperados que habían recibido la dosis mayor.
El análisis histomorfométrico y la determinación de las concentraciones plasmáticas de osteocalcina confirmaron que existía formación de hueso 32 semanas después de la inyección, incluso a la dosis más elevada de 500 mcg/kg. Esta dosis de las ratas es aproximadamente 3,4 veces superior a la dosis de 5 mg administrada a un paciente de 50 kg. Idénticos indicios de una mejora dependiente de la dosis, de la masa y de la solidez del hueso se obtuvieron al administrar inyecciones subcutáneas semanales de Ácido Zoledrónico a ratas ovariectomizadas (0,3 a 7,5 mcg/kg durante 52 semanas) y a hembras ovariectomizadas de macaco (0,5 a 12,5 mcg/kg durante 69 semanas). En términos generales, los resultados proporcionan pruebas preclínicas de la eficacia y la seguridad ósea del Ácido Zoledrónico administrado en dosis con relevancia clínica.
Además, se realizaron 2 estudios en ratas ovariectomizadas (tratamiento de 12 meses con 0,3; 1,5 y 7,5 mcg/kg) y en hembras ovariectomizadas de macacos (tratamiento de 16 meses con 0,5; 2,5 y 12,5 mcg/kg) que recibieron inyecciones subcutáneas una vez por semana. El tratamiento con Ácido Zoledrónico evitó, de forma proporcional a la dosis, todos los cambios inducidos por la ovariectomía en la densidad mineral ósea, la mecánica ósea y los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, tanto en el plasma como en la orina. Con frecuencia, la dosis intermedia resultaba eficaz; en cambio, la dosis menor tenía un efecto nulo o sólo ligero. El tratamiento fue bien tolerado y no se registraron acontecimientos clínicos adversos significativos en ninguna de las especies. En ambos experimentos, los análisis de la histomorfometría estática o dinámica de los huesos indicaron que el Ácido Zoledrónico evitaba, de forma dependiente de la dosis, los cambios inducidos por la ovariectomía, tanto en el hueso trabecular como en el haversiano. Más aún, no hubo indicios de anomalías en la médula ósea, ni signos de defectos de la mineralización, no hubo acumulación de osteoide ni tampoco se observó hueso trenzado. Salvo por su gran poder antirresortivo, el efecto del Ácido Zoledrónico en el hueso fue cualitativamente similar al ya publicado de otros bifosfonatos. Estos resultados obtenidos en un roedor y en un primate evidencian la seguridad ósea de un régimen de administración más frecuente y con una dosis total anual que es unas 5 a 8 veces superior a la dosis única anual prevista en los seres humanos (la dosis en humanos es de 5 mg).
Farmacocinética
La administración de 2, 4, 8 y 16 mg de Ácido Zoledrónico a 64 pacientes con metástasis ósea en infusiones únicas o múltiples de 5 y 15 minutos de duración, produjo los siguientes datos farmacocinéticos, que resultaron ser independientes de la dosis.
Una vez iniciada la infusión de Ácido Zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del principio activo aumentan con rapidez y alcanzan su concentración máxima al final de la infusión, tras lo cual tiene lugar un descenso rápido hasta < 10% de la concentración máxima al cabo de 4 horas y hasta < 1% de la concentración máxima después de 24 horas, con un período prolongado ulterior de concentraciones muy bajas que no superan el 0,1% de las concentraciones máximas.
El Ácido Zoledrónico administrado por vía intravenosa se elimina mediante un proceso trifásico: desaparición bifásica rápida de la circulación general, con semividas de 0,24 horas (t1/2 alfa) y de 1,87 horas (t1/2 beta), seguido por una larga fase de eliminación con una semivida de eliminación terminal de 146 horas (t1/2 gama). No se observa una acumulación plasmática de principio activo tras la administración de dosis múltiples 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 permanece unido principalmente al tejido óseo. Desde el tejido óseo se libera de nuevo con gran lentitud en la circulación general y se elimina por vía renal. La depuración corporal total es de 5,04 ± 2,5 litro/hora, con independencia de la dosis, del sexo, de la edad, de la raza o del peso corporal del individuo. La variación intraindividual e interindividual de la depuración plasmática de Ácido Zoledrónico es de 34% y de 36%, respectivamente. Un aumento del tiempo de infusión de 5 a 15 minutos produce una disminución del 30% de la concentración de Ácido Zoledrónico al final de la infusión, pero no ejerce efecto alguno sobre el área bajo la curva (ABC) de concentraciones plasmáticas con el tiempo.
No se han efectuado estudios específicos de interacción farmacológica con el Ácido Zoledrónico. Dado que el Ácido Zoledrónico no se metaboliza en los seres humanos y tiene poca o ninguna capacidad de funcionar como inhibidor metabólico-dependiente directo o irreversible o ambas cosas a la vez de las enzimas P450, es improbable que reduzca la depuración de las sustancias que son metabolizadas por los sistemas enzimáticos del Citocromo P450.
El Ácido Zoledrónico no se une en grandes proporciones a las proteínas plasmáticas (aproximadamente entre un 43% y un 55%) y la unión es independiente de su concentración. Por lo tanto, es poco probable que existan interacciones como resultado del desplazamiento de fármacos con gran capacidad de unión a proteínas.
Poblaciones especiales
La depuración renal del Ácido Zoledrónico es directamente proporcional a la depuración de creatinina, representando el *clearance* renal un 75 ± 33% del *clearance* de creatinina, cuya media fue de 84 ± 29 ml/min (intervalo 22 a 143 ml/min) en los 64 pacientes estudiados. Se observaron pequeños incrementos en el ABC (0-24h), de alrededor del 30% al 40% en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, comparado con pacientes con función renal normal, y una ausencia de acumulación del fármaco tras dosis múltiples independientemente de la función renal, sugieren que no son necesarios los ajustes de dosis de Ácido Zoledrónico en caso de insuficiencia renal leve (*clearance* de creatinina = 50–80 ml/min) y moderada hasta un *clearance* de creatinina de 35 ml/min. No es posible establecer recomendaciones de dosis para pacientes con insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina <30 ml/min), puesto que se dispone de datos limitados en esta población.
Datos de toxicidad preclínica
Toxicidad aguda
La dosis única máxima no letal por vía intravenosa fue de 10 mg/kg de peso corporal en ratones y 0,6 mg/kg en ratas. En estudios en perros, una dosis única de 1,0 mg/kg (6 veces la exposición terapéutica humana recomendada basada en el ABC) administrada como infusión durante 15 minutos, fue bien tolerada, sin efectos renales.
Toxicidad tras dosis múltiples
En los estudios de infusión intravenosa, se estableció la tolerabilidad renal del Ácido Zoledrónico en ratas a las que se administraron 0,6 mg/kg como infusiones de 15 minutos a intervalos de 3 días, 6 veces en total (para una dosis acumulada que corresponde a niveles del ABC de aproximadamente 6 veces la exposición terapéutica humana) mientras que 5 perfusiones de 15 minutos de 0,25 mg/kg administradas a intervalos de 2–3 semanas (una dosis acumulada que corresponde a 7 veces la exposición terapéutica humana) fueron bien toleradas en perros. En los estudios de administración intravenosa en bolo, las dosis que fueron bien toleradas disminuyeron al aumentar la duración del estudio: 0,2 y 0,02 mg/kg diarios fueron bien toleradas durante 4 semanas en ratas y perros respectivamente, pero sólo 0,01 mg/kg y 0,005 mg/kg en ratas y perros respectivamente, cuando se administraron durante 52 semanas.
La administración repetida a largo plazo, con exposiciones acumuladas que exceden la exposición humana máxima prevista, produjo efectos toxicológicos en otros órganos, incluyendo el tracto gastrointestinal, el hígado y el lugar de la administración intravenosa. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. El hallazgo más frecuente en los estudios de dosis repetida consistió en un aumento de la sustancia esponjosa primaria en las metáfisis de huesos largos de animales en crecimiento con prácticamente todas las dosis, hecho que refleja la actividad antiresortiva del fármaco.
Toxicidad en la reproducción
Se realizaron estudios de teratogenicidad en dos especies, en ambas mediante administración subcutánea. Se observó teratogenicidad en ratas a dosis ≥ 0,2 mg/kg y se manifestó por malformaciones externas, viscerales y esqueléticas. Se observó distocia a la menor dosis (0,01 mg/kg de peso corporal) estudiada en ratas. No se observaron efectos teratógenos o embriofetales en conejos, aunque la toxicidad materna fue pronunciada a 0,1 mg/kg debido a un descenso en los niveles séricos de calcio.
Potencial carcinogénico y mutagénico
El Ácido Zoledrónico no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad realizados y los ensayos de carcinogénesis no revelaron ninguna evidencia de potencial carcinogénico.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN
Se debe hidratar apropiadamente a los pacientes antes de la administración de **Drolzen®.**
La administración de paracetamol o ibuprofeno luego de la administración de **Drolzen®** puede reducir la incidencia de síntomas de reacción de fase aguda.
A continuación se proporcionan las dosis recomendadas de **Drolzen®** para pacientes con *clearance* de creatinina mayor a 35 ml/min. **Drolzen®** no debe ser utilizado en pacientes con *clearance* de creatinina menor a 35 ml/min.
No se ha establecido la duración óptima de tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos, por lo que se recomienda a los profesionales sanitarios la reevaluación periódica de la necesidad del tratamiento con bifosfonatos en cada paciente, particularmente después de 5 años de tratamiento.
Tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica
La dosis recomendada para el tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica es una infusión intravenosa única de 5 mg de **Drolzen®** administrada una vez al año, durante no menos de 15 minutos.
Se recomienda un adecuado aporte de calcio y vitamina D asociado con la administración de **Drolzen®.**
Las mujeres post-menopáusicas requieren un promedio de 1200 mg de calcio y 400-800 UI de vitamina D diarios.
Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera
La dosis recomendada para la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera es una infusión intravenosa única de 5 mg de **Drolzen®** administrada una vez al año durante no menos de 15 minutos. En los pacientes tratados para prevenir las fracturas clínicas tras una fractura de cadera se recomienda el aporte suplementario de calcio y vitamina D (ver "ADVERTENCIAS").
Tratamiento de la osteoporosis en varones
La dosis recomendada para el tratamiento de la osteoporosis en varones es una infusión intravenosa única de 5 mg de **Drolzen®** administrada una vez al año, durante no menos de 15 minutos. Se recomienda un adecuado aporte de calcio y vitamina D asociado con la administración de **Drolzen®**, cuando el consumo de dichas sustancias con los alimentos sea insuficiente (ver "ADVERTENCIAS").
Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget
Para el tratamiento de la enfermedad de Paget, **Drolzen®** sólo debe ser prescripto por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. La dosis recomendada es una infusión intravenosa única de 5 mg de **Drolzen®**. El tiempo de infusión no debe ser inferior a 15 minutos y administrada a una tasa de infusión constante.
Para reducir el riesgo de hipocalcemia, todos los pacientes con enfermedad de Paget deberán recibir 1500 mg de calcio elemental diarios en dosis divididas (750 mg 2 veces al día, o 500 mg tres veces al día) y 800 UI de vitamina D diarios, especialmente en las 2 semanas siguientes a la administración de **Drolzen®**. Se deberá informar a todos los pacientes acerca de la importancia de la suplementación con calcio y vitamina D para mantener los niveles de calcio sérico, y acerca de los síntomas de hipocalcemia (ver "ADVERTENCIAS").
Retratamiento de la enfermedad ósea de Paget.
Tras un único tratamiento de la enfermedad de Paget con **Drolzen®** se observa un período de remisión prolongado en pacientes respondedores. No se dispone de datos específicos respecto a la repetición del tratamiento. Sin embargo, se debe considerar una repetición del tratamiento con **Drolzen®** en pacientes que hayan sufrido alguna recidiva, tomando como referencia los incrementos de la fosfatasa alcalina sérica, en pacientes cuyas cifras de fosfatasa alcalina sérica no se hayan normalizado, o en pacientes con síntomas, tal como dicta la práctica médica.
Pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario ningún ajuste de dosis (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)
No es necesario reajustar la dosis puesto que la biodisponibilidad, distribución y la eliminación fueron similares en pacientes ancianos y en individuos más jóvenes.
Niños y adolescentes
No se ha establecido la seguridad y eficacia del **Drolzen®** en niños y adolescentes menores de 18 años, por consiguiente **Drolzen®** no se debe usar en estos grupos etarios.
Modo de administración
• Administrar como una solución única a través de una vía de infusión continua separada con toma de aire.
• El tiempo de infusión de **Drolzen®** no debe ser inferior a 15 minutos, administrando a una velocidad de infusión constante.
• Una vez abierto el frasco-ampolla, utilizar la solución de inmediato.
• Durante la preparación de la infusión deben seguirse técnicas asépticas.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier bifosfonato o a alguno de los excipientes.
Hipocalcemia (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").
Embarazo y lactancia (ver "Uso en poblaciones especiales - Embarazo - Lactancia").
Pacientes con *clearance* de creatinina menor de 35 ml/min (ver "ADVERTENCIAS - Disfunción renal").

ADVERTENCIAS
Debe hidratarse adecuadamente a los pacientes antes de la administración de **Drolzen®**, especialmente a los pacientes de edad avanzada y aquellos pacientes que reciben tratamiento con diuréticos.
Suplemento de calcio y de vitamina D
Tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica
Es importante el aporte adecuado de calcio y de vitamina D en las mujeres con osteoporosis cuando el consumo de dichas sustancias con los alimentos sea insuficiente.
Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera
Se recomienda el aporte suplementario de calcio y de vitamina D en los pacientes que reciben tratamiento para prevenir las fracturas clínicas tras una fractura de cadera.
Tratamiento de la osteoporosis en varones
Es importante el aporte suplementario adecuado de calcio y vitamina D en los hombres con osteoporosis cuando el consumo de dichas sustancias con los alimentos sea insuficiente.
Hipocalcemia y metabolismo mineral
Antes de iniciar el tratamiento con **Drolzen®**, se debe tratar de manera efectiva la hipocalcemia pre-existente con un complemento adecuado de calcio y vitamina D (ver "CONTRAINDICACIONES"). De la misma manera, es necesario tratar debidamente cualquier otro trastorno del metabolismo fosfocálcico (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 de intestino delgado) antes de indicar **Drolzen®**. Se recomienda firmemente el monitoreo clínico 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 y vitamina D, sobre todo durante los primeros 10 días que siguen a la administración de **Drolzen®.** 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 post-menopáusicas con osteoporosis acerca de la importancia de la suplementación con calcio y vitamina D para mantener los niveles de calcio sérico (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN", "REACCIONES ADVERSAS").
Disfunción renal
Después de la administración de Ácido Zoledrónico se ha observado insuficiencia renal, especialmente en pacientes con disfunción renal pre-existente u otros riesgos, incluyendo edad avanzada, uso simultáneo de medicamentos nefrotóxicos, terapia diurética concomitante, o deshidratación producida después de la administración de Ácido Zoledrónico. Raramente se ha producido insuficiencia renal que requiera diálisis o con un desenlace mortal en pacientes con insuficiencia renal subyacente o con alguno de los factores de riesgo descriptos arriba.
Para minimizar el riesgo de reacciones adversas renales, deben considerarse las siguientes precauciones:
• El *clearance* de creatinina debe determinarse antes de cada dosis de **Drolzen®.**
• No debe utilizarse **Drolzen®** en pacientes con *clearance* de creatinina < 35 ml/min.
• 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.
• **Drolzen®** debe utilizarse con precaución cuando se utilice concomitantemente con otros medicamentos que puedan afectar a la función renal.
• Debe hidratarse adecuadamente a los pacientes antes de la administración de **Drolzen®**, especialmente a los pacientes de edad avanzada y aquellos pacientes que reciben tratamiento con diuréticos.
• La dosis de **Drolzen®** no debe exceder los 5 mg y la duración de la infusión debe ser como mínimo de 15 minutos.
Síndrome de Fanconi
Disfunción renal túbulo-proximal generalizado, caracterizado por la pérdida urinaria de glucosa, fosfatos, aminoácidos-microglobulina. El zoledrónico produce típicamente necrosis tubular aguda tóxica, mediatizada por su elevada semivida en plasma (150-200 días) y baja unión a proteínas plasmáticas (56%). En ratas, una única dosis de 1 mg/kg induce tubulopatía proximal, mientras que dosis de 10 mg/kg provocan además daño en el túbulo distal. La nefropatía intersticial con presentación de síndrome de Fanconi como efecto indeseable del ácido zoledrónico, lo que obligaría a monitorizar la función tubular de forma estrecha en los pacientes con este tratamiento.
Osteonecrosis de la mandíbula
Se han notificado osteonecrosis de la mandíbula (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos. Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticoesteroides que pueden ser factores de riesgo para ONM. La experiencia poscomercialización y la literatura sugieren una mayor frecuencia de notificaciones de ONM según el tipo de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple) y el estado dental (extracción dental, enfermedad periodontal, traumatismo local, incluidas dentaduras postizas mal ajustadas). Muchos informes de ONM involucran pacientes con signos de infección local, incluida la osteomielitis. Los pacientes con cáncer deben mantener una buena higiene bucal y deben someterse a una examinación dental odontológica preventiva antes del tratamiento con bifosfonatos. Durante el tratamiento, estos pacientes deben evitar los procedimientos dentales invasivos si es posible. Para pacientes que desarrollan ONM mientras están en terapia con bisfosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar la condición. Para pacientes que requieran procedimientos dentales, no hay datos disponibles que sugieran si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de ONM. El juicio clínico del médico tratante debe guiar el plan de manejo de cada paciente basado en la evaluación individual del beneficio / riesgo. La prevalencia de la osteonecrosis por administración de bifosfonatos es del 60% en el maxilar inferior, del 30% en el maxilar superior y del 10% en ambos maxilares. Su aparición en la mandíbula puede ocurrir a partir de los 4 meses desde el inicio del tratamiento y puede alcanzar al 10% de los pacientes tratados al cabo de 36 meses. Los bifosfonatos tienen una acción sistémica, por lo que la osteonecrosis puede ocurrir en cualquier hueso. No obstante, el maxilar inferior es la localización más frecuente (aunque se desconoce el motivo) y, dentro de esta área, la cresta milohioidea y la rama horizontal son las que presentan mayor afectación.
Osteonecrosis de otros sitios anatómicos
Se ha informado osteonecrosis del conducto auditivo externo con bifosfonatos, principalmente en asociación con terapia a largo plazo. Posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y quimioterapia y / o riesgo local factores como infección o trauma. La posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo exterior debe considerarse en pacientes que reciben bifosfonatos que presenten síntomas en el oído incluyendo infecciones crónicas del oído. Además, ha habido informes esporádicos de osteonecrosis de otros sitios, incluyendo la cadera y el fémur, predominantemente en pacientes adultos con cáncer tratados con ácido zoledrónico.

PRECAUCIONES
DROLZEN® NO DEBERÁ SER UTILIZADO DURANTE EL EMBARAZO. **Drolzen®** 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. No se recomienda la administración de **Drolzen®** a mujeres fértiles, salvo que fuera estrictamente necesario a criterio médico, en cuyo caso se deberá encomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con **Drolzen®** (ver "CONTRAINDICACIONES" y "Uso en poblaciones especiales").
Dolor musculoesquelético
En la experiencia poscomercialización, 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 el Ácido Zoledrónico. El tiempo hasta el comienzo de los síntomas varió de un día a varios meses después de la institución del fármaco. Se deberá considerar la suspensión del tratamiento con Ácido Zoledrónico 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 Ácido Zoledrónico, se informaron casos de broncoconstricción en pacientes sensibles a la aspirina que recibían bifosfonatos. Usar **Drolzen®** con cuidado en pacientes sensibles a la aspirina.
Fracturas atípicas de fémur
Los estudios epidemiológicos publicados hasta la fecha con confirmación radiográfica sugieren una relación causal entre el uso de bifosfonatos y la aparición de la fractura atípica, que se incrementaría con la duración del tratamiento. Este tipo de fracturas se presentan con una frecuencia muy baja en pacientes que usan bifosfonatos, fundamentalmente para el tratamiento de la osteoporosis, habiéndose estimado que por cada 100 fracturas femorales que previene el tratamiento con bifosfonatos, se produciría 1 fractura atípica de fémur.
Se han notificado fracturas atípicas en la región subtrocantérea y en la diáfisis del fémur, especialmente en los pacientes bajo tratamiento prolongado para osteoporosis. Las fracturas transversales u oblícuas del fémur pueden ocurrir en cualquier lugar del mismo, desde el trocánter menor a la región supracondílea. Estas fracturas atípicas pueden presentarse sin un traumatismo previo o siendo éste mínimo y pueden aparecer semanas o meses antes de una fractura completa de fémur. El mecanismo por el que los bifosfonatos producirían este tipo de fracturas no está bien determinado, aunque se postula que estaría relacionado con la supresión del recambio óseo que producen los bifosfonatos. Las fracturas suelen ser bilaterales, por lo tanto se debe examinar el fémur contralateral en los pacientes que presentan estas fracturas. Se ha comunicado la pobre curación de dichas fracturas. En aquellos pacientes en los que se sospeche la presencia de una fractura atípica de fémur, se debería considerar la suspensión del tratamiento con el bifosfonato en base a la evaluación beneficio / riesgo en cada paciente individual.
Durante el tratamiento con bifosfonatos, los pacientes deben ser alentados a notificar cualquier dolor en el muslo, cadera e ingle; los pacientes que presentan dichos síntomas deberán ser evaluados para descartar la presencia de una fractura de fémur atípica.
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos. El Ácido Zoledrónico no se metaboliza sistémicamente y no afecta las enzimas humanas del citocromo P450 in vitro. El Ácido Zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas (aproximadamente un 43-55% unido) y, por lo tanto, son improbables las interacciones debidas al desplazamiento de medicamentos altamente unidos a proteínas.
El Ácido Zoledrónico se elimina mediante excreción renal. Se indica precaución cuando se administra **Drolzen®** conjuntamente con medicamentos que pueden afectar significativamente a la función renal (por ejemplo aminoglucósidos 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.
Aminoglucósidos
Se recomienda cautela cuando se administran bifosfonatos, incluido el **Drolzen®**, 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 **Drolzen®** combinado con diuréticos de asa, debido a un aumento del riesgo de hipocalcemia.
Fármacos nefrotóxicos
Se indica tener prudencia al utilizar **Drolzen®** con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, como por ejemplo los antiinflamatorios no esteroides.
Uso en poblaciones especiales
Embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES" y "PRECAUCIONES").
Los bifosfonatos se incorporan en la matriz ósea, desde la cual son liberados gradualmente durante períodos de semanas a años. El grado de incorporación de los bifosfonatos en el hueso adulto, y por ende, la cantidad disponible para volver a ser liberada a la circulación sistémica, está directamente relacionado con la dosis total y el tiempo de uso de los bifosfonatos. Si bien no existen datos sobre riesgo fetal en humanos, los bifosfonatos causan daño fetal en animales, y los datos en animales sugieren que la absorción de los bifosfonatos en el hueso fetal es mayor que en el hueso materno. Por lo tanto, existe un riesgo teórico de daño fetal (por ejemplo anomalías esqueléticas y de otro tipo) si una mujer queda embarazada después de completar un curso de tratamiento con bifosfonatos. No se ha establecido el impacto de variables como el tiempo entre la finalización del tratamiento con bifosfonatos y la concepción, el bifosfonato utilizado en particular, y la vía de administración (intravenosa *versus* oral) sobre este riesgo.
En ratas hembra que recibieron dosis subcutáneas de 0,01; 0,03 ó 0,1 mg/kg/día de Ácido Zoledrónico comenzando 15 días antes del apareamiento y continuando hasta la gestación, la cantidad de partos con producto muerto aumentó y la sobrevida de los neonatos disminuyó en los grupos que recibieron la dosis intermedia y la dosis alta (= 0,3 veces la exposición sistémica prevista en humanos luego de una dosis intravenosa de 5 mg, basada en una comparación de las ABCs). Se observaron efectos adversos maternos en todos los grupos de dosis (= 0,1 veces la exposición sistémica en humanos luego de una dosis intravenosa de 5 mg, basada en una comparación de las ABCs) y estos incluyeron distocia y mortalidad en el período alrededor del parto en ratas preñadas a las que se les permitió parir. Se consideró que la mortalidad materna estaba relacionada con la inhibición de la movilización del calcio esquelético inducida por el fármaco, resultante en hipocalcemia durante el parto. Este parece ser un efecto de clase de los bifosfonatos.
En ratas preñadas que recibieron dosis diarias subcutáneas de 0,1; 0,2 ó 0,4 mg/kg de Ácido Zoledrónico durante la gestación, se observaron efectos adversos fetales en los grupos que recibieron la dosis intermedia y la dosis alta (alrededor de 2 a 4 veces la exposición sistémica en humanos luego de una dosis intravenosa de 5 mg basada en una comparación de las ABCs). Estos efectos adversos incluyeron aumento de las pérdidas pre y post-implantación, reducción en la cantidad de fetos viables y malformaciones esqueléticas, viscerales y externas fetales. Los efectos esqueléticos fetales observados en el grupo que recibió la dosis alta incluyeron falta de osificación u osificación incompleta de los huesos, huesos engrosados, curvados o acortados, costillas onduladas y acortamiento de la mandíbula. Otros efectos adversos fetales observados en el grupo que recibió la dosis alta incluyeron cristalino reducido, cerebelo rudimentario, reducción o ausencia de lóbulos hepáticos, reducción de lóbulos pulmonares, vasodilatación, paladar hendido, edema. También se observaron variaciones esqueléticas en el grupo que recibió la dosis baja (alrededor de 1,2 veces la exposición sistémica prevista en humanos, basada en una comparación de las ABCs). Se observaron signos de toxicidad materna en el grupo que recibió la dosis alta e incluyeron reducción del peso corporal y del consumo de alimentos, lo cual indica que en este estudio se lograron los niveles máximos de exposición.
En conejas preñadas que recibieron dosis subcutáneas de 0,01; 0,03 ó 0,1 mg/kg/día de Ácido Zoledrónico durante la gestación (en dosis = 0,4 veces la exposición sistémica prevista en humanos luego de una dosis intravenosa de 5 mg, basada en una comparación mg/m2) no se observaron efectos adversos fetales. En todos los grupos de tratamiento se observó mortalidad materna y aborto (en dosis = 0,04 veces la exposición sistémica prevista en humanos luego de una dosis intravenosa de 5 mg basada en una comparación mg/m2). Los efectos adversos maternos estuvieron asociados con hipocalcemia inducida por el fármaco, y pueden haber sido causados por la misma (ver "PRECAUCIONES").
DROLZEN® NO DEBERÁ SER UTILIZADO DURANTE EL EMBARAZO NI EN MUJERES FÉRTILES (ver "CONTRAINDICACIONES" y "PRECAUCIONES").
Lactancia
Se desconoce si el Ácido Zoledrónico se excreta en la leche materna. **Drolzen®** está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en período de lactancia.
Uso en niños
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ácido Zoledrónico en niños y adolescentes menores de 18 años. El uso de **Drolzen®** no esta indicado en niños.
Uso en ancianos
El estudio de osteoporosis post-menopáusica incluyó 3868 pacientes ≥ 65 años de edad tratadas con Ácido Zoledrónico, mientras que 1497 tenían, por lo menos, 75 años. No se observaron diferencias globales en la eficacia o la seguridad entre las pacientes menores de 75 años y las que tenían por lo menos 75 años, salvo por las reducciones de fase aguda que fueron menos frecuentes en las pacientes mayores. Sin embargo, debido a que en los ancianos es más común el deterioro de la función renal, se deberá tener especial cuidado de monitorear la función renal.
Los estudios de fase III de Ácido Zoledrónico en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget incluyeron 132 pacientes ≥ 65 años de edad tratados con Ácido Zoledrónico, mientras que 68 pacientes tratados con Ácido Zoledrónico tenían, por lo menos, 75 años de edad. No se observaron diferencias globales en la eficacia o la seguridad entre estos pacientes y los más jóvenes, pero no se puede excluir una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.
Deterioro renal
No se recomienda el uso de Ácido Zoledrónico en pacientes con deterioro renal severo (*clearance* de creatinina < 35 ml/min). No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con *clearance* de creatinina ≥ 35 ml/min (ver "ADVERTENCIAS" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").
Deterioro hepático
El Ácido Zoledrónico no es metabolizado en el hígado. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Ácido Zoledrónico en pacientes con deterioro hepático.
Las dosis únicas de **Drolzen®** no deberán exceder los 5 mg y la duración de la infusión intravenosa no deberá ser inferior a 15 minutos (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No existen indicios de que **Drolzen®** afecte la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS
Osteoporosis post-menopáusica y enfermedad ósea de Paget
En el estudio multinacional de Fase III HORIZON-PFT, controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado, que contó con 7736 mujeres de edades comprendidas entre 65 y 89 años (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES") no se observaron diferencias significativas en la incidencia general de eventos adversos graves en comparación con el placebo y la mayoría de los eventos adversos fueron entre leves y moderados.
Se administró Ácido Zoledrónico una vez al año durante 3 años consecutivos, con un total de 3 dosis.
En concordancia con la administración intravenosa de los bifosfonatos, se ha asociado al Ácido Zoledrónico con los siguientes síntomas luego de la infusión: fiebre (18,1%), mialgia (9,4%), síntomas pseudogripales (7,8%), artralgia (6,8%) y cefalea (6,5%), la mayoría de los cuales aparecieron durante los 3 días posteriores a la administración de Ácido Zoledrónico. La mayoría de esos síntomas fueron de naturaleza entre leve y moderada y cesaron durante los 3 días posteriores a su aparición. La incidencia de tales síntomas disminuyó marcadamente con las dosis sucesivas de Ácido Zoledrónico.
La incidencia de los síntomas posteriores a la dosis que aparecen durante los 3 días que siguen a la administración de Ácido Zoledrónico se puede reducir en aproximadamente un 50% con la administración de paracetamol o ibuprofeno poco tiempo después de la administración de Ácido Zoledrónico.
La Tabla 5 muestra las reacciones adversas muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100, < 1/10), infrecuentes (≥ 1/1000, < 1/100) y raras (≥ 1/1000, < 1/10000) asociadas al Ácido Zoledrónico.
Tabla 5. Reacciones adversas que se sospecha asociadas a Ácido Zoledrónico (al menos en un 1%) en la osteoporosis post-menopáusica en el estudio HORIZON-PFT.

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, mareo.
	Infrecuentes: letargia **, parestesia, somnolencia, temblor, síncope, disgeusia.
Trastornos oculares	Infrecuentes: conjuntivitis, dolor ocular, uveítis.
	Raros: episcleritis, iritis.
Trastornos del oído y del laberinto	Infrecuentes: vértigo.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Frecuentes: disnea *.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea.
	Infrecuentes: dispepsia**, dolor abdominal, sequedad de boca, esofagitis.
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Infrecuentes: exantema.
Trastornos osteomusculares	Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en las extremidades. Infrecuentes: hinchazón articular, dolor de hombro, espasmos musculares, debilidad muscular, rigidez articular.
Trastornos renales y urinarios	Infrecuentes: aumento de la creatinina plasmática.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy frecuentes: fiebre. Frecuentes: hipocalcemia*, síntomas pseudogripales***, escalofríos, fatiga, astenia, dolor, malestar, rigideces*. Infrecuentes: anorexia, edema periférico, sed.

La incidencia se basa en la evaluación de causalidad por parte del investigador e incluye los acontecimientos con una frecuencia superior a la del placebo.
En comparación con el ensayo HORIZON-PFT en mujeres post-menopáusicas, las desviaciones fundamentales en los acontecimientos adversos en los ensayos clínicos de la enfermedad ósea de Paget se resumen como sigue:
* Frecuentes sólo en la enfermedad ósea de Paget.
** Frecuentes en la enfermedad ósea de Paget.
*** Muy frecuentes en la enfermedad ósea de Paget.
Fibrilación auricular
En el estudio de 3 años de duración del que participaron mujeres post-menopaúsicas con diagnóstico de osteoporosis (HORIZON-PFT), la incidencia general de fibrilación auricular fue del 2,5% de las pacientes (96 de 3862) en el grupo de Ácido Zoledrónico y del 1,9% (75 de 3852) en el grupo placebo.
La tasa de eventos adversos serios en forma de fibrilación auricular fue del 1,3% en el grupo de Ácido Zoledrónico (51/3862) frente al 0,6% en el grupo del placebo (22/3852). Se desconoce cual es el mecanismo que subyace tras este aumento de la incidencia de fibrilación auricular. La desigualdad observada en este estudio no se observó en otros ensayos clínicos efectuados con Ácido Zoledrónico.
Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera
En el ensayo HORIZON-RFT, la mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados y no fue necesario interrumpir el tratamiento.
La incidencia de acontecimientos adversos graves fue del 38% en el grupo de Ácido Zoledrónico y del 41% en el grupo placebo.
En la Tabla 6 se enumeran las reacciones adversas presuntamente relacionadas con el fármaco (a juicio del investigador) que ocurrieron más de una vez en los pacientes que recibieron Ácido Zoledrónico tras una fractura de cadera por traumatismo leve; se han ordenado por clase de órgano o sistema según la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, < 1/10), infrecuentes (≥ 1/1000, < 1/100), raras (≥ 1/10000, < 1/1000).
Tabla 6. Reacciones adversas presuntamente* asociadas con Ácido Zoledrónico en varones y mujeres con fractura de cadera (HORIZON-RFT).

Trastornos psiquiátricos	Infrecuentes: insomnio.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Infrecuentes: disnea.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: náuseas. Infrecuentes: vómitos, diarrea, odontalgia, xerostomía.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Infrecuentes: hiperhidrosis, prurito, exantema.
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	Frecuentes: mialgia, dolor óseo, artralgia. Infrecuentes: dolor de espalda, hinchazón articular, dolor osteomuscular.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	Frecuentes: fiebre, escalofríos, astenia. Infrecuentes: fatiga, dolor, malestar general, síntomas pseudogripales, edema periférico.

* Incidencia basada en la evaluación de la causalidad que realizó el investigador; comprende aquellos acontecimientos que sucedieron con mayor frecuencia que con el placebo.

Tratamiento de la osteoporosis masculina
La incidencia de eventos adversos graves en varones con osteoporosis u osteoporosis significativa secundaria a hipogonadismo fue similar en el grupo de Ácido Zoledrónico y en el de alendronato. El porcentaje de pacientes que experimentó al menos un evento adverso fue comparable en el grupo de tratamiento de Ácido Zoledrónico y en el de alendronato, con la excepción de una mayor incidencia de síntomas posteriores a la dosis en el grupo de Ácido Zoledrónico (que aparecen durante los tres días que siguen a la infusión). El perfil de tolerabilidad y seguridad general de Ácido Zoledrónico en varones con osteoporosis fue similar al notificado en el estudio de Ácido Zoledrónico en osteoporosis post-menopáusica. La Tabla 7 presenta las reacciones adversas presuntamente relacionadas con el fármaco (a juicio del investigador) que ocurrieron más de una vez en los pacientes que recibieron Ácido Zoledrónico, y que, o bien no se notificaron en el estudio en osteoporosis post-menopáusica o se notificaron con mayor frecuencia en varones con osteoporosis, con la siguiente escala de frecuencia:
Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100, < 1/10), infrecuentes (≥ 1/1000, < 1/100), raras (≥ 1/10000, < 1/1000).
Tabla 7. Reacciones adversas presuntamente* asociadas con el tratamiento con Ácido Zoledrónico en varones con osteoporosis que ocurrieron más de una vez y que o bien no se notificaron en el estudio en osteoporosis post-menopáusica o se notificaron con mayor frecuencia en varones con osteoporosis.

Trastornos oculares	Frecuentes: hiperemia ocular.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: letargia.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: dispepsia, esofagitis, dolor abdominal.
Trastornos psiquiátricos	Infrecuentes: insomnio.
Pruebas complementarias	Frecuentes: aumento de la proteína C reactiva.
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Frecuentes: hiperhidrosis.
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: mialgia, artralgia. Frecuentes: dolor torácico osteomuscular, rigidez osteomuscular, rigidez articular, hinchazón articular, dolor osteomuscular.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: anorexia.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy frecuentes: fatiga, dolor. Frecuentes: reacción de fase aguda, reacción en el sitio de la infusión, sed.

* La incidencia se basa en la evaluación de causalidad por parte del investigador.
Efectos relacionados al uso de bifosfonatos
Insuficiencia renal
El tratamiento con bifosfonatos intravenosos, entre ellos el Ácido Zoledrónico, se ha asociado con la aparición de una disfunción renal, manifestada por un deterioro de la función renal (esto es, un aumento de la creatinina plasmática) y en raros casos, con una insuficiencia renal aguda. La insuficiencia renal se ha observado tras la administración de Ácido Zoledrónico, especialmente en pacientes con disfunción renal previa o factores de riesgo adicionales (por ej. edad avanzada, pacientes oncológicos con quimioterapia, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, terapia diurética concomitante, deshidratación grave), la mayoría de los cuales recibieron una dosis de 4 mg cada 3-4 semanas, sin embargo, también se ha observado en pacientes tras una única administración. En el ensayo HORIZON-PFT fueron excluidas las pacientes con un *clearance* de creatinina basal < 30 ml/min, prueba con tira reactiva en orina = proteína 2 + o aumento en la creatinina sérica > 0,5 mg/ml durante las visitas de selección. En este estudio, el cambio en el *clearance* de creatinina (determinado anualmente antes de la administración) y la incidencia de insuficiencia renal y daño renal fueron comparables entre los grupos tratados con Ácido Zoledrónico 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 Ácido Zoledrónico frente a un 0,8% de los que recibieron placebo. En el ensayo del tratamiento de la osteoporosis masculina, la modificación del *clearance* de creatinina (medida anualmente antes de la administración) y la incidencia de la insuficiencia y la disfunción renales en los grupos de Ácido Zoledrónico y de alendronato fueron comparables durante 2 años.
Resultados de laboratorio
En el ensayo clínico HORIZON-PFT, aproximadamente un 0,2% de los pacientes tuvieron un descenso notable de los niveles séricos de calcio (menos de 1,87 mmol/l) después de la administración de Ácido Zoledrónico. No se observaron casos sintomáticos de hipocalcemia.
En el ensayo HORIZON-RFT y en los ensayos de tratamiento de la osteoporosis masculina ningún paciente presentó concentraciones plasmáticas de calcio interiores a 1,87 mmol/l como resultado del tratamiento. En los ensayos de la enfermedad ósea de Paget se observó hipocalcemia sintomática en aproximadamente el 1% de los pacientes, que remitió en todos los casos.
Reacciones locales
Tras la administración de Ácido Zoledrónico se comunicaron reacciones locales en el sitio de la infusión (0,7%), tales como enrojecimiento, hinchazón o dolor y en el 0,5% de los pacientes que recibieron el placebo. En el ensayo de tratamiento de osteoporosis masculina se observó un porcentaje de eventos del 2,6% en el grupo del Ácido Zoledrónico y del 1,4% en el grupo de alendronato.
Osteonecrosis de la mandíbula
De forma poco frecuente, se han descrito casos de osteonecrosis (principalmente en la mandíbula), predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos, incluyendo al Ácido Zoledrónico. Muchos de estos pacientes presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis, y la mayoría de estos informes se refieren a pacientes oncológicos después de extracciones dentales u otras cirugías dentales. La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo bien documentados, incluyendo el cáncer diagnosticado, diferentes tratamientos concomitantes (por ejemplo quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y la presencia de comorbilidades (por ejemplo anemia, coagulopatías, infección, afección oral pre-existente). Aunque no se ha determinado la causalidad, es prudente evitar la cirugía odontológica ya que la recuperación puede ser larga. En el ensayo HORIZON-PFT, que conto con un número elevado de pacientes (7736), se ha comunicado un caso de osteonecrosis de la mandíbula en un paciente tratado con Ácido Zoledrónico y en un paciente tratado con placebo. Ambos casos se resolvieron. En el ensayo HORIZON-RFT, y en los ensayos de tratamiento de la osteoporosis masculina no se notificaron casos de osteonecrosis de la mandíbula.
Experiencia post-comercialización
En el período de uso tras la autorización del Ácido Zoledrónico se han notificado las reacciones adversas que se mencionan a continuación, debido a que estas notificaciones provienen de una población de tamaño indefinido ya 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, casos aislados de shock / reacción anafiláctica y fracturas atípicas de la región subtrocanteriana y la diáfisis del fémur.

SOBREDOSIFICACIÓN
La experiencia clínica con sobredosis aguda de la solución de Ácido Zoledrónico es limitada. Los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser vigilados cuidadosamente.
La sobredosis puede causar deterioro renal clínicamente significativo, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. Las reducciones clínicamente relevantes en los niveles séricos de calcio, fósforo y magnesio deberán ser corregidas mediante la administración intravenosa de gluconato de calcio, fosfato de potasio o de sodio, y sulfato de magnesio, respectivamente.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
• *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
• *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
• *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.*

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. No conservar en heladera.
PRESENTACIÓN
Envase conteniendo 1 frasco-ampolla.
AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **DROLZEN®** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 57.091
Prospecto Aprobado por la A.N.M.A.T. Disposición 2021-2014-APN-ANMAT#MS

PharmaDorf S.A. Av. Castañares 3222, CABA, Argentina.
Tel.: 011 5218-2511
www.pharmadorf.com.ar
Dirección Técnica: Carla Tizzoni, Farmacéutica.
Reporte cualquier evento adverso al correo: farmacovigilancia@pharmadorf.com.ar

6608000460-04-1225

PharmaDorf®

SECTOR	NOMBRE / FIRMA / FECHA	
ELABORADOR	Maria Natalia Pezza 19-01-26	
PRODUCCIÓN	sanfer Martin Gustavo Szew	Firmado digitalmente por Martin Gustavo Szew Fecha: 2026.01.19 14:54:07 -03'00'
MARKETING	sanfer Gustavo Marquez	Firmado digitalmente por Gustavo Marquez Fecha: 2026.01.19 18:20:14 -03'00'
GARANTÍA DE CALIDAD	Farm. Valeria S. Gomez	07/01/2026
DIRECCIÓN TÉCNICA	sanfer Carla Antonella Tizzoni	Firmado digitalmente por Carla Antonella Tizzoni Fecha: 2026.01.22 12:42:19 -03'00'
MOTIVO DEL CAMBIO DE ESTA VERSIÓN SE ELIMINAN DATOS DE LABORATORIO ELABORADOR		