

Zolenico®

Ácido zoledrónico 4 mg

Cada Frasco-ampolla contiene:
 Ácido Zoledrónico (como monohidrato)4,00 mg
 Excipientes: Manitol, Citrato de sodioc.s.
 Cada ampolla solvente contiene:
 Agua para inyectable5,0 ml

ACCION TERAPÉUTICA: Inhibidor de la resorción osteoclástica.
Clasificación ATC: M05BA

INDICACIONES Y USO: es un bisfosfonato indicado para el tratamiento de:

- Hipercalcemia maligna
- Zolenico está indicado para el tratamiento de la hipercalcemia maligna definido por el calcio en función de la albúmina (cCA) mayor o igual que 12 mg / dL [3.0 mmol / L] utilizando la fórmula: $cCA \text{ en mg / dL} = Ca \text{ en mg / dL} + 0,8 (4,0 \text{ g / dL} - \text{albúmina del paciente (g / dL)})$
- Mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos
- Zolenico está indicado en pacientes con mieloma múltiple y en pacientes con metástasis óseas documentadas de tumores sólidos, en combinación con la terapia antineoplásica estándar.
- El cáncer de próstata debería haber progresado después del tratamiento con, al menos, una terapia hormonal. La seguridad y eficacia del ácido Zoledrónico no se ha establecido para su uso en el hiperparatiroidismo o hipercalcemia no tumoral.

Características farmacológicas

1) Mecanismo

Propiedades farmacocinéticas

No hay información disponible de las propiedades farmacocinéticas del ácido zoledrónico en pacientes con hipercalcemia.

Perfusiones únicas y múltiples (28 días) durante 5 y 15 minutos de 2, 4, 8 y 16 mg de ácido Zoledrónico en 64 pacientes con cáncer y metástasis ósea dieron como resultado los siguientes datos farmacocinéticos. La disminución postinfusión de la concentración de ácido zoledrónico en plasma sigue un proceso trifásico alcanzando una concentración menor al 1% de la C_{max} a las 24 horas con semividas de t1/2α 0, 24 y t1/2β 1,87 horas. Le sigue una fase de eliminación prolongada con muy bajas concentraciones plasmáticas entre los días 2 y 28 postinfusión, con una semivida de eliminación terminal de t1/2 y 146 horas. La comparación del área bajo la curva de concentración plasmática con el tiempo (ABC_{0-28d}) fue proporcional a la dosis entre 2 y 16 mg. La acumulación de ácido zoledrónico medida después de tres ciclos fue baja. La relación de la ABC_{0-28d} promedio entre los ciclos 2 y 3 versus el 1 fue de 1.13 ± 0.30 y 1.16 ± 0.36 respectivamente. El ácido Zoledrónico carece de afinidad por los componentes celulares de la sangre; su unión a proteínas plasmáticas es baja.

El ácido Zoledrónico no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450 in vitro, no acusa biotransformación, y en estudios con animales, < 3% de la dosis administrada se recuperó en heces. La mayor parte de la dosis se recuperó en orina o fue incorporada por los huesos, indicando que la vía de eliminación es renal. Un estudio con una dosis intravenosa de 20 nCi de ácido zoledrónico marcado con C^{14} en pacientes con cáncer y metástasis renal halló muy pocos metabolitos radiactivos con propiedades cromatográficas similares al ácido zoledrónico, sugiriendo que el ácido zoledrónico no se metaboliza.

Un promedio de 39 ± 16% de la dosis de ácido zoledrónico administrada en 64 pacientes fue recuperada en la orina dentro de las 24 horas y sólo trazas en la orina posterior al segundo día. El porcentaje acumulado en la orina durante 0-24 horas fue independiente de la dosis. El balance de la droga no recuperada durante ese período representa a la droga presuntamente incorporada al hueso que se libera lentamente a la circulación sanguínea generando un aumento de la baja y prolongada concentración plasmática. El aclaramiento renal (0-24 horas) de ácido zoledrónico fue 3.7 ± 2.0 L/h independientemente de la dosis pero dependiente del aclaramiento de creatinina del paciente.

Poblaciones especiales

Pediátricos

Su uso no está indicado en niños.

Geriátricos

La farmacocinética del ácido zoledrónico no es afectada por la edad de los pacientes con cáncer y metástasis en hueso dentro del intervalo entre 38 y 84 años.

Raza

El análisis farmacocinético en poblaciones no indicó diferencias entre japoneses y norteamericanos (caucásicos y afroamericanos) con cáncer y metástasis en hueso.

Insuficiencia hepática

No se estudió clínicamente el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética del ácido zoledrónico.

Insuficiencia renal

Hay limitada información sobre la farmacocinética del ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 30ml/min). El riesgo de deterioro renal pareciera aumentar con el ABC según modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos. No se estudió la eficacia y la seguridad del ajuste de dosis mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Hipercalcemia maligna

La máxima dosis de Zolenico recomendada en la hipercalcemia maligna (Calcio en suero corregido en función de la albúmina (cCA) mayor o igual que 12 mg / dL [3.0 mmol / L]) es 4 mg. La dosis de 4 mg debe administrarse como dosis única en forma de infusión intravenosa durante no menos de 15 minutos. Los pacientes que reciben Zolenico deben tener evaluada la creatinina sérica antes de cada tratamiento.

No es necesario ajustar la dosis de Zolenico en el tratamiento de la hipercalcemia maligna en los pacientes que presentan insuficiencia renal leve a moderada antes del inicio del tratamiento (creatinina sérica inferior a 400 mmol / L o menos de 4,5 mg / dL).

Los pacientes deben ser rehidratados adecuadamente antes de la administración de Zolenico. Cuando se considera el uso de Zolenico se debe tener en cuenta la gravedad así como también los síntomas de la hipercalcemia inducida por tumor.

Una parte integral de la terapia de hipercalcemia es la hidratación salina vigorosa que debe iniciarse de inmediato para restaurar la producción de orina a aproximadamente 2 L / día durante todo el tratamiento. Se debe evitar la sobrehidratación en pacientes con insuficiencia cardíaca. No se deben utilizar diuréticos antes de corregir la hipovolemia.

Puede considerarse el retratamiento con ácido Zoledrónico 4 mg si el calcio sérico no vuelve a la normalidad o permanece normal después del tratamiento inicial. Se recomienda un lapso mínimo de 7 días antes del retratamiento para permitir una respuesta completa a la dosis inicial.

La función renal debe ser monitoreada cuidadosamente en todos los pacientes que recibieron ácido Zoledrónico y se debe dosar la creatinina sérica antes del tratamiento con Zolenico.

Mieloma múltiple y metástasis ósea lesiones de tumores sólidos

La dosis recomendada de Zolenico en pacientes con mieloma múltiple y lesiones óseas metastásicas por tumores sólidos con aclaramiento de creatinina (ClCr) mayor de 60 ml / min es de 4 mg infundidos durante no menos de 15 minutos cada 4 semanas. La duración óptima de la terapia no se conoce.

Al inicio del tratamiento las dosis de Zolenico recomendadas para pacientes con función renal reducida (insuficiencia renal leve y moderada) se enumeran en la Tabla 1. Estas dosis se calculan para lograr el mismo área bajo la curva (AUC) que la obtenida en pacientes con aclaramiento de creatinina de 75 mL / min. ClCr se calcula utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

Polvo liofilizado para infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada
 Industria Argentina

Tabla 1: Reducción de dosis para pacientes con aclaramiento de creatinina basal menor o igual a 60 ml / min

Aclaramiento de creatinina basal(ml/min)	Dosis recomendada de Zolenico *
> 60	4,0 mg
50—60	3,5 mg*
40—49	3,3 mg*
30—39	3,0 mg*

*Las dosis se han calculado asumiendo un AUC objetivo de 0,66 (mg•hr/l) (CrCl = 75 ml/m)
 Se espera que en los pacientes con insuficiencia renal las dosis reducidas alcancen la misma AUC que la observada en los pacientes con aclaramiento de creatinina de 75ml/min.

Durante el tratamiento, la creatinina sérica debe ser medida antes de cada dosis de Zolenico y el tratamiento debe ser interrumpido en caso de deterioro renal. En los estudios clínicos, el deterioro renal se definió de la siguiente forma:

- Aumento de 0,5 mg / dl en pacientes con creatinina basal normal
 - Aumento de 1,0 mg / dl en pacientes con creatinina basal anormal.
- Zolenico debe reanudarse solamente cuando la creatinina haya vuelto al 10% del valor basal y debe utilizarse la misma dosis que antes de la interrupción del tratamiento.

Diariamente se deberá administrar a los pacientes un suplemento oral de calcio de 500 mg y un multivitámico que contenga 400 UI de vitamina D.

Preparación de la solución

Zolenico no debe ser mezclado con calcio o soluciones para infusión que contengan cationes divalentes, como el Ringer lactato, y debe ser administrado como una solución intravenosa independiente separada de todas las otras drogas.

4 mg/5ml

Para preparar una reducción de la dosis para pacientes con CrCl menor o igual a 60 ml/min, tomar el volumen específico de la solución madre 4mg/5 ml y diluirlo en 100 ml de Cloruro de sodio 0,9% p/V estéril o solución de glucosa para inyección al 5% p/V.

Volumen (ml) a retirar y utilizar de la solución madre (4 mg/5 ml)	Dosis (mg)
4.4	3.5
4.1	3.3
3.8	3.0

Si no se utiliza inmediatamente después de la dilución con medios de infusión, la solución debe ser refrigerada entre 2° C y 8° C (36° F-46° F) para conservar la integridad microbiológica. La solución refrigerada debe equilibrarse a temperatura ambiente antes de la administración. El tiempo total entre la dilución, el almacenamiento en el refrigerador, y el final de la administración no debe exceder de 24 horas.

Método de administración:

Dado el riesgo clínico de deterioro de la función renal que puede evolucionar a insuficiencia renal, la dosis de Zolenico no debe exceder los 4 mg y la infusión debe durar 15 minutos como mínimo.

Contraindicaciones

Zolenico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa al ácido Zoledrónico, otros bisfosfonatos o a alguno de los excipientes de la formulación de Zolenico.

Advertencias y precauciones

Los fármacos con el mismo ingrediente activo o la misma clase de drogas

Los pacientes tratados con Zolenico no deben ser tratados con otros bisfosfonatos.

Hidratación y monitoreo de electrolitos

Los pacientes con hipercalcemia maligna deben ser rehidratados adecuadamente antes de la administración de Zolenico. Los diuréticos no deben utilizarse hasta que el paciente esté adecuadamente rehidratado y deben utilizarse con precaución para evitar la hipocalcemia. Zolenico se debe utilizar con precaución con otros fármacos nefrotóxicos.

Los parámetros metabólicos habituales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio, deben ser cuidadosamente vigilados después de iniciar la terapia con Zolenico. Puede ser necesario un tratamiento adicional a corto plazo si se produce hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia.

Insuficiencia Renal

El ácido zoledrónico se excreta principalmente intacto por vía renal y el riesgo de reacciones adversas, en particular las reacciones adversas renales, puede ser mayor en pacientes con función renal alterada. Los datos de seguridad y farmacocinéticos son limitados en pacientes con insuficiencia renal grave y el riesgo de deterioro renal se incrementa.

La insuficiencia renal preexistente y los ciclos múltiples de Zolenico y otros bisfosfonatos son factores de riesgo para el deterioro renal por Zolenico. Los factores que predisponen a un deterioro renal, como la deshidratación o el uso de otros fármacos nefrotóxicos, deben ser identificados y tratados si es posible.

El tratamiento con Zolenico en pacientes con hipercalcemia maligna e insuficiencia renal grave debe considerarse sólo después de evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento. En los estudios clínicos, los pacientes con creatinina sérica superior a 400 mmol / L o superior a 4,5 mg / dl fueron excluidos.

El tratamiento con Zolenico no se recomienda en pacientes con metástasis óseas e insuficiencia renal grave. En los estudios clínicos publicados, los pacientes con creatinina sérica mayor de 265 mmol / L o superior a 3,0 mg / dl fueron excluidos y sólo 8 de 564 pacientes fueron tratados con Zolenico 4 mg por 15 minutos en la infusión con una creatinina basal superior a 2 mg / ml. Existen datos farmacocinéticos limitados en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min.

Osteonecrosis de la mandíbula

La osteonecrosis de la mandíbula (ONM) ha sido reportada predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos por vía intravenosa, incluyendo el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides, que pueden ser factores de riesgo para la ONM. El riesgo de osteonecrosis mandibular puede aumentar con la duración de la exposición a bisfosfonatos. La experiencia posterior a la comercialización y la literatura sugieren una mayor frecuencia de reporte de ONM en función del tipo de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple) y del estado dental (extracción dental, enfermedad periodontal, traumatismo local, incluyendo dentaduras mal ajustadas). Muchos informes de ONM involucraron pacientes con signos de infección local, incluyendo osteomielitis. Los pacientes con cáncer deben mantener una buena higiene bucal y deben tener un examen dental con odontología preventiva antes del tratamiento con bisfosfonatos.

Si es posible los pacientes con cáncer deben evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia con bisfosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en pacientes que precisen procesos dentales. La valoración clínica del médico debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio-riesgo.

Dolor musculoesquelético

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular grave y ocasionalmente incapacitante, en pacientes que toman bisfosfonatos. Esta categoría de fármacos incluye Zolenico (ácido zoledrónico). El tiempo de aparición de los síntomas varió desde un día hasta varios meses tras el inicio del tratamiento. Discontinuar el uso de Zolenico en caso de síntomas severos. La mayor parte de los pacientes mejoró al suspender el tratamiento. Un subgrupo de pacientes presentó recurrencia de los síntomas al administrar otra vez el mismo fármaco u otro bisfosfonato.

Fracturas atípicas subtrocanterea y diafisarias femorales

Fracturas femorales subtrocanterea atípicas y diafisarias femorales han sido reportadas en pacientes que reci-

ben tratamiento con bifosfonatos. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas sin evidencia de trituración pueden ocurrir en cualquier parte de la diáfisis femoral desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o nulo. Los pacientes pueden experimentar dolor en la ingle o muslo semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Las fracturas son a menudo bilaterales. Por lo tanto, el fémur contralateral debe ser examinado en pacientes tratados con bifosfonatos que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha informado mala cicatrización de estas fracturas. También se ha reportado una baja consolidación de estas fracturas. Una serie de casos reportados observaron que los pacientes también estaban recibiendo tratamiento con glucocorticoides (como prednisona o dexametasona) en el momento de la fractura. La causalidad con la terapia con bifosfonatos no se ha establecido. Cualquier paciente con antecedentes de exposición a bifosfonatos que se presente con dolor en el muslo o la ingle en ausencia de trauma, puede tener una fractura atípica y debe ser evaluado. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Zolónico en base a una evaluación del riesgo beneficio del paciente. Se desconoce si el riesgo de fractura de fémur atípica continúa después de suspender la terapia.

Pacientes con asma

Se han reportado casos de broncoconstricción en pacientes sensibles a la aspirina que reciben bifosfonatos.

Insuficiencia hepática

Los datos disponibles no son suficientes para proporcionar orientación sobre la selección de la dosis o cómo utilizar de forma segura Zolónico en estos pacientes.

Uso durante el embarazo

Los bifosfonatos, tales como Zolónico, se incorporan en la matriz ósea desde donde son liberados gradualmente durante períodos de semanas a años. Puede haber un riesgo de daño fetal (por ejemplo, esquelético y otras anomalías) si una mujer se queda embarazada después de completar un curso de tratamiento con bifosfonatos.

Si la paciente está embarazada o queda embarazada mientras toma este medicamento debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Hipocalcemia

La hipocalcemia se ha informado en pacientes tratados con ácido zoledrónico. Se han reportado arritmias cardíacas y eventos adversos neurológicos (convulsiones, tetania y adormecimiento) como secundarios a la hipocalcemia severa. En algunos casos, la hipocalcemia puede ser potencialmente mortal. Se recomienda precaución cuando se administra Zolónico con medicamentos conocidos por causar hipocalcemia. El calcio sérico debe ser dosado y la hipocalcemia debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con Zolónico. Complementar a los pacientes con calcio y vitamina D.

Precauciones, Interacciones

Para evitar incompatibilidades potenciales, la solución reconstituida de Zolónico se diluye con una solución de dextrosa al 0,9% P/V o una solución de glucosa al 5% P/V. La solución de Zolónico reconstituida no debe mezclarse con otras soluciones para perfusión que contengan calcio u otros.

Cationes divalentes, como la solución de Ringer lactato, debiendo administrarse como una solución intravenosa única en una vía de perfusión distinta.

Se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos con aminoglicósidos o calcitonina, dado que ambos pueden ejercer un efecto aditivo, disminuyendo la concentración de calcio sérico durante largos períodos.

También se debe tener precaución en la administración de diuréticos de asa con Zolónico ya que puede aumentar el riesgo de hipocalcemia.

El uso de Zolónico junto a otras drogas potencialmente nefrotóxicas debe ser con precaución.

No se requiere un ajuste de la dosis en la coadministración de Zolónico con talidomida.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo (Categoría D)

No hay estudios clínicos adecuados sobre el efecto del ácido zoledrónico en embarazadas. Zolónico puede causar daño fetal cuando es administrado a embarazadas. Los bifosfonatos, tales como Zolónico, se incorporan en la matriz ósea desde donde son liberados gradualmente durante períodos de semanas a años. La cantidad de ácido zoledrónico que pueda incorporar el hueso del adulto y, por consiguiente, la cantidad disponible para liberar a la circulación sanguínea está directamente relacionada con la dosis total y la duración del tratamiento. A pesar de que no haya información sobre el riesgo fetal en humanos, bifosfonatos causan daño fetal en animales y datos provenientes de estudios en animales sugieren que la incorporación de bifosfonatos en el hueso fetal es mayor que en el hueso de la madre. Por lo tanto hay un riesgo teórico de daño fetal (por ejemplo anomalías esqueléticas u otras) si una mujer se embaraza después de completar un curso completo de terapia con bifosfonatos. El impacto de las variables, tales como el tiempo entre la interrupción de la terapia y la concepción, el tipo de bifosfonato, la vía de administración (intravenosa vs oral), en el riesgo aún no han sido establecidas. Si la droga es utilizada durante el embarazo o la paciente se embaraza durante o después del tratamiento, la paciente debe ser advertida del potencial riesgo al feto.

Lactancia

No se conoce si el ácido zoledrónico es excretado en la leche humana. Es importante evaluar la importancia del uso de la droga en la madre y decidir continuar o no con la lactancia ya que muchas drogas se excretan en la leche humana y Zolónico tiene reacciones adversas potenciales en humanos. El ácido zoledrónico se une a los huesos durante un tiempo prolongado y se libera por semanas a años.

Pediatría

El uso de Zolónico en niños no está indicado.

Geriatría

Distintos estudios clínicos del uso del ácido zoledrónico en pacientes mayores de 65 años no han demostrado diferencias significativas en la respuesta terapéutica o en las reacciones adversas. Se debe monitorear la función renal ya que en este grupo etario es más común el deterioro de la función renal.

Toxicología no clínica

Estudios publicados llevados a cabo en ratas y ratones mostraron un incremento de la incidencia de adenomas de glándula harediana. No observaron un incremento de la incidencia de tumores.

El ácido zoledrónico resultó genotóxico en el ensayo de mutagenicidad bacteriana de Ames, en el ensayo de células ováricas de hámster chino, o en el ensayo de mutación de genes de hámster chino, con o sin activación metabólica. El ácido zoledrónico no fue genotóxico en el ensayo de micronúcleos de rata in vivo.

Los efectos observados tanto en el grupo con mitad de la dosis (con la exposición sistémica de 0,2 veces la exposición sistémica humana después de una dosis intravenosa de 4 mg, basado en una comparación de AUC) y el grupo de dosis alta incluyen un aumento en las pérdidas de preimplantación y una disminución en el número de implantaciones y fetos vivos.

Carcinogénesis, mutagenesis y fertilidad

Se llevaron a cabo bioensayos de carcinogenicidad en ratones y ratas. Los ratones recibieron dosis orales de ácido zoledrónico de 0,1, 0,5, o 2,0 mg / kg / día. Hubo un aumento de la incidencia de adenomas de la glándula de Harder en machos y hembras en todos los grupos de tratamiento (a dosis \geq 0,002 veces a la dosis humana intravenosa de 4 mg, basado en una comparación de áreas de superficie corporal relativas).

Las ratas recibieron dosis orales de ácido zoledrónico de 0,1, 0,5, o 2,0 mg / kg / día. No se observó aumento de la incidencia de tumores (en dosis \leq 0,2 veces la dosis humana intravenosa de 4 mg, basado en una comparación de áreas de superficie corporal relativas).

El ácido zoledrónico no fue genotóxico en el ensayo de mutagenicidad bacteriana de Ames, en el ensayo de células de ovario de hámster chino, o en el ensayo de mutación genética de hámster chino, con o sin activación metabólica. El ácido zoledrónico no fue genotóxico en el ensayo de micronúcleos de rata in vivo. Las ratas hembra recibieron dosis subcutáneas de ácido zoledrónico de 0,01, 0,03, o 0,1 mg / kg / día empezando 15 días antes del apareamiento y continuando a través de la gestación.

Los efectos observados en el grupo de dosis alta (con una exposición sistémica de 1,2 veces la exposición sistémica humana después de una dosis intravenosa de 4 mg, basado en la comparación AUC) incluyen la inhibición de la ovulación y una disminución en el número de ratas embarazadas.

Los efectos observados tanto en el grupo de dosis media (con una exposición sistémica de 0,2 veces la exposición sistémica humana después de una dosis intravenosa de 4 mg, basado en una comparación de AUC) y el grupo de dosis alta incluyen un aumento en las pérdidas de preimplantación y una disminución en el número de implantaciones y fetos vivos.

Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas para Zolónico está basada principalmente en la recogida de datos de ensayos clínicos y del tratamiento crónico con ácido zoledrónico 4 mg. Las reacciones adversas con Zolónico son similares a las observadas con otros bifosfonatos y puede esperarse que tengan lugar en aproximadamente un tercio de los pacientes.

Las reacciones adversas están ordenadas de mayor a menor frecuencia, utilizando la siguiente estimación: Muy frecuentes (\geq 1/10), frecuentes (\geq 1/100, $<$ 1/10), poco frecuentes (\geq 1/1.000, $<$ 1/100), raras (\geq 1/10.000, $<$ 1/1.000), muy raras ($<$ 1/10.000), incluyendo notificaciones aisladas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuente:	Anemia
Poco frecuente:	Trombocitopenia, leucopenia
Rara:	Panцитopenia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente:	Cefalea
Poco frecuente:	Vértigo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia, hiperestesia, temblor
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuente:	Ansiedad, alteraciones de sueño
Rara:	Confusión
Trastornos oculares	
Frecuente:	Conjuntivitis
Poco frecuente:	Visión borrosa
Muy rara:	Uveítis, episcleritis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente:	Náuseas, vómitos, anorexia
Poco frecuente:	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia estomática, sequedad de boca
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuente:	Disnea, tos, enfermedad pulmonar intersticial, broncoespasmos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuente:	Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos	
Frecuente:	Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado
Poco frecuente:	Calambres musculares
Trastornos cardiovasculares	
Poco frecuente:	Hipertensión, hipotensión
Rara:	Bradicardia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuente:	Insuficiencia renal
Poco frecuente:	Fallo renal agudo, hematuria, proteinuria
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuente:	Reacción de hipersensibilidad
Rara:	Edema angioneurótico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuente:	Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y sofocos)
Poco frecuente:	Astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso
Exploraciones complementarias	
Muy frecuente:	Hipofofatemia
Frecuente:	Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia
Poco frecuente:	Hipomagnesemia, hipopotasemia
Rara:	Hiperpotasemia, hipernatremia

Sobredosis

La experiencia clínica sobre la sobredosis con Zolónico es limitada. Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas deben someterse a una monitorización estrecha dado que se han observado alteraciones en la función renal (incluyendo insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). Una disminución clínicamente significativa de los niveles séricos de calcio, fósforo y magnesio debe ser corregida mediante infusión intravenosa de gluconato de calcio, fosfato de sodio o potasio, y sulfato de magnesio respectivamente. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o concorra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

En **Paraguay:** En caso de intoxicación por sobredosificación, recurrir al Centro Nacional de Toxicología.
 Av. Gral. Santos y T. S. Mongelós - Tel.: 205 800.

Conservación

Conservarse a temperatura ambiente entre 15° y 30°C, en su envase original

Presentaciones:

Envase con 1 frasco ampolla con polvo liofilizado y 1 ampolla con solvente.

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Fecha última revisión: Abril 2016

000000-R

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.531

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**
 General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As. Argentina.
 Director Técnico: Farm. Eduardo P. Bruzzone.

GBT Grupo Biotoscana