

ácido zoledrônico

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

4 mg
Intravenoso
Solução injetável
USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÃO

Embalagem com 1frasco-ampola contendo 5 mL de solução injetável.

Composição
Cada frasco-ampola de solução de ácido zoledrônico contém:
ácido zoledrônico (na forma monoidratada)..... 4 mg* excipientes q.s.p.....1frasco-ampola * * Cada 1,066 mg de ácido zoledrônico monoidratado equivale a 1,000 mg de ácido zoledrônico anidro.
** Excipientes: manitol, citrato de sódio e água para injeção.
USO RESTRITO A HOSPITAIS
INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O ácido zoledrônico pertence a uma nova classe de bisfosfonatos altamente potentes que atuam especificamente no osso. É um dos mais potentes inibidores da reabsorção óssea osteoclástica conhecido até o momento.
A ação seletiva dos bisfosfonatos no osso é baseada em sua elevada afinidade por osso mineralizado, mas o mecanismo molecular preciso que conduz à inibição da atividade osteoclástica é ainda desconhecido. Nos estudos a longo prazo em animais, o ácido zoledrônico inibe a reabsorção óssea sem afetar adversamente a formação, mineralização, ou propriedades mecânicas do osso.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Ácido zoledrônico é fornecido como solução concentrada, em um frasco-ampola, que deve ser diluído antes do uso e administrado por infusão intravenosa.
Ácido zoledrônico é usado para tratar metástases ósseas e para reduzir a quantidade de cálcio no sangue de pacientes com hipercalcemia induzida por tumor (HIT). Este medicamento também é usado para prevenir complicações relacionadas ao esqueleto (como por exemplo, fraturas patológicas) em pacientes, com tumor maligno avançado, com metástases ósseas. Ácido zoledrônico também é indicado para prevenção da perda óssea decorrente do tratamento antineoplásico a base de hormônios em pacientes com câncer de próstata ou câncer de mama.
O ácido zoledrônico age, ligando-se ao osso e diminuindo a taxa de reabsorção óssea. Além disso, é usado para reduzir a quantidade de cálcio no sangue, nos casos em que esta quantidade é muito alta devido à presença de um tumor. Os tumores podem acelerar a reabsorção óssea normal de modo que a liberação de cálcio do osso fique aumentada. Esta condição é conhecida como hipercalcemia induzida por tumor (HIT).

Pergunte a seu médico, se você tiver qualquer dúvida sobre por qual razão este medicamento foi prescrito para você.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CONTRAINDICAÇÕES

Você não deve utilizar ácido zoledrônico se estiver grávida e/ou amamentando.
Você também não deve utilizar ácido zoledrônico se for alérgico (hipersensível) ao ácido zoledrônico, ou a outro bisfosfonato (o grupo de substâncias do ácido zoledrônico), ou a quaisquer outros ingredientes da formulação.
O uso deste medicamento é contraindicado em caso de hipersensibilidade conhecida ao ácido zoledrônico e/ou demais componentes da formulação.

ADVERTÊNCIAS

Uso em idosos: ácido zoledrônico pode ser usado em pacientes idosos. Não há evidências de necessidade de quaisquer precauções adicionais.
Uso em crianças: o uso de ácido zoledrônico em crianças não foi estudado e, portanto, não é recomendado.
Gravidez: avise seu médico se você está, ou pensa que possa estar grávida. Você não deve utilizar ácido zoledrônico durante a gravidez.
Lactação: converse com seu médico se você estiver amamentando. Não é conhecido se o ácido zoledrônico é excretado no leite materno. Você não deve amamentar durante o tratamento com ácido zoledrônico.
Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou utilizar máquinas: os efeitos de ácido zoledrônico para atividades que necessitam de sua atenção não foram estudados. Portanto, recomenda-se cautela para dirigir veículos e, ou operar máquinas.

PRECAUÇÕES

Antes de usar o ácido zoledrônico, avise seu médico:
- se você tem problemas de fígado;
- se você teve, ou tem problemas nos rins;
- se você teve, ou tem problemas no coração;
- se você tem asma e também se for alérgico à aspirina;
- se você teve, ou tem dor, tumefação, ou entorpecimento de mandíbula, ou uma sensação de mandíbula pesada, ou perda de um dente.
Se você estiver sob tratamento odontológico, ou será submetido a uma cirurgia dental, avise seu dentista que você está sendo tratado com ácido zoledrônico.
É aconselhável que você seja avaliado por um dentista, antes do tratamento com ácido zoledrônico; procedimentos odontológicos invasivos devem ser evitados durante o tratamento. Você deve estar ciente da importância de uma boa higiene oral e dos cuidados odontológicos de rotina.
Seu médico irá avaliar sua resposta ao tratamento em intervalos regulares. Antes de iniciar o tratamento com ácido zoledrônico, seu médico deve realizar exames de sangue. Antes das infusões, certifique-se de que você ingeriu líquido suficiente, de acordo com instruções médicas, para ajudar a prevenir desidratação.
Se você estiver sendo tratado com ácido zoledrônico, não deve ser tratado concomitantemente com outro medicamento que contenha o mesmo princípio ativo.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Avise seu médico caso você esteja tomando, ou tenha tomado recentemente qualquer outro medicamento, incluindo aqueles medicamentos que não tenham sido prescritos por um médico. Particularmente, é importante que seu médico tenha conhecimento se você também estiver tomando aminoglicosídeos (um tipo de medicamento usado para tratar infecções graves), pois a combinação de aminoglicosídeos com bisfosfonatos pode fazer com que o nível de cálcio no sangue se torne muito baixo. Avise seu médico se você estiver tomando talidomida, ou medicamentos conhecidos por serem prejudiciais para seus rins.
Este medicamento é contraindicado para crianças.
Informe ao médico, ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.
Informe ao seu médico, ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, sem orientação médica.
Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
ASPECTO FÍSICO E CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS
Solução incolor, límpida e isenta de partículas estranhas.

DOSAGEM

A dose normal de ácido zoledrônico é de 4 mg. Se você tem problema nos rins, seu médico deve diminuir a dose, dependendo da severidade de seu problema nos rins.
Ácido zoledrônico é geralmente administrado via infusão intravenosa, com duração de pelo menos 15(quinze) minutos e deve ser administrado como uma solução intravenosa única, em um caterer separado de todas as outras drogas. Adicionalmente, se você não sofre de hipercalcemia, doses orais de suplemento de cálcio e vitamina D devem ser administradas diariamente.
Se você estiver sendo tratado para prevenção de complicações relacionadas ao esqueleto, você deverá receber uma infusão de ácido zoledrônico a cada 3(três) a 4(quatro) semanas.
Se você estiver sendo tratado para hipercalcemia induzida por tumor (HIT), receberá, normalmente, apenas uma infusão de ácido zoledrônico.
Se você estiver sendo tratado para prevenção da perda de densidade óssea decorrente de tratamento antineoplásico à base de hormônios por câncer de próstata, você deverá receber uma infusão de ácido zoledrônico a cada 3(três) meses.
Seu médico irá decidir com que frequência você deve receber as infusões.

COMO USAR
O ácido zoledrônico apenas pode ser utilizado por médicos, com experiência na administração de bisfosfonatos intravenosos.
Ácido zoledrônico deve ser preparado por um profissional da saúde (enfermeiro ou farmacêutico) e deve ser administrado em ambiente hospitalar, ou clínicas com infra-estrutura adequada.
Ácido zoledrônico 4 mg/5 mL solução concentrada para infusão destina-se exclusivamente à administração intravenosa por pelo menos 15(quinze) minutos. Antes da administração, 5 mL do concentrado proveniente de um frasco-ampola deve ser posteriormente diluído com 100 mL de uma solução para infusão livre de cálcio, ou outro cátion bivalente (solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%). Se refrigerado, a solução deve alcançar a temperatura ambiente antes da administração.
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.
Não use o medicamento com o prazo de validade vencido.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?
Como qualquer outro medicamento, ácido zoledrônico pode causar alguns eventos adversos. Os mais comuns são normalmente leves e provavelmente desaparecerão após um curto período de tempo. Os seguintes eventos adversos foram relatados:
Se qualquer um dos eventos adversos se tornar grave, avise seu médico.
Muito comum (afetando mais de 1(um) em cada 10(dez) pacientes)

- Nível baixo de fosfato no sangue

Comum (afetando menos de 1(um) em cada 10(dez) pacientes)

- Dor de cabeça e sintomas de gripe como febre, fadiga, fraqueza, sonolência, calafrios e dores ósseas, musculares e nas juntas.
- Reações gastrintestinais, tais como náuseas, vômitos e perda de apetite.
- Nível baixo de células vermelhas (anemia).
- Nível baixo de cálcio no sangue.
- Dores ósseas, musculares, nas juntas e generalizadas.
- Exames sanguíneos, indicando alterações na função renal (níveis mais altos de creatinina).
- Conjuntivite, como relatado com outros bisfosfonatos (o grupo de substâncias no qual o ácido zoledrônico pertence).

Incomum (afetando menos de 1(um) em cada 100(cem) pacientes)

- Dor na boca, nos dentes e na mandíbula, feridas, ou inchaço no interior da boca, dormência, ou "sensação de mandíbula pesada", ou dente mole. Estes podem ser sinais de dano ósseo a mandíbula (osteonecrose). Se você sentir qualquer um destes sintomas, avise seu oncologista, ou dentista imediatamente.
- Alterações na função renal, incluindo insuficiência renal grave. Tais alterações também são conhecidas por ocorrer com outros medicamentos deste tipo.

Adicionalmente, casos de doença renal foram reportados.

- Reações de hipersensibilidade.
- Pressão arterial baixa.
- Dor no peito.
- Reações cutâneas (vermelhidão e inchaço) no local da injeção, erupção cutânea (*rash*), coceira.
- Pressão arterial alta.
- Dificuldade de respirar.
- Tontura.
- Distúrbios do sono.
- Formigamento, ou dormência nas mãos, ou nos pés.
- Diarréia.
- Contagem baixa de células brancas e de plaquetas.
- Nível baixo de magnésio e de potássio no sangue. Seu médico irá monitorá-lo e tomar as medidas necessárias.

Raras (afetando menos de 1(um) em cada 1000(mil) pacientes)

- Inchaço principalmente na face e garganta.
- Nível alto de potássio e sódio no sangue.
- Batimento cardíaco lento.
- Confusão.

Casos muito raros (afetando menos de 1(um) em cada 10000(dez mil) pacientes)

- Desmaio devido à pressão arterial baixa.
- Dores graves e ocasionalmente incapacitantes nos ossos, juntas e músculos.
- Sonolência.
- Batimento cardíaco irregular.
- Dificuldade de respirar com chiado, ou tosse.
- Olhos vermelhos e doloridos.
- Reação alérgica grave.
- Erupção cutânea (*rash*) com coceira.

Também foi observado ritmo cardíaco irregular (fibrilação atrial) em pacientes, recebendo ácido zoledrônico 5 mg para osteoporose, na pós-menopausa. Atualmente, não está claro se o ácido zoledrônico causa este ritmo cardíaco irregular, mas você deve informar seu médico se sentir tais sintomas após ter recebido ácido zoledrônico.

Outros bisfosfonatos podem causar dificuldades de respiração em pacientes, com asma que são alérgicos à aspirina. Entretanto, nenhum destes casos foi relatado com o uso de ácido zoledrônico.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DE ESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓZ VEZ?

Você pode desenvolver anomalias eletrolíticas séricas e mudanças na função renal, incluindo insuficiência renal grave. Se você recebeu doses mais altas do que a recomendada, você deve ser cuidadosamente monitorado por um médico. Pode ser necessária uma infusão de suplemento de cálcio.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O produto deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).
A solução de infusão de ácido zoledrônico recém-preparada deve ser usada de preferência imediatamente. Se a solução não for usada imediatamente, a armazenagem antes do uso é de responsabilidade do profissional de saúde que a manipulou, e deve ser armazenada à temperatura de 2°C a 8°C.

O tempo total entre a diluição, armazenagem no refrigerador e o final da administração não deve exceder 24(vinte e quatro) horas. O ácido zoledrônico deve ser preparado e administrado em ambiente hospitalar, ou em clínicas com infraestrutura.

A data de validade está impressa no cartucho. Não use medicamentos com o prazo de validade vencido.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
Grupo farmacoterapêutico: bisfosfonato.
O ácido zoledrônico pertence a uma nova classe de bisfosfonatos altamente potentes que atuam especificamente no osso. É um dos mais potentes inibidores da reabsorção óssea osteoclástica conhecida até o momento.

A ação seletiva dos bisfosfonatos no osso é baseada em sua elevada afinidade por osso mineralizado, mas o mecanismo molecular preciso que conduz à inibição da atividade osteoclástica é ainda desconhecido. Nos estudos a longo prazo em animais, o ácido zoledrônico inibe a reabsorção óssea sem afetar adversamente a formação, mineralização, ou propriedades mecânicas do osso.
Além de ser um inibidor muito potente da reabsorção óssea, o ácido zoledrônico também tem várias propriedades antitumorais que poderiam contribuir para sua eficácia global, no tratamento da doença óssea metastática. As seguintes propriedades foram demonstradas nos estudos pré-clínicos:
- *in vivo:* inibição da reabsorção óssea osteoclástica, alterando o microambiente da medula óssea, tornando-a menos propícia ao crescimento das células tumorais, atividade antiangiogênica e atividade antinociceptiva.

- *in vitro:* inibição da proliferação dos osteoblastos, atividade citostática e pró-apoptótica direta sobre as células tumorais, efeito citostático sinérgico com outros fármacos antineoplásicos e atividade antiadesão/invasão.

Farmacocinética
Infusões únicas e múltiplas de 2, 4, 8 e 16 mg de ácido zoledrônico, com a duração de 5(cinco) e 15(quinze) minutos, em 64(sessenta e quatro) pacientes com metástases ósseas, originaram os seguintes dados farmacocinéticos, que se verificou serem independentes da dose.
Após início da infusão de ácido zoledrônico, as concentrações plasmáticas de fármaco aumentaram rapidamente, atingindo o máximo no final do período de infusão, seguidas por uma rápida diminuição para < 10% do valor máximo após 4(quatro) horas e < 1% do valor máximo após 24(vinte e quatro) horas, com um período subsequente prolongado de concentrações muito baixas, não excedendo 0,1% do valor máximo previamente à segunda infusão do fármaco no dia 28.
O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é eliminado em três fases: desaparecimento bifásico rápido da circulação sistêmica, com meia-vida t_{1/2} alta de 0,24 e t_{1/2} beta de 1,87 horas, seguido de uma longa fase de eliminação, com meia-vida de eliminação terminal t_{1/2} gama de 146(cento e quarenta e seis) horas. Não ocorreu acúmulo de fármaco no plasma após administração de doses múltiplas do fármaco a cada 28(vinte e oito) dias.
O ácido zoledrônico não é metabolizado e é excretado inalterado por via renal. Durante as primeiras 24(vinte e quatro) horas, 39 ± 16% da dose administrada é recuperada na urina, enquanto a restante se encontra ligada principalmente ao tecido ósseo. Do tecido ósseo, é liberado novamente para a circulação sistêmica, muito lentamente, e eliminado por via renal. O *clearance* (depuração) corpóreo total é de 5.04 ± 2.5 L/h, independentemente da dose, e não é afetado pelo sexo, idade, raça ou peso corporal. O aumento do tempo de infusão de 5(cinco) para 15(quinze) minutos provocou uma diminuição de 30% na concentração de ácido zoledrônico, no final da infusão; no entanto, não demonstrou alteração na área sob a curva da concentração plasmática *versus* tempo.
Não estão disponíveis dados de farmacocinética para o ácido zoledrônico em pacientes, com hipercalcemia, ou em pacientes com insuficiência hepática. O ácido zoledrônico não inibe as enzimas do P450 humano *in vitro*; não demonstrou biotransformação e, em estudos em animais, menos de 3% da dose administrada foi recuperada nas fezes, sugerindo a não existência de um papel relevante da função hepática na farmacocinética do ácido zoledrônico.

O *clearance* (depuração) renal do ácido zoledrônico foi correlacionado com o *clearance* (depuração) da creatinina de forma significativamente positiva, em que o *clearance* (depuração) renal representa 75 ± 33% do *clearance* (depuração) da creatinina, a qual mostrou valores médios de 84 ± 29 mL/min (média de 22 a 143 mL/min) nos 64(sessenta e quatro) pacientes com câncer estudados. A análise populacional mostrou que, para um paciente com *clearance* (depuração) da creatinina de 20 mL/min (insuficiência renal grave), ou 50 mL/min (insuficiência moderada), estima-se um *clearance* (depuração) correspondente para o ácido zoledrônico de 37% ou 72%, respectivamente, daquele de um paciente com *clearance* (depuração) da creatinina de 84 mL/min. Os dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave são limitados (*clearance* (depuração) da creatinina < 30 mL/min).

O ácido zoledrônico não demonstra afinidade para os componentes celulares do sangue, e a ligação às proteínas plasmáticas é baixa (aproximadamente 56%) e independente da concentração de ácido zoledrônico.

Dados de Segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda
A dose única não-letal intravenosa mais elevada foi de 10 mg/kg de peso corpóreo em camundongos e 0,6 mg/kg em ratos.

Toxicidade subcrônica e crônica
O ácido zoledrônico foi bem tolerado, quando administrado por via subcutânea, em ratos e, por via intravenosa, em cães, em doses diárias de até 0,02 mg/kg, durante 4(quatro) semanas. A administração por até 52(cinquenta e duas) semanas, de 0,001 mg/kg/dia por via subcutânea, em ratos e 0,005 mg/kg/dia por via intravenosa, em cães foi igualmente bem tolerada.

Toxicidade na reprodução
O ácido zoledrônico demonstrou-se teratogênico no rato, em doses subcutâneas ≥ 0,2 mg/kg. Apesar de não ser observado teratogênico ou fetotoxicidade em coelhos, verificou-se toxicidade materna.

Potencial mutagênico e carcinogênico
O ácido zoledrônico não foi mutagênico nos testes de mutagenicidade realizados, e os testes de carcinogenicidade não forneceram quaisquer evidências de potencial carcinogênico.

Tolerância local
A tolerância local testada em coelhos mostrou que a administração intravenosa foi bem tolerada.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resultados dos estudos clínicos na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto, em pacientes, com tumores ósseos avançados:

Ácido zoledrônico foi comparado ao placebo na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (SREs), em pacientes com câncer de próstata, 214(duzentos e quatorze) homens recebendo ácido zoledrônico 4 mg *versus* 208(duzentos e oito) homens recebendo placebo. Após o tratamento inicial de 15(quinze) meses, 186(cento e oitenta e seis) pacientes continuaram por até 9(nove) meses adicionais, totalizando 24(vinte e quatro) meses de terapia duplocega.

Ácido zoledrônico 4 mg demonstrou vantagem significativa sobre o placebo na proporção de pacientes, apresentando no mínimo um evento relacionado ao esqueleto (SRE) (38% para ácido zoledrônico 4 mg *versus* 49% para placebo, *p* = 0,028), prolongando a mediana do tempo até o primeiro SRE [488(quatrocentos e oitenta e oito) dias para ácido zoledrônico 4 mg *versus* 321 dias para placebo, *p* = 0,009], e reduzindo a incidência anual de eventos por paciente – taxa de morbidade esquelética (0,77 para ácido zoledrônico 4 mg *versus* 1,47 para placebo, *p* = 0,005). A análise de múltiplos eventos mostrou uma redução de 36% no risco de desenvolvimento de eventos relacionados ao esqueleto no grupo, recebendo ácido zoledrônico comparado ao grupo, recebendo placebo (*p* = 0,002). A dor foi medida no início e periodicamente durante o estudo. Os pacientes recebendo ácido zoledrônico relataram menor aumento da dor do que aqueles recebendo placebo, e as diferenças atingiram significância nos meses 3, 9, 21 e 24. Pacientes que receberam ácido zoledrônico apresentaram menos fraturas patológicas. Os resultados do tratamento foram menos acentuados em pacientes, com lesões blásticas. Os resultados de eficácia são fornecidos na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados de eficácia (paciente com câncer da próstata tratados com terapêutica hormonal)

	Qualquer SRE (+HIT)		Fraturas *		Radioterapia do osso	
	ácido zoledrônico 4 mg	Placebo	ácido zoledrônico 4 mg	Placebo	ácido zoledrônico 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporção de pacientes com SREs (%)	38	49	17	25	26	33
Valor <i>p</i>	0,028		0,052		0,119	
Mediana de tempo até SRE (dias)	488	321	NR	NR	NR	640
Valor <i>p</i>	0,009		0,020		0,055	
Taxa de morbidade esquelética	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valor <i>p</i>	0,005		0,023		0,060	
Redução de risco de sofrer múltiplos eventos ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Valor <i>p</i>	0,002		NA		NA	

* Inclui fraturas vertebrais e não-vertebrais
** Representa todos os eventos relacionados ao esqueleto, o número total bem como o tempo até cada evento, durante o estudo clínico.

NR Não Alcançado
NA Não Aplicável

Num segundo estudo, ácido zoledrônico reduziu o número de SREs e prolongou, em mais de dois meses, a mediana de tempo até um SRE na população de pacientes, com outros tumores, sólidos envolvendo os ossos, cuja mediana de sobrevivida era de apenas seis meses [134(cento e trinta e quatro) pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células (NSCLC), 123(cento e vinte três) com outros tumores sólidos tratados com ácido zoledrônico *versus* 130(cento e trinta) pacientes com NSCLC, 120(cento e vinte) com outros tumores sólidos tratados com placebo]. Após um tratamento inicial de 9(nove) meses, 101 (cento e um)pacientes foram admitidos na extensão de 12(doze) meses do estudo, e 26 (vinte e seis)completaram o total de 21(vinte e um) meses. Ácido zoledrônico 4 mg reduziu a proporção de pacientes com SREs (39% para ácido zoledrônico 4 mg *versus* 48% para placebo, *p* = 0,039), prolongou a mediana de tempo até o primeiro SRE (236(duzentos e trinta e seis) dias para ácido zoledrônico 4 mg *versus* 155(cento e cinquenta e cinco) dias para placebo, *p* = 0,009), e reduziu a incidência anual de eventos por paciente – taxa de morbidade esquelética (1,74 para ácido zoledrônico 4 mg *versus* 2,71 para placebo, *p* = 0,012). A análise de múltiplos eventos mostrou uma redução de 30,7% no risco de desenvolvimento de eventos relacionados ao esqueleto no grupo, recebendo ácido zoledrônico comparado ao grupo, recebendo placebo (*p* = 0,003). O efeito do tratamento em pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células pareceu ser menor do que nos pacientes com outros tumores sólidos. Os resultados de eficácia são fornecidos na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados de eficácia (pacientes com NSCLC e outros tumores sólidos)

	Qualquer SRE (+HIT)		Fraturas *		Radioterapia do osso	
	ácido zoledrônico 4 mg	Placebo	ácido zoledrônico 4 mg	Placebo	ácido zoledrônico 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proporção de pacientes com SREs (%)	39	48	16	22	29	34
Valor <i>p</i>	0,039		0,064		0,173	
Mediana de tempo até SRE (dias)	236	155	NR	NR	424	307
Valor <i>p</i>	0,009		0,020		0,079	
Taxa de morbidade esquelética	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valor <i>p</i>	0,012		0,066		0,099	
Redução de risco de sofrer múltiplos eventos ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Valor <i>p</i>	0,003		NA		NA	

*Inclui fraturas vertebrais e não-vertebrais
** Representa todos os eventos relacionados ao esqueleto, o número total bem como o tempo até cada evento, durante o estudo clínico.

NR Não Alcançado
NA Não Aplicável

Num terceiro estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, comparando ácido zoledrônico 4 mg a pamidronato 90 mg, 1122(um mil, cento e vinte dois) pacientes [564(quinhetos e sessenta e quatro) recebendo ácido zoledrônico 4 mg e 558(quinhetos e cinquenta e oito) recebendo pamidronato 90 mg] com mieloma múltiplo, ou câncer de mama, e com pelo menos uma lesão óssea, foram tratados com ácido zoledrônico 4 mg, ou pamidronato 90 mg a cada 3(três) a 4(quatro) semanas. Oito pacientes foram excluídos da análise de eficácia devido à não adesão às boas práticas clínicas. Seiscentos e seis pacientes foram admitidos na fase de extensão duplo-cega de 12(doze) meses. A terapia total teve duração de 24(vinte e quatro) meses. Os resultados demonstraram que ácido zoledrônico 4 mg mostrou eficácia comparável ao pamidronato 90 mg na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto. As análises de múltiplos eventos revelaram uma redução de risco significativa de 16% (*p* = 0,030) em pacientes tratados com ácido zoledrônico 4 mg. Os resultados de eficácia são fornecidos na Tabela 3.

Tabela 3. Resultados de eficácia (pacientes com câncer da mama e mieloma múltiplo)

	Qualquer SRE (+HIT)		Fraturas *		Radioterapia do osso	
	ácido zoledrônico 4 mg	pam. 90 mg	ácido zoledrônico 4 mg	pam. 90 mg	ácido zoledrônico 4 mg	pam. 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proporção de pacientes com SREs (%)	48	52	37	39	19	24
Valor <i>p</i>	0,198		0,653		0,037	
Mediana de tempo até SRE (dias)	376	356	NR	714	NR	NR
Valor <i>p</i>	0,151		0,672		0,026	
Taxa de morbidade esquelética	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valor <i>p</i>	0,084		0,614		0,015	
Redução de risco de sofrer múltiplos eventos ** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Valor <i>p</i>	0,030		NA		NA	

*Inclui fraturas vertebrais e não-vertebrais
** Representa todos os eventos relacionados ao esqueleto, o número total bem como o tempo até cada evento, durante o estudo clínico.

NR Não Alcançado
NA Não Aplicável

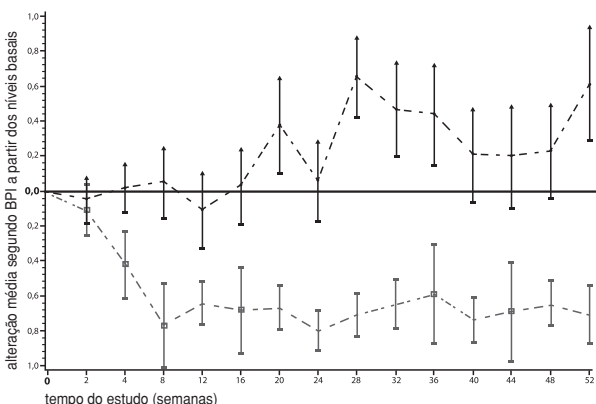
Nos estudos clínicos realizados em pacientes, com metástases ósseas, ou lesões osteoíticas, o perfil de segurança global entre todos os grupos tratados (ácido zoledrônico 4 mg, pamidronato 90 mg e placebo) foi semelhante no tipo e gravidade.

Ácido zoledrônico também foi estudado em um ensaio clínico placebo-controlado, randomizado, duplo-cego, em 228(duzentos e vinte e oito) pacientes, com metástases ósseas decorrentes de câncer de mama, visando avaliar o efeito de ácido zoledrônico na razão da taxa de eventos relacionados ao esqueleto (ERE), calculado mediante do número total de eventos relacionados ao esqueleto (excluindo hipercalcemia e ajustado para fratura preexistente), dividido pelo período total de risco. Os pacientes receberam, tanto ácido zoledrônico 4 mg ou placebo a cada 4(quatro) semanas, por um ano, e foram distribuídos entre grupo tratado com ácido zoledrônico e grupo placebo.

A razão da taxa de eventos relacionados ao esqueleto em um ano foi de 0,61, indicando que o tratamento com ácido zoledrônico reduziu a taxa de ocorrência de eventos relacionados ao esqueleto em 39% comparado com o grupo placebo (*p* = 0,027). A proporção de pacientes com pelo menos um evento relacionado ao esqueleto (excluindo hipercalcemia) foi de 29,8% no grupo tratado com ácido zoledrônico *versus* 49,6% no grupo placebo (*p* = 0,003). O tempo mediano para detecção do primeiro evento relacionado ao esqueleto no braço, em uso de ácido zoledrônico ao final do estudo não foi alcançado e foi significativamente prolongado quando comparado ao grupo placebo (*p* = 0,007). Ácido zoledrônico reduziu o risco de eventos relacionados ao esqueleto em 41%, em análises de evento múltiplo (razão de risco = 0,59, *p* = 0,019), quando comparado ao grupo placebo.
No grupo tratado com ácido zoledrônico, ocorreu redução dos escores de dor comparado ao nível basal (usando o BPI "Brief Pain Inventory") a partir da quarta semana de tratamento e, a cada subsequente avaliação, durante o estudo, enquanto que o escore de dor no grupo placebo não alterou, ou aumentou

a partir do nível basal (Figura 1). Ácido zoledrônico inibiu a piora do escore analgésico mais que o grupo placebo. Adicionalmente, 71,8% dos pacientes tratados com ácido zoledrônico versus 63,1% dos pacientes do grupo placebo demonstraram melhora, ou nenhuma alteração no índice de desempenho segundo EOCG (“Easter Cooperative Oncology Group”) na observação final.

Figura 1: Alteração média nos escores de dor, a partir dos níveis basais, segundo BPI (“Brief Pain Inventory”) do grupo tratado em função do tempo de estudo.



Resultados de estudo clínico no tratamento da HIT (hipercalcemia induzida por tumor):

Estudos clínicos na hipercalcemia induzida por tumor demonstraram que o efeito do ácido zoledrônico se caracteriza pela diminuição do cálcio sérico e da excreção urinária de cálcio. Para avaliar os efeitos do ácido zoledrônico versus pamidronato 90 mg, combinaram-se os resultados de dois estudos pivôtais multicêntricos em pacientes, com hipercalcemia induzida por tumor (HIT), numa análise pré-planejada. Os resultados mostraram que ácido zoledrônico 4 mg e 8 mg foram estatisticamente superiores ao pamidronato 90 mg, para a proporção de pacientes que respondem completamente, no 7º dia e 10º dia. Verificou-se uma normalização mais rápida do cálcio sérico corrigido no 4º dia para 8 mg de ácido zoledrônico e no 7º dia para 4 mg e 8 mg de ácido zoledrônico. Foram observadas as seguintes taxas de resposta: veja tabela 4.

Tabela 4. Proporção de respostas completas por dia nos estudos HIT combinados:

	4º dia	7º dia	10º dia
ácido zoledrônico 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
ácido zoledrônico 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
pamidronato 90 mg	33,3%	63,6%	69,7%

Os valores de *p denotam superioridade estatística sobre o pamidronato

O tempo médio para atingir a normocalcemia foi de 4(quatro) dias. No 10º dia, a taxa de resposta foi de 87 a 88% para os grupos em tratamento, com ácido zoledrônico versus 70% para pamidronato 90 mg. O tempo médio para recidivas (retorno dos níveis do cálcio sérico corrigido pela albumina \geq 2,9 mmol/L) foi de 30(trinta) a 40(quarenta) dias para pacientes tratados com ácido zoledrônico versus 17(dezesseis) dias para aqueles tratados com pamidronato 90 mg. Os resultados mostraram que o tempo para recaída em ambas as doses de ácido zoledrônico foi estatisticamente superior ao do pamidronato 90 mg. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as duas doses de ácido zoledrônico. Nos estudos clínicos realizados em pacientes com hipercalcemia induzida por tumor, o perfil de segurança global entre todos os grupos tratados (ácido zoledrônico 4 e 8 mg e pamidronato 90 mg) foi semelhante no tipo e gravidade.

INDICAÇÕES

- Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto, como fraturas patológicas, compressão medular, radioterapia e cirurgia ortopédica, ou hipercalcemia induzida por tumor, em pacientes com câncer metastático, para o osso.

- Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor (HIT).

- Ácido zoledrônico também é indicado para prevenção da perda óssea decorrente do tratamento antineoplásico a base de hormônios em pacientes com câncer de próstata ou câncer de mama.

CONTRAINDICAÇÕES

Ácido zoledrônico concentrado está contraindicado em pacientes grávidas, lactantes, pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico, ou outros bisfosfonatos, ou a qualquer um dos componentes da formulação. O uso deste medicamento é contraindicado em caso de hipersensibilidade conhecida ao ácido zoledrônico e/ou demais componentes da formulação.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Para preparar uma solução para infusão, contendo 4 mg de ácido zoledrônico, dilua a solução concentrada de ácido zoledrônico (5,0 mL) com 100 mL de solução para infusão livre de cálcio, ou livre de outro cátion bivalente. Se uma dose menor de ácido zoledrônico for necessária, primeiro retire o volume apropriado (veja tabela a seguir) e dilua em 100 mL de solução para infusão. Para evitar incompatibilidades potenciais, a solução para infusão usada para diluição deve ser, ou solução de cloreto de sódio 0,9%, ou solução de glicose 5%. Não misture a solução concentrada de ácido zoledrônico com soluções, contendo cálcio, ou outro cátion bivalente, como solução de Ringer lactato.

Instruções para preparo de doses reduzidas de ácido zoledrônico

Retire um volume apropriado da solução concentrada necessária, como segue:

4,4 mL.....	para 3,5 mg de dosagem
4,1 mL.....	para 3,3 mg de dosagem
3,8 mL.....	para 3,0 mg de dosagem

Após preparo, a solução para infusão de ácido zoledrônico deve ser, de preferência, usada imediatamente. Se a solução não for usada imediatamente, a armazenagem antes do uso é de responsabilidade do profissional de saúde e deve estar sob refrigeração entre 2 a 8°C. Permita que a solução refrigerada alcance a temperatura ambiente antes da administração. O tempo total entre a diluição, armazenagem sob refrigeração e o final da administração não deve exceder 24(vinte e quatro) horas. A solução contendo ácido zoledrônico é dada como uma infusão intravenosa única de não menos de que 15(quinze) minutos. Deve-se avaliar a condição de hidratação dos pacientes antes e após a administração de ácido zoledrônico, para assegurar que estes estejam adequadamente hidratados. Estudos com frascos de vidro, vários tipos de bolsas de infusão e cateteres de infusão feitos de polivinilideno, polietileno e polipropileno (preenchidos com solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%) não mostraram incompatibilidade com ácido zoledrônico. Considerando-se que não há dados disponíveis sobre a compatibilidade de ácido zoledrônico com outras substâncias administradas por via intravenosa, ácido zoledrônico não deve ser misturado com outros medicamentos/substâncias e deve ser sempre administrado por um cateter separado de infusão. A quantidade retirada de solução concentrada deve ser diluída em 100 mL de solução estéril de cloreto de sódio 0,9%, ou solução de glicose 5%. A dose deve ser administrada como uma infusão intravenosa única, durante pelo menos 15(quinze) minutos. O produto deve ser mantido à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). A solução de ácido zoledrônico é estável por 24(vinte e quatro) horas a 2 a 8°C após diluição em 100 mL de solução fisiológica salina, ou solução glicosada a 5%.

Após diluição asséptica, o produto diluído deve ser de preferência utilizado imediatamente. Se a solução não for utilizada imediatamente, a duração e conservação anterior à utilização é de responsabilidade do profissional de saúde.

POSOLOGIA

Ácido zoledrônico apenas pode ser utilizado por um médico com experiência, na administração de bisfosfonatos intravenosos. Ácido zoledrônico não deve ser misturado com soluções de infusão, contendo cálcio, ou outro cátion bivalente, como solução de Ringer lactato, e deve ser administrado como uma solução intravenosa única, em um cateter separado de infusão de todas as outras drogas.

Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com metástases ósseas:

Adultos e idosos

A dose recomendada na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes, com tumor avançado, com comprometimento ósseo é de 4 mg de ácido zoledrônico. O concentrado deve ser posteriormente diluído com 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9%, ou solução de glicose 5%, administrado por infusão intravenosa, durante pelo menos 15(quinze) minutos, a cada 3(três) a 4(quatro) semanas. Um suplemento oral de cálcio 500 mg e vitamina D 400 UI são recomendados diariamente aos pacientes, desde o início do tratamento.

Tratamento da HIT

Adultos e idosos

A dose recomendada na hipercalcemia (cálcio sérico corrigido pela albumina > 12,0 mg/dL ou 3,0 mmol/L) é de 4 mg de ácido zoledrônico. O concentrado deve ser posteriormente diluído com 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9%, ou solução de glicose 5%, administrado por infusão intravenosa, dose única durante pelo menos 15(quinze) minutos. A hidratação adequada do paciente deve ser verificada antes e depois da infusão do ácido zoledrônico.

Insuficiência renal

Tratamento da HIT

O tratamento com ácido zoledrônico em pacientes, com hipercalcemia induzida por tumor (HIT), que apresentam insuficiência renal grave devem ser considerados somente após avaliação dos riscos e benefícios do tratamento. Nos estudos clínicos, pacientes com creatinina sérica > 400 micromol/L ou > 4,5 mg/dL foram excluídos. Não é necessário o ajuste de dose em pacientes com HIT e creatinina sérica < 400 micromol/L ou < 4,5 mg/dL (veja “Advertências”).

Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes, com metástases ósseas:
Ao iniciar o tratamento com ácido zoledrônico em pacientes, com mieloma múltiplo, ou lesões ósseas metastáticas de tumores sólidos, os níveis de creatinina sérica e o clearance (de puração) de creatinina (CrCl) devem ser determinados. O CrCl é calculado a partir dos níveis de creatinina sérica, usando a fórmula de Cockcroft-Gault. Ácido zoledrônico não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave, antes do início da terapia, definida para esta população, como CrCl < 30 mL/min. Em estudos clínicos com ácido zoledrônico, pacientes com creatinina sérica > 265 micromol/L, ou > 3,0 mg/dL foram excluídos.

Para pacientes, apresentando metástases ósseas com insuficiência renal leve a moderada antes do início da terapia, definida para esta população como CrCl 30 a 60 mL/min, as doses de ácido zoledrônico recomendadas são as seguintes (veja “Advertências”):

Clearance de creatinina basal (mL/min)	Dose recomendada de ácido zoledrônico
> 60.....	4,0 mg
50 - 60.....	3,5 mg*
40 - 49.....	3,3 mg*
30 - 39.....	3,0 mg*

* As doses foram calculadas, assumindo AUC de 0,66 (mg/h/L) (CrCl = 75 mL/min). Espera-se que as doses reduzidas para pacientes com insuficiência renal alcancem a mesma AUC que ocorre em pacientes com clearance (de puração) de creatinina de 75 mL/min. Após início da terapia, a creatinina sérica deve ser monitorada antes da administração de cada dose do ácido zoledrônico, e o tratamento deve ser interrompido se a função renal estiver deteriorada. Nos estudos clínicos, com comprometimento da função renal foi definido como, segue:

- para pacientes com nível basal normal de creatinina (< 1,4 mg/dL), um aumento de \geq 0,5 mg/dL;

- para pacientes com nível basal de creatinina anormal (\geq 1,4 mg/dL), um aumento de \geq 1,0 mg/dL.

Nos estudos clínicos, o tratamento com ácido zoledrônico foi retomado somente quando o nível de creatinina voltou a 10% do valor basal (veja “Advertências”).

Ácido zoledrônico deve ser retomado na mesma dose anterior à interrupção do tratamento.

Prevenção da perda óssea decorrente do tratamento antineoplásico a base de hormônios em pacientes com câncer de próstata:

A dose recomendada é de 4 mg de ácido zoledrônico. O concentrado deve ser posteriormente diluído com 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%, administrado por infusão intravenosa durante pelo menos 15 minutos, a cada 3 meses.

Prevenção da perda óssea decorrente do tratamento antineoplásico a base de hormônios em pacientes com câncer de mama:

A dose recomendada é de 4 mg de ácido zoledrônico. O concentrado deve ser posteriormente diluído com 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%, administrado por infusão intravenosa durante pelo menos 15 minutos, a cada 6 meses.

ADVERTÊNCIAS

Geral

O paciente deve ser avaliado anteriormente à administração de ácido zoledrônico, para assegurar a correta hidratação deste. Hidratação excessiva deve ser evitada em pacientes com risco de sofrer insuficiência cardíaca.

Os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalcemia, tais como os níveis séricos de cálcio, fósforo e magnésio, devem ser cuidadosamente monitorados após o início da terapêutica, com ácido zoledrônico.

Caso ocorra hipocalcemia, hipofosfatemia, ou hipomagnesemia, terapia suplementar de curto prazo poderá ser necessária.

Pacientes com hipercalcemia não tratados, geralmente apresentam graus de insuficiência renal; portanto, deve-se monitorar cuidadosamente a função renal.

Se você estiver sendo tratado com ácido zoledrônico, não deve ser tratado concomitantemente com outro medicamento que contenha o mesmo princípio ativo.

Insuficiência renal

Pacientes com HIT (hipercalcemia induzida por tumor), com evidente comprometimento da função renal, devem ser avaliados apropriadamente, levando-se em consideração todos os potenciais benefícios da continuidade do tratamento com ácido zoledrônico, em relação aos riscos potenciais ao paciente.

A decisão de tratar pacientes com metástases ósseas, para prevenção de eventos relacionados ao esqueleto deve considerar que o início do efeito do tratamento é 2(duas) a 3(três) meses. Os bisfosfonatos têm sido associados com relatos de disfunção renal. Fatores que podem aumentar o potencial de disfunção renal incluem desidratação, disfunção preexistente, várias aplicações de ácido zoledrônico, ou outros bisfosfonatos, bem como o uso de drogas nefrotóxicas ou o uso com intervalos de administração mais curtos do que os recomendados. Embora a função renal com a administração de ácido zoledrônico 4 mg durante não menos do que 15(quinze) minutos seja reduzida, a disfunção renal ainda pode ocorrer. Deterioração renal, progressão da insuficiência renal e diálise foram relatados em pacientes, após a dose inicial ou uma dose única de ácido zoledrônico. Apesar de ser pouco frequente, o aumento da creatinina sérica também ocorreu em alguns pacientes, com a administração crônica de ácido zoledrônico, nas doses recomendadas, para prevenção de eventos relacionados ao esqueleto. Os pacientes devem ter seus níveis de creatinina sérica avaliados antes de cada dose de ácido zoledrônico. Ao iniciar o tratamento em pacientes com metástases ósseas, com insuficiência renal leve ou moderada, doses menores de ácido zoledrônico são recomendadas. Em pacientes que mostram evidência de deterioração na função renal, durante o tratamento, ácido zoledrônico deve ser retomado somente quando o nível de creatinina voltar a 10% do valor basal (veja “Posologia” e “Modo de usar”).

Considerando-se o impacto potencial dos bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico, sobre a função renal, a falta de maiores dados de segurança em pacientes com comprometimento renal grave (definido em estudos clínicos como creatinina sérica \geq 400 micromol/L ou \geq 4,5 mg/dL para pacientes com HIT e \geq 265 micromol/L ou \geq 3,0 mg/dL para pacientes com câncer e metástases ósseas, respectivamente) e a quantidade limitada de dados farmacocinéticos em pacientes com

comprometimento renal grave (clearance de creatinina < 30 mL/min), o uso de ácido zoledrônico não é recomendado em pacientes com comprometimento renal severo.

Insuficiência hepática

Como se encontram disponíveis apenas dados clínicos limitados em pacientes, com insuficiência hepática grave, não podem ser dadas recomendações especiais para esta população de pacientes.

Osteonecrose da mandíbula

A osteonecrose da mandíbula foi relatada predominantemente em pacientes, com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico. Muitos destes pacientes também estavam recebendo quimioterapia e corticosteróides. Muitos tiveram infecção local, incluindo osteomielite.

A experiência pós-comercialização e a literatura sugerem uma frequência maior de relatos de osteonecrose da mandíbula baseada no tipo de tumor (câncer de mama avançado, mieloma múltiplo), e na situação clínica odontológica (extração de dente, doença periodontal, trauma local, incluindo dentadura com problemas de fixação, ou de ajustes).

Pacientes com câncer devem manter uma boa higiene oral e devem ter uma avaliação oral com prevenção odontológica, antes do tratamento com bisfosfonatos. Quando em tratamento, se possível, estes pacientes devem evitar procedimentos odontológicos invasivos. Para pacientes que desenvolveram osteonecrose da mandíbula, durante terapia com bisfosfonatos, a cirurgia dental pode exacerbar a condição. Para pacientes que necessitem de procedimentos odontológicos, não existem dados disponíveis que sugerem que a descontinuação do tratamento com bisfosfonatos reduz o risco de osteonecrose da mandíbula. O médico deve avaliar, em cada paciente, o risco-benefício individual.

Dores músculo-esqueléticas

Em experiência pós-comercialização, foram relatadas dores graves e ocasionalmente incapacitantes nos ossos, músculo e/ou nas articulações em pacientes, em tratamento com bisfosfonatos. Entretanto, estes relatos não têm sido frequentes. Esta categoria de fármacos inclui o ácido zoledrônico. O tempo para início dos sintomas varia de um dia a vários meses após se iniciar o tratamento. Muitos pacientes tiveram alívio dos sintomas após interromperem o tratamento. Um subgrupo teve recorrência de sintomas, quando retomou o uso do mesmo fármaco, ou outro bisfosfonato.

Gravidez

Ácido zoledrônico enquadra-se na categoria D de risco na gravidez. Nos estudos de reprodução animal, o ácido zoledrônico foi administrado por via subcutânea a ratos e coelhos. Verificou-se ser teratogênico em doses \geq 0,2 mg/kg de peso corpóreo, nos ratos. Nos coelhos, não foi encontrada teratogenicidade, ou fetotoxicidade, mas se encontrou toxicidade materna. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, sem orientação médica, ou do cirurgião-dentista. O médico deve ser informado em caso de gravidez.

Lactação

Não é conhecido se o ácido zoledrônico é excretado no leite humano. Ácido zoledrônico não deve ser utilizado em lactantes (veja “Contraindicações”).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e, ou operar máquinas:

Não foram realizados estudos sobre a habilidade de dirigir veículos e, ou operar máquinas.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em Idosos

Estudos clínicos de ácido zoledrônico em hipercalcemia induzida por tumor incluíram 34(trinta e quatro) pacientes que tinham 65(sessenta e cinco) anos de idade ou mais. Nenhuma diferença significativa na taxa de resposta, ou reações adversas foram evidenciadas em pacientes idosos, que receberam ácido zoledrônico, quando comparados aos pacientes mais jovens. Estudos clínicos controlados de ácido zoledrônico no tratamento de mieloma múltiplo e metástases ósseas de tumores sólidos em pacientes, com idade acima de 65(sessenta e cinco) anos, avaliaram eficácia e segurança similares em pacientes mais idosos e mais jovens. Devido à diminuição da função renal ocorrer comumente em idosos, cuidado especial deve ser tomado na monitorização da função renal.

Uso em Crianças

A segurança e eficácia de ácido zoledrônico em crianças não foram estabelecidas. Devido à retenção a longo prazo nos ossos, ácido zoledrônico pode ser usado em crianças se o potencial de benefício se sobrepuser ao potencial de risco.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nos estudos clínicos, o ácido zoledrônico foi administrado concomitantemente com agentes anticancerígenos, diuréticos, antibióticos e analgésicos, sem ocorrência de interações clinicamente aparentes. O ácido zoledrônico não apresenta ligação importante às proteínas plasmáticas e não inibe as enzimas do P450 humano *in vitro* (veja “Farmacocinética”), mas não foram realizados estudos formais de interação clínica.

Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos, como ácido zoledrônico, são administrados com aminoglicosídeos, uma vez que estes agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido. Recomenda-se precaução, quando ácido zoledrônico é usado com outros fármacos potencialmente nefrotóxicos. Também, deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia durante o tratamento.

Em pacientes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal pode ser aumentado quando bisfosfonatos, como ácido zoledrônico, são utilizados em combinação com a talidomida. Estudos realizados com frascos de vidro, certos tipos de bolsas de infusão e sistemas de infusão feitos de cloreto de polivinil, polietileno e polipropileno (preenchidos com solução de cloreto de sódio 0,9%, ou solução de glicose 5%) não mostraram incompatibilidades com ácido zoledrônico. Para evitar potencial incompatibilidade, ácido zoledrônico concentrado deve ser diluído com solução de cloreto de sódio 0,9%, ou solução de glicose 5%.

Ácido zoledrônico concentrado não deve ser misturado com solução, contendo cálcio, tais como solução de Ringer.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Os valores das frequências das reações adversas ao ácido zoledrônico 4 mg baseiam-se principalmente em dados obtidos com tratamento crônico. As reações adversas ao ácido zoledrônico são geralmente leves e transitórias e são semelhantes às relatadas com outros bisfosfonatos e espera-se que ocorram em aproximadamente um terço dos pacientes tratados com ácido zoledrônico, ou com pamidronato 90 mg. A administração intravenosa tem sido mais habitualmente associada com uma síndrome semelhante à gripe, em cerca de 9% dos pacientes, incluindo dor óssea, febre, fadiga e arrepios. Ocasionalmente, foram reportados casos de artralgia e mialgia em aproximadamente 3% dos pacientes. Frequentemente, a redução da excreção de cálcio renal é acompanhada por uma diminuição nos níveis de fósforo sérico, em aproximadamente 20% dos pacientes, a qual é assintomática, não requerendo tratamento. O cálcio sérico pode cair para níveis hipocalcêmicos assintomáticos em aproximadamente 3% dos pacientes.

Reações gastrintestinais, tais como náuseas (5,8%) e vômitos (2,6%) foram relatadas após infusão intravenosa de ácido zoledrônico. Ocasionalmente foram descritas reações locais, tais como rubor, ou inchaço e/ou dor no local da injeção, em menos de 1% dos pacientes. Foi relatada anorexia em 1,5% dos pacientes tratados com ácido zoledrônico 4 mg. Foram observados poucos casos de rash (erupção cutânea), ou prurido (abaixo de 1%). Tal como com outros bisfosfonatos, foram descritos casos de conjuntivite em aproximadamente 1%.

Houve alguns relatos de comprometimento da função renal (2,3%); entretanto, outros fatores de risco nesta população de pacientes podem ter contribuído também. Com base na análise agrupada dos estudos placebo-controlados, anemia grave (Hb < 8,0 g/dL) foi relatada em 5,2% dos pacientes, recebendo ácido zoledrônico 4 mg versus 4,2% dos pacientes recebendo placebo.

As seguintes reações adversas, listadas na Tabela 5, resultam dos estudos clínicos predominantemente após tratamento crônico, com ácido zoledrônico:

Tabela 5

As reações adversas são classificadas de acordo com a sua frequência, primeiro as mais frequentes, usando a seguinte convenção:

Muito comum	\geq 1/10
Comum	\geq 1/100, < 1/10
Pouco comum	\geq 1/1000, < 1/100
Rara	\geq 1/10000, < 1/1000
Muito rara, incluindo relatos isolados	< 1/10000

Alterações sanguíneas e do sistema linfático	
Comum	Anemia
Pouco comuns	Trombocitopenia e leucopenia
Rara	Panцитopenia

Alteração do sistema nervoso	
Comum	Cefaleia
Pouco Comuns	Tontura, parestesias, alteração do paladar, hipostesia, hiperestesia e tremores

Alterações psiquiátricas	
Pouco comuns	Ansiedade e alteração do sono
Rara	Confusão

Alterações oculares	
Comum	Conjuntivite
Pouco comuns	Visão turva
Muito raras	Uveíte, episclerite

Alterações gastrintestinais	
Comuns	Náusea, vômito, anorexia
Pouco comuns	Diarreia, obstipação (constipação), dor abdominal, dispepsia, estomatite e boca seca

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco comuns	Dispneia e tosse

Alterações da pele e tecido subcutâneo	
Pouco comuns	Prurido, rash (erupção cutânea – incluindo rash eritematoso e macular) e hiper-hidrose

Alterações músculo-esquelética do tecido conjuntivo e ósseo	
Comuns	Dor óssea, mialgia, artralgia, dor generalizada
Pouco comum	Cãibras musculares

Alterações cardiovasculares	
Pouco comuns	Hipertensão, hipotensão
Rara	Bradycardia

Alterações renais e urinárias	
Comum	Insuficiência renal
Pouco comuns	Insuficiência renal aguda, hematuria e proteinúria

Alterações do sistema imunológico	
Pouco comum	Reação de hipersensibilidade
Rara	Edema angioneurótico

Alterações gerais e do local de administração	
Comuns	Febre, síndrome do tipo gripe (incluindo fadiga, arrepios, mal-estar e rubor)
Pouco comuns	Astenia, edema periférico, reação no local de administração (incluindo dor, irritação, tumefação, endurecimento), dor torácica e aumento de peso

Alterações laboratoriais	
Muito comum	Hipofosfatemia
Comuns	Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina e ureia, hipocalcemia
Pouco Comuns	Hipomagnesemia, hipocalcemia
Raras	Hipercalcemia, hipernatremia

Apesar de não observada com ácido zoledrônico, a administração de bisfosfonatos foi associada com broncoconstrição, em pacientes asmáticos sensíveis ao ácido acetilsalicílico.

Em um estudo clínico controlado duplo-cego, randomizado, com duração de três anos que avaliou a eficácia e segurança do ácido zoledrônico 5 mg uma vez ao ano vs placebo no tratamento de osteoporose, na pós-menopausa (OPM), a incidência geral de fibrilação atrial foi de 2,5% (96 de 3862) e 1,9% (75 de 3852) em pacientes, recebendo ácido zoledrônico 5 mg e placebo, respectivamente. A taxa de eventos adversos graves de fibrilação atrial foi de 1,3% (51 de 3862) e 0,6% (22 de 3852) em pacientes, recebendo ácido zoledrônico 5 mg e placebo, respectivamente. O desequilíbrio observado neste estudo clínico não foi observado em outros estudos clínicos, com ácido zoledrônico, incluindo aqueles com ácido zoledrônico (ácido zoledrônico) 4 mg a cada 3(três)-4(quatro) semanas em pacientes oncológicos. O mecanismo por trás da incidência aumentada de fibrilação atrial neste único estudo clínico é desconhecido.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram reportadas durante o uso, após o registro do ácido zoledrônico. Considerando-se que estes relatos são provenientes de uma população de tamanho incerto e sujeitos a diversos fatores influenciadores, não é possível estimar com segurança sua frequência, ou estabelecer uma relação causal de exposição à droga. Casos de osteonecrose (principalmente de mandíbula) têm sido relatados predominantemente em pacientes com câncer tratado com bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico (pouco comum).

Muitos destes pacientes tiveram sinais de infecção local, incluindo osteomielite, e a maioria dos relatos referem-se a pacientes com câncer seguido de extrações de dentes, ou outras cirurgias dentárias. Osteonecrose de mandíbula tem sido muito múltiplas bem documentadas, incluindo um diagnóstico de câncer, terapias concomitantes (por ex. quimioterapia, radioterapia, corticosteróides) e comorbidades (por ex. anemia, coagulopatias, infecção, doença oral preexistente). Embora não possa ser determinada a causalidade, é prudente evitar cirurgias dentárias, pois a recuperação pode ser prolongada (veja “Advertências”). Os dados sugerem uma frequência maior de relatos de osteonecrose da mandíbula baseada no tipo de tumor (câncer de mama avançado, mieloma múltiplo).

Em casos muito raros, os seguintes eventos foram reportados: hipotensão, levando à incoope, ou colapso circulatório, principalmente em pacientes com fatores de risco, fibrilação atrial, sonolência, broncoconstrição, reação anafilática/choque e urticária.

SUPERDOSE

A experiência clínica com superdose aguda de ácido zoledrônico é limitada. Os pacientes que receberam doses mais elevadas do que as recomendadas devem ser cuidadosamente monitorados, sendo que as seguintes anormalidades foram observadas, insuficiência renal (incluindo falência renal) e anormalidades dos eletrólitos séricos (incluindo cálcio, fósforo e magnésio). Na eventualidade de hipocalcemia, deve-se administrar infusões de gluconato de cálcio conforme indicado clinicamente.

ARMazenagem

O produto deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). A solução de ácido zoledrônico é estável por 24(vinte e quatro) horas a 2°C a 8°C após diluição em 100 mL de solução fisiológica, ou solução glicosada a 5%.

A data de validade está impressa no cartucho. Não use medicamentos com o prazo de validade vencido.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

M.S.: 1.0043.1026

Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró – CRF-SP 19.258

Eurofarma
EUROFARMA LABORATÓRIOS LTDA.

Av. Ver. José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira