ácido zoledrônico 4 mg

“Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999”

Antibióticos do Brasil

Pó liofilizado para solução para infusão

ácido zoledrônico
"Medicamento Genérico, Lei n° 9.787, de 1999"

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: ácido zoledrônico monoidratado

APRESENTAÇÃO

ácido zoledrônico 4 mg: pó liofilizado para solução para infusão.
Embalagem contendo 10 frascos-ampola.

VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 4,264 mg de ácido zoledrônico monoidratado, equivalente a 4 mg de ácido zoledrônico.
Excipientes: manitol e citrato de sódio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é usado na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto, como fraturas de ordem patológica, compressão medular, radioterapia e cirurgia ortopédica ou hipercalcemia induzida por tumor, em pacientes com câncer metastático ósseo.
Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor (HIT).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resultados dos estudos clínicos na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com tumores ósseos avançados:
Em um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia do ácido zoledrônico na prevenção da perda mineral óssea em homens com carcinoma de próstata localmente avançado não-metastático recebendo terapia de supressão androgênica, 41 homens foram divididos aleatoriamente em dois grupos para receber infusão de ácido zoledrônico 4 mg (n=19) ou placebo (n=22) a cada três meses. As variáveis primárias de avaliação de eficácia foram a medida da densidade mineral óssea (DMO) da região lombar e a deoxipiridinolina urinária no basal e no final do tratamento. A análise da eficácia foi realizada pela alteração média e percentual destas variáveis a partir da comparação dos dados basais com os obtidos no final do tratamento. Foi observado que a DMO média aumentou significativamente para 1,18 g/cm^2 a partir de um valor basal de 1,09 g/cm^2 no grupo que recebeu ácido zoledrônico. No grupo placebo a DMO média caiu para 0,99 g/cm^2 a partir de 1,07 g/cm^2 basal. A alteração percentual da DMO da região lombar foi de (+) 8,15% no grupo do ácido zoledrônico e de (-) 7,0% no grupo placebo. Houve também uma diminuição significativa dos níveis de deoxipiridinolina no grupo do ácido zoledrônico ($p < 0,05$) e um aumento significativo no grupo placebo ($p < 0,001$). Conclui-se que o ácido zoledrônico deve ser considerado em pacientes com baixo nível de DMO basal, em supressão androgênica, devido às suas propriedades na prevenção da diminuição da DMO bem como no aumento da mesma. [1]
Em um estudo clínico, duplo-cego, pacientes com câncer de próstata hormônio-refratário e com metástases ósseas foram divididos de forma aleatória, para o tratamento intravenoso com ácido zoledrônico, 4 mg (n = 214), ácido zoledrônico 8 mg (a dose foi posteriormente reduzida para 4 mg - 8 / 4 mg, n = 221) ou placebo (n = 208) a cada 3 semanas por 15 meses. A taxa de eventos relacionados ao esqueleto foi maior entre os pacientes que receberam placebo do que entre os pacientes que receberam 4 mg de ácido zoledrônico (44,2% versus 33,2%; diferença de -11,0%, 95% de intervalo de confiança (IC): -20,3% para -1,8%; p = 0,021) e entre os pacientes que receberam 8 / 4 mg de ácido zoledrônico (38,5%; diferença versus placebo - 5,8%; IC 95%, -15,1% para 3,6%; p = 0,22). A diferença no tempo médio para ocorrência de um primeiro evento relacionado ao esqueleto foi de 321 dias para os pacientes que receberam placebo e 363 dias para os pacientes que receberam 8/4 mg de ácido zoledrônico (p = 0,491) e não foi detectado em pacientes que receberam 4 mg de ácido zoledrônico (p = 0,011 versus placebo).
Os marcadores de reabsorção óssea dos pacientes que receberam ácido zoledrônico diminuíram estatisticamente de forma significativa a cada dose recebida em comparação com aqueles que receberam placebo (p = 0,001). Sintomas de dor e a analgesia também foram menores nos grupos de tratamento com ácido zoledrônico em comparação com o grupo placebo, mas não houve diferenças na progressão da doença ou nos índices de qualidade de vida entre os grupos. A dose de 4 mg de ácido zoledrônico administrado como uma perfusão de 15 minutos foi bem tolerada, mas a dose de 8 mg foi associada com a disfunção renal.[2]
Outro estudo clínico com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do ácido zoledrônico na prevenção da perda óssea em pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível e metástases ósseas e em uso prévio de terapia de privação androgênica foi realizado em pacientes que receberam 4 mg de ácido zoledrônico em infusão de 15 minutos a cada 3 semanas durante 1 ano. As densidades minerais ósseas basais da coluna lombar (L2 a L4) e do quadril total foram medidas por absormeciometria com raio X de dupla energia no início do estudo e após 12 meses. Marcadores bioquímicos da remodelação óssea (N-telopeptídeo e fosfatase alcalina óssea) e níveis séricos de creatinina foram também avaliados no momento basal e durante o estudo. Eventos relacionados ao esqueleto foram avaliados a cada visita. Dos 221 pacientes, 202 e 221 pacientes foram incluídos para a análise da eficácia e segurança, respectivamente. O aumento médio da densidade mineral óssea da coluna lombar e do quadril total foi de 7,7% (P <0,001) e 3,6% (P <0,001), respectivamente. Decréscimos nos níveis de N-telopeptídeos e fosfatase alcalina óssea foram significativos e sustentados. A diferença do tempo médio para o primeiro evento relacionado ao esqueleto não foi atingida: 11,9% dos pacientes tiveram um evento relacionado ao esqueleto. Entre os eventos adversos mais comuns houve: artralgia (20,4%), náuseas (14%), fadiga (14%) e dor nas costas (12,2%). Os eventos adversos, devido à disfunção renal foram pouco frequentes. A alteração média máxima no nível sérico de creatinina em relação ao basal foi de 0,3 mg/dL. O ácido zoledrônico demonstrou ser seguro além do efeito significativo no aumento da densidade mineral óssea, sustentado pela supressão dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea. [3]
Um estudo aberto aleatório de fase III com quatro braços avaliou a eficácia do ácido zoledrônico na prevenção de perda óssea associada com terapia endócrina adjuvante em pacientes em pré-menopausa. O estudo comparou tamoxifeno (20 mg/dia por via oral) e gosserrelina (3,6 mg a cada 28 dias por via subcutânea) versus ácido zoledrônico (4 mg por via intravenosa a cada 6 meses) versus anastrozol (1 mg/dia por via oral) e gosserrelina versus ácido zoledrônico por 3 anos em

mulheres menopausadas com câncer de mama hormônio-reativo. Em um sub-protocolo de Densidade Mineral Óssea em três centros, pacientes foram submetidos a uma série de DMOs nos seguintes períodos: 0, 6, 12, 24, e 36 meses. Quatrocentos e um pacientes foram incluídos no subprotocolo de DMO. O tratamento endócrino sem ácido zoledrônico levou a uma perda óssea significativa (P < 0,001) depois de 3 anos de tratamento (DMO, -14,4% após 36 meses; redução média do índice T, -1,4). A perda óssea significativa mais grave foi observada em pacientes que receberam anastrozol/gosserrelina (DMO, -17,3%; redução média do índice T -2.6) comparado com pacientes que receberam tamoxifeno/gosserrelina (DMO, -11,6%; redução média do índice T, -1,1). Em contraste, a DMO permaneceu estável no grupo tratado com ácido zoledrônico (P < 0,001 comparado com a terapia endócrina isolada). Nenhuma interação com idade ou outros fatores de risco foi observada. O ácido zoledrônico mostrou ser efetivo na dose de 4 mg a cada 6 meses na prevenção da perda óssea.[4]

Outro estudo avaliou a eficácia e segurança do ácido zoledrônico na prevenção de perda óssea. Neste estudo realizado em vários centros, mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama precoce receptor-positivo em terapia com letrozol adjuvante foram escolhidas aleatoriamente para receber inicialmente, ácido zoledrônico 4 mg por via intravenosa a cada 6 meses por 5 anos ou posteriormente quando o ácido zoledrônico foi administrado caso o índice da DMO da coluna lombar ou do quadril total caísse abaixo de -2,0 ou se uma fratura patológica não-traumática ocorresse. O ponto final primário foi obtido através da comparação da variação do índice da DMO na coluna vertebral entre os 2 grupos em 12 meses de acompanhamento; os outros pontos finais secundários pré-determinados avaliados foram obtidos através da comparação da variação da DMO do quadril total, coluna vertebral e marcadores de remodelação óssea, incidência de fratura e tempo de recidiva da doença de base. Os resultados após um total de 36 meses, 301 pacientes incluídos, demonstraram a diferença absoluta das médias de DMO de coluna vertebral e quadril entre a administração precoce em relação ao grupo tratado tardiamente de 6,7% e 5,2%, respectivamente (p < 0,0001). Embora este estudo não tenha sido para mostrar a eficácia na redução de fraturas, a incidência de fraturas foi ligeiramente superior no grupo tratado tardiamente (precoce: 17 [5,7%] versus postergado, 19 [6,3%]), mas estatisticamente não significativa (p =0,8638). Em relação aos eventos adversos houve; febre (27 [9%] versus 6 [2%], p =0,0002) e dor óssea (39 [13%] versus 20 [6,7%], P = 0,01). E foram mais comuns em pacientes submetidos a uso precoce do ácido zoledrônico: tosse (13 [4,3%] versus 27 [9%], p = 0,03) que em pacientes com tratamento postergado. Não houve disfunção renal grave ou casos confirmados de osteonecrose da mandíbula relatados. A recidiva da doença de base foi relatada em 9 pacientes que receberam o ácido zoledrônico precocemente (3%) e em 16 (5,3%) que atrasaram o tratamento. (Análise de Kaplan-Meier, p = 0,127), com uma redução absoluta de 2,3%. Foi observado que o início precoce da terapia com ácido zoledrônico é mais eficaz para impedir a perda óssea em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama associado ao uso de inibidores da aromatase do que quando comparado ao início do tratamento em pacientes com substancial perda óssea ou com fratura.[5]

Um estudo clínico duplo-cego, aleatório com 3 grupos, sendo que 1 grupo recebeu placebo e os outros dois receberam tratamento com ácido zoledrônico nas doses de 4 e de 8 mg a cada 3 semanas por 9 meses de forma concomitante com a quimioterapia antineoplásica, foi realizado para avaliar a eficácia e segurança do ácido zoledrônico em pacientes com metástases ósseas secundárias a tumores sólidos, com exceção de câncer de mama e/ou câncer de próstata. Dos 773 pacientes incluídos no estudo: cerca de 50%: 378 tinham o diagnóstico de câncer de pulmão de não-pequenas células, 74 pacientes tinham carcinoma renal (10%), 58 pacientes tinham câncer de pulmão de pequenas células (8%), 11 apresentavam adenocarcinoma de tireoide (2%) e 17 pacientes tinham carcinoma de cabeça ou pescoço. Aproximadamente 7% dos pacientes não tinham o diagnóstico de câncer do tipo primário e 23% tinham diagnóstico de outros tipos de tumores sólidos. A análise de eficácia primária foi proporcional ao número de pacientes com pelo menos um evento relacionado ao esqueleto (ERE), definido como fraturas patológicas, compressão da medula espinhal, radioterapia para o osso, e por cirurgia óssea. Análises secundárias (tempo para o primeiro ERE, morbidade esquelética e análise múltipla de eventos) incluíram hipercalcemia como um ERE. Nos 773 pacientes com metástases ósseas do câncer do pulmão ou outros tumores sólidos, a proporção com um ERE foi reduzido em ambos os grupos que receberam ácido zoledrônico em comparação com o grupo que recebeu placebo (38% para 4 mg e 35% para 8/4 mg de ácido zoledrônico versus 44% para o grupo placebo, p = 0,127 e p = 0,023 para os grupos de 4 mg e 8/4 mg, respectivamente). Adicionalmente, 4 mg de ácido zoledrônico aumentou significativamente o tempo para o primeiro evento (média de 230 dias contra 163 dias para o grupo placebo, p = 0,023), um importante ponto no prognóstico final desta população, além disso o risco de desenvolvimento de eventos esqueléticos foi reduzido significativamente, segundo análise múltipla de eventos (hazard ratio = 0,732; p = 0,017) (**Tabela 1**). O ácido zoledrônico foi bem tolerado, sendo estes os eventos adversos mais comuns em todos os grupos de tratamento: dor óssea, náuseas, anemia, e vômitos.[6]

Tabela 1: Proporção de pacientes com eventos relacionados ao esqueleto por grupo de tratamento.

	ácido zoledrônico		ácido zoledrônico		Placebo	
	4 mg (n=257)		8/4 mg (n=266)		(n=250)	
Eventos relacionados ao esqueleto	N° de Pacientes	%	N° de Pacientes	%	N° de Pacientes	%
Radiação do osso	69	27	70	26	81	32
Fratura patológica	40	16	31	12	53	21
- Vertebral	20	8	13	5	30	12
- Não Vertebral	26	10	21	8	29	12
Cirurgia óssea	11	4	14	5	9	4
Compressão medular	7	3	7	3	10	4
Hipercalcemia relacionada à malignidade – HCM	0	0	2	1	8	3
Qualquer evento relacionado ao esqueleto	97	38	93	35	117	47

Um estudo clínico aleatório, realizado paralelamente em vários centros com grupos, comparou a eficácia e a segurança do ácido zoledrônico e do pamidronato no tratamento de pacientes com metástases ósseas osteolíticas ou lesões mistas. Um total de 1.648 pacientes com mieloma múltiplo Durie-Salmon fase III ou câncer de mama avançado e pelo menos uma lesão óssea foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com 4 mg (n=564) ou 8 mg (n=526) de ácido zoledrônico através de infusão intravenosa de 15 minutos ou 90 mg de pamidronato (n=558) através de 2 horas de infusão intravenosa a cada 3 a 4 semanas por 12 meses. O ponto final primário de eficácia foi proporcional ao número de pacientes com pelo menos um evento relacionado ao esqueleto em 13 meses. A proporção de doentes com pelo menos um evento relacionado ao esqueleto foi semelhante em todos os grupos (**Tabela 2**).

Tabela 2: Proporção de doentes com pelo menos um evento relacionado ao esqueleto - N° de pacientes (%)

Patologia de base	ácido zoledrônico 4mg	ácido zoledrônico 8/4mg	pamidronato
Mieloma múltiplo	86/183 (47)	79/160 (49)	82/167 (49)
Câncer de mama em QT	79/178 (44)	80/172 (47)	79/181 (43)
Câncer de mama em Hormonioterapia	83/200 (42)	83/192 (43)	97/207 (47)
TOTAL	248/561 (44)	242/524 (46)	257/555 (46)

O tempo médio para o primeiro evento relacionado ao esqueleto foi de cerca de 1 ano em cada grupo de tratamento. A taxa de morbidade esquelética foi ligeiramente menor em doentes tratados com ácido zoledrônico do que naqueles tratados com pamidronato. Ácido zoledrônico 4 mg, diminuiu significativamente a incidência e taxa de eventos de radioterapia óssea, tanto em termos gerais como nos pacientes com câncer da mama que receberam terapia hormonal. A dor diminuiu em todos os grupos de tratamento com uso estável ou diminuiu a utilização de analgésicos. O ácido zoledrônico 4 mg e o pamidronato foram igualmente bem tolerados, os eventos adversos mais comuns foram dor óssea, náuseas, fadiga e febre.

Menos de 5% de eventos adversos graves foram relacionados com a droga durante o estudo. A incidência de insuficiência renal em pacientes tratados com 4 mg de ácido zoledrônico com infusão de 15 minutos foi semelhante à apresentada pelos pacientes tratados com pamidronato.[7]

Um estudo clínico, duplo-cego, aleatório, controlado por placebo foi realizado por vários centros e conduzido com 228 pacientes com câncer de mama e metástases ósseas para avaliar a eficácia e a segurança do ácido zoledrônico para o tratamento das metástases ósseas. Cento e quatorze pacientes foram escolhidas aleatoriamente para receber 4 mg de ácido zoledrônico e outras 114 para receber placebo através de infusões de 15 minutos a cada 4 semanas durante 1 ano. A eficácia primária teve como ponto final a diferença na taxa de eventos relacionados ao esqueleto (ERE) em relação ao grupo de tratamento. Definiu-se ERE como fraturas patológicas, compressão da medula espinhal e a radiação ou cirurgia óssea. Os pontos finais secundários incluíram a porcentagem de doentes com pelo menos um ERE, o tempo para o primeiro ERE e a análise Andersen-Gill de múltiplos eventos. A taxa de ERE de 1 ano (excluindo hipercalcemia relacionada a malignidade-HCM e ajustado para fraturas prévias) foi de 0,61 (teste de permutação, P = 0,027), indicando que o ácido zoledrônico reduz a taxa de ERE em 39% (comparação com o grupo que recebeu placebo). A percentagem de pacientes com pelo menos um ERE (excluindo HCM) foi significativamente reduzida em 20% com o ácido zoledrônico (29,8% versus 49,6% para o grupo placebo, p =0,003). O ácido zoledrônico atrasou significativamente o tempo para o primeiro ERE (o tempo médio não atingiu 364 dias; Cox, p = 0,007) e reduziu o risco de EREs em 41% em análise de múltiplos eventos (risco = 0,59, p =0,019) comparado com o grupo placebo. O ácido zoledrônico foi bem tolerado e apresentou um perfil de segurança semelhante ao demostrado pelo grupo placebo. Nenhum paciente tratado com ácido zoledrônico atingiu aumento de 3 ou 4 da creatinina sérica. O estudo demonstrou que o ácido zoledrônico reduz as complicações ósseas significativamente em comparação com o grupo placebo em mulheres japonesas com metástases ósseas e câncer de mama. [8]

A hipercalcemia relacionada a malignidades (HCM) é uma das complicações metabólicas comuns e afeta cerca de 10% a 20% dos pacientes com câncer avançado. A incidência da HCM varia amplamente conforme o tipo de câncer, mas ocorre mais frequentemente em pacientes com mieloma múltiplo e carcinoma do pulmão, mama, rim, cabeça ou pescoço. Um estudo retrospectivo de hipercalcemia associada ao câncer relatou que a sobrevida média foi de 30 dias nos pacientes tratados. Os sintomas clínicos da HCM tais como náuseas, vômitos, estado mental alterado são angustiantes e diminuem a qualidade de vida nas fases avançadas da progressão do câncer. A HCM também pode levar à insuficiência renal.

Pacientes com ou sem metástases ósseas podem desenvolver HCM. A hipercalcemia é mediada por fatores secretados pelas células tumorais e pelo sistema imunológico, tais como a proteína relacionada ao hormônio da paratireoide paratormônios (PTHrP), prostaglandinas e citocinas. Estes fatores estimulam o excesso de reabsorção óssea e a liberação de cálcio a partir da matriz óssea. Como resultado, os pacientes têm perda óssea, estrutura óssea enfraquecida e elevação de cálcio circulantes. O PTHrP também estimula o aumento da reabsorção renal de cálcio, resultando em novos aumentos dos níveis séricos de cálcio.[9]

Dois estudos clínicos idênticos aleatórios, duplo-cego, duplo-simulado de braços paralelos foram conduzidos para comparar a eficácia e segurança do ácido zoledrônico com o pamidronato para o tratamento da hipercalcemia relacionada às malignidades (HCM). O total de 287 pacientes com HCM moderada a grave (com cálcio sérico corrigido [CSC]> ou = 3,00 mmol / L [12,0 mg / dL]) foram tratados com uma dose única de ácido zoledrônico de 4 ou 8 mg, por infusão de 5 minutos ou com 90 mg de pamidronato através de 2 horas de infusão. Uma análise pré-especificada dos dois estudos foi realizada com pontos finais incluindo taxa de resposta completa após 10 dias, duração da resposta e tempo de recaída. Dos 287 pacientes escolhidos aleatoriamente e avaliados quanto à segurança 275 foram avaliados quanto à eficácia. No tratamento da HCM, ambas as doses de ácido zoledrônico foram superiores às do pamidronato. As taxas das respostas completas por 10 dias foram 88,4% (p = 0,002) com ácido zoledrônico 4 mg e 8 mg 86,7% (p = 0,015), e 69,7% com o pamidronato 90 mg. A normalização da calcemia sérica- CSC ocorreu em 4 dias, em aproximadamente 50% dos doentes tratados com ácido zoledrônico e em apenas 33,3% dos pacientes tratados com pamidronato. O tempo médio da resposta completa foi favorável ao ácido zoledrônico 4 e 8 mg em relação ao pamidronato 90 mg com respostas em 32, 43, e 18 dias, respectivamente. O estudo demonstrou que o desempenho do ácido zoledrônico é superior do pamidronato. Além de indicar que 4 mg é a dose recomendada para o tratamento inicial do HCM e 8 mg para os casos de recaída ou hipercalcemia refratária.[9]

Foi realizado estudo observacional, prospectivo, aberto, pós-comercialização, realizado por 17 centros de oncologia clínica, envolvendo um total de 205 pacientes com metástases ósseas e idade média de 57,4 anos (**Tabela 3**).

Tabela 3: Tipos de câncer dos pacientes incluídos no estudo

Tipos de câncer	**N**
Câncer de Pulmão	24
Câncer de Próstata	46
Câncer de Mama	61
Mieloma múltiplo	29
Câncer de colo uterino	7
Carcinoma renal	8
Outros	18

Destes 205 pacientes, 193 foram tratados com 4 mg de ácido zoledrônico em dose única em infusão de 15 minutos a cada 3 – 4 semanas, sendo que destes, 181 pacientes receberam ácido zoledrônico devido à indicação exclusiva de evento relacionado ao esqueleto - ERE. Apenas 1 paciente incluído na avaliação tinha indicação para o tratamento de hipercalcemia relacionada à malignidade-HCM. 59 pacientes reportaram redução de eventos relacionados ao esqueleto contra apenas 8 que não apresentaram redução de eventos. 180 pacientes relataram redução da dor óssea. A qualidade de vida foi verificada pelo índice de desempenho ECOG, que demonstrou melhora estatisticamente significativa com o tratamento com o ácido zoledrônico (**Tabela 4**). Nenhum evento adverso sério foi reportado.

Tabela 4: Índice de desempenho ECOG

Índice de ECOG basal (100% dos pacientes)	**Sem alteração no índice ECOG**	**Aumento do índice ECOG**	**Redução do índice ECOG**
Índice ECOG 0 (11)	9 (81,82%)	2 (18,18%)	-
Índice ECOG ≥ 1	32 (20,92%)	-	121 (79,08%)
Final do Estudo	41	2	121

Foi verificado que ocorreu uma manutenção dos índices ECOG para a maioria dos pacientes que estavam no estágio 0 da escala (81,82%) e uma redução na escala ECOG > 1 de um percentual elevado de pacientes (79,08%) o que indica uma redução nas complicações da metástase óssea, resultando em uma melhora das condições de qualidade de vida dos indivíduos que foram tratados. A redução dos índices foi considerada estatisticamente significante (p<0,05).

Referências bibliográficas:

1- Prevention of Bone Mineral Loss by Zoledronic Acid in Men with Prostate Carcinoma Receiving Androgen Deprivation Therapy: A Prospective Randomized Trial in an Indian Population. M.P. Rao, Abhay Kumar, Neeraj K. Goyal, Sameer Trivedi, Udai S. Dwivedi, Pratap B. Singh. Curr Urol 2008;2:79-86.
2- A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. J Natl Cancer Inst. 2002; 94:1458-1468.
3- Open-label trial evaluating the safety and efficacy of zoledronic acid in preventing bone loss in patients with hormone-sensitive prostate cancer and bone metastases. Polascik TJ et al. Urology. Volume 66, Issue 5, November 2005, Pages 1054-1059.
4- Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Grampp S, Kaessmann H, Schmid M, Menzel C, Piswanger-Soelkner JC, Galid A, Mittlboeck M, Hausmaninger H, Jakesz R; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2007 Mar 1;25(7):820-8,
5- Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HC, Jin L, Warsi GM, Ericson SG, Perez EA. Clin Breast Cancer. 2009 May;9(2):77-85.
6- Zoledronic Acid Versus Placebo in the Treatment of Skeletal Metastases in Patients With Lung Cancer and Other Solid Tumors: A Phase III, Double-Blind, Randomized Trial-The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. Rosen LS et al. J Clin Oncol 21:3150-3157. 2003.
7- Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. Rosen LS et al. Cancer J. 2001 Sep-Oct;7(5):377-87.
8- Zoledronic Acid Significantly Reduces Skeletal Complications Compared With Placebo in Japanese Women With Bone Metastases From Breast Cancer: A Randomized , Placebo-Controlled Trial. Kohno N et al. Journal of Clinical Oncology, Vol 23, No 15 (May 20), 2005: pp. 3314-3321.
9- Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. Major P et al. J Clin Oncol. 2001 Jan 15;19(2):558-67.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O ácido zoledrônico faz parte de uma nova classe de bisfosfonatos de alta potência com atuação específica nos ossos. Dentre os fármacos inibidores da reabsorção óssea, o ácido zoledrônico é um dos mais potentes conhecidos até o momento.

Devido a sua elevada afinidade pelas células ósseas mineralizadas, os bisfosfonatos atuam de forma seletiva nos ossos, porém o mecanismo de ação preciso que leva à inibição da atividade dos osteoclastos ainda é desconhecido.

Durante estudos a longo prazo em animais, o ácido zoledrônico inibiu a reabsorção óssea não prejudicando de forma adversa a formação, mineralização ou propriedades mecânicas do osso.

O ácido zoledrônico apresenta também diversas propriedades antitumorais, podendo contribuir para a eficácia global no tratamento da doença óssea metastática.

Durante estudos pré-clínicos foram demonstradas as seguintes propriedades:

- *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 anti-adesão/invasão.

Farmacocinética

Após início da infusão de ácido zoledrônico, as concentrações plasmáticas do fármaco aumentaram rapidamente, atingindo o máximo no final do período de infusão, seguindo-se uma rápida diminuição para < 10% do valor máximo após 4 horas e < 1% do valor máximo após 24 horas, com um período subsequente prolongado de concentrações muito baixas, não excedendo 0,1% do valor máximo previamente à segunda infusão do fármaco no 280º dia.

O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é eliminado em três fases: desaparecimento bifásico rápido da circulação sistêmica, com meia-vida t½ alfa de 0,24 e t½ beta de 1,87 horas, seguido de uma longa fase de eliminação, com meia-vida de eliminação terminal t½ gama de 146 horas.

Não ocorreu acúmulo de fármaco no plasma após administração de doses múltiplas do fármaco a cada 28 dias. O ácido zoledrônico não é metabolizado e é excretado inalterado por via renal. Durante as primeiras 24 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 corpóreo. O aumento do tempo de infusão de 5 para 15 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* renal do ácido zoledrônico foi correlacionado com o *clearance* da creatinina de forma significativamente positiva, em que o *clearance* renal representa 75 ± 33% do *clearance* da creatinina, a qual mostrou valores médios de 84 ± 29 mL/min (média de 22 a 143 mL/min) nos 64 pacientes com câncer estudados. A análise populacional mostrou que para um paciente com o *clearance* da creatinina de 20 mL/min (insuficiência renal grave), ou 50 mL/min (insuficiência moderada), estima-se um *clearance* correspondente para o ácido zoledrônico de 37% ou 72%, respectivamente, daquele de um paciente com *clearance* da creatinina de 84 mL/min. Os dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave são limitados [o *clearance* 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 independe da concentração de ácido zoledrônico.

Dados de Segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda: a dose única intravenosa mais elevada e não-letal em camundongos foi de 10 mg/kg enquanto que em ratos foi de 0,6 mg/kg.

Toxicidade subcrônica e crônica: a administração do ácido zoledrônico por via subcutânea em ratos e por via intravenosa em cães foi bem tolerada em doses diárias de até 0,02 mg/kg, durante 4 semanas; bem como em doses diárias de 0,001 mg/kg por via subcutânea em ratos e 0,005 mg/kg por via intravenosa em cães por até 52 semanas.

Teratogenicidade: o ácido zoledrônico não demonstrou teratogenicidade ou fetotoxicidade em coelhos, porém foi observada toxicidade materna. Em doses subcutâneas de ≥ 0,2 mg/kg, administradas em ratos, o ácido zoledrônico demonstrou-se teratogênico.

Potencial mutagênico e carcinogênico: em testes realizados com o ácido zoledrônico este não demonstrou ser mutagênico ou carcinogênico.

Tolerância local: a administração intravenosa em coelhos foi bem tolerada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao ácido zoledrônico bem como outros bisfosfonatos ou a qualquer componente da formulação.

Este medicamento é contraindicado para uso por grávidas e lactantes.

Este medicamento é contraindicado para crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral: o paciente deve ser avaliado anteriormente à administração de ácido zoledrônico para assegurar a correta hidratação deste.

A hidratação excessiva deve ser evitada em pacientes com risco de insuficiência cardíaca.

Os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalcemia, tais como os níveis séricos de cálcio, fosfato 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.

Pacientes em uso de ácido zoledrônico não devem fazer uso concomitante de outro produto à base de ácido zoledrônico.

Insuficiência Renal: pacientes com HIT 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 a 3 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 recomendáveis. Embora o risco com a administração de ácido zoledrônico 4 mg durante não menos do que 15 minutos seja reduzido, a disfunção renal ainda pode ocorrer.

Deterioração renal, progressão da insuficiência renal e diálise foram relatadas 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 séricos de creatinina 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 disfunção renal durante o tratamento, ácido zoledrônico deve ser retomado somente quando o nível de creatinina voltar a 10% do valor basal (ver item "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**").

Considerando-se o impacto potencial dos bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico, sobre a função renal, a falta de maiores dados clínicos de segurança em pacientes com comprometimento renal grave (definido em estudos clínicos como creatinina sérica > 400 micromol/L ou > 4,5 mg/dL para pacientes com HIT e > 265 micromol/L ou > 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 encontram-se disponíveis apenas dados clínicos limitados em pacientes com insuficiência hepática grave, não podem ser dadas recomendações especiais para esta população de pacientes.

Osteonecrose

Osteonecrose de mandíbula: a osteonecrose de mandíbula (ONM) tem sido relatada predominantemente em pacientes com câncer recebendo esquemas de tratamento que incluem os bisfosfonatos. Muitos destes pacientes também estavam recebendo quimioterapia e corticosteroides. A maioria dos casos reportados foi associada com procedimentos odontológicos tais como extração de dente e muitos tiveram infecção local incluindo osteomielite.
A experiência pós-comercialização e a literatura sugerem uma frequência maior de relatos de osteonecrose de 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 ajuste).
O início do tratamento ou de um novo curso de tratamento deve ser adiado em pacientes com lesões abertas de partes moles não cicatrizadas na boca, exceto em situações de emergência médica. Recomenda-se um exame odontológico com odontologia preventiva apropriada e uma avaliação risco-benefício individual antes do tratamento com bisfosfonatos em pacientes com fatores de risco concomitantes.

Os seguintes fatores de risco devem ser considerados ao avaliar o risco de um indivíduo desenvolver ONM:
• Potência do bisfosfonato (maior risco para compostos altamente potentes), via de administração (maior risco para administração parenteral) e dose cumulativa de bisfosfonato.
• Câncer, comorbidades (por exemplo, anemia, coagulopatias, infecção), tabagismo.
• Terapêuticas concomitantes: quimioterapia, inibidores da angiogênese (ver item "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**"), radioterapia no pescoço e na cabeça, corticosteroides.
• História de doença dentária, má higiene oral, doença periodontal, procedimentos dentários invasivos (por exemplo, extrações dentárias) e dentaduras mal ajustadas.

Todos os pacientes devem ser encorajados a manter uma boa higiene bucal, fazer check-ups odontológicos de rotina e relatar imediatamente quaisquer sintomas orais, como mobilidade dentária, dor ou inchaço, ou feridas que não cicatrizam ou secreção durante o tratamento com ácido zoledrônico.

Quando em tratamento, se possível, estes pacientes devem evitar procedimentos odontológicos invasivos. Para pacientes que desenvolveram osteonecrose de mandíbula durante terapia com bisfosfonatos, a cirurgia dental pode exacerbar a condição. Para pacientes que necessitam de procedimentos odontológicos, não existem dados disponíveis que sugiram que a descontinuação do tratamento com bisfosfonatos reduz o risco de osteonecrose de mandíbula. O médico deve avaliar em cada paciente, o risco-benefício individual.

O plano de manejo para pacientes que desenvolvem ONM deve ser estabelecido em estreita colaboração entre o médico assistente e um dentista ou cirurgião oral com experiência em ONM. A interrupção temporária do tratamento com ácido zoledrônico deve ser considerada até que a condição seja resolvida e os fatores de risco contribuintes sejam mitigados sempre que possível.

Osteonecrose de outros sítios anatômicos: osteonecrose do canal auditivo externo foi relatada com bisfosfonatos, principalmente em associação com terapia de longo prazo. Possíveis fatores de risco para osteonecrose do conduto auditivo externo incluem uso de esteróides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais, como infecção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em pacientes recebendo bisfosfonatos que apresentam sintomas de ouvido, incluindo infecções crônicas de ouvido.

Além disso, houve relatos esporádicos de osteonecrose de outros locais, incluindo quadril e fêmur, relatados predominantemente em pacientes adultos com câncer tratados com ácido zoledrônico.

Dor musculoesquelética: 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 o início do 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.

Fraturas atípicas do fêmur: fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas foram relatadas com terapia com bisfosfonatos, principalmente em pacientes recebendo tratamento de longo prazo para osteoporose. Essas fraturas transversais ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer lugar ao longo do fêmur, desde logo abaixo do trocânter menor até logo acima do alargamento supracondiliano. Essas fraturas ocorrem após trauma mínimo ou nenhum trauma e alguns pacientes apresentam dor na coxa ou na virilha, frequentemente associada a características de imagem de fraturas por estresse, semanas a meses antes de apresentar uma fratura completa do fêmur. As fraturas costumam ser bilaterais; portanto, o fêmur contralateral deve ser examinado em pacientes tratados com bisfosfonatos que sofreram fratura da diáfise femoral. A má cicatrização dessas fraturas também foi relatada. A descontinuação da terapia com bisfosfonatos em pacientes com suspeita de fratura atípica do fêmur deve ser considerada até a avaliação do paciente, com base em uma avaliação de risco-benefício individual.

Durante o tratamento com bisfosfonatos, os pacientes devem ser aconselhados a relatar qualquer dor na coxa, quadril ou virilha e qualquer paciente que apresente tais sintomas deve ser avaliado quanto a fratura incompleta do fêmur.

Hipocalcemia: hipocalcemia foi relatada em pacientes tratados com ácido zoledrônico. Arritmias cardíacas e eventos adversos neurológicos (incluindo convulsões, hipoestesia e tetania) foram relatados secundários a casos de hipocalcemia grave. Foram notificados casos de hipocalcemia grave que requerem hospitalização. Em alguns casos, a hipocalcemia pode colocar a vida em risco (ver item "**9. REAÇÕES ADVERSAS**"). Aconselha-se precaução quando o ácido zoledrônico é administrado com medicamentos conhecidos por causarem hipocalcemia, uma vez que podem ter um efeito sinérgico resultando em hipocalcemia grave (ver item "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**"). O cálcio sérico deve ser medido e a hipocalcemia corrigida antes de iniciar a terapia com ácido zoledrônico. Os pacientes devem ser adequadamente suplementados com cálcio e vitamina D

Este medicamento contém sódio
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio". No entanto, se uma solução de sal comum (solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v) for usada para diluição do ácido zoledrônico antes da administração, a dose de sódio recebida será maior.

Gravidez:
O ácido zoledrônico enquadra-se na **categoria D de risco na gravidez.**
Em estudos de reprodução animal, o ácido zoledrônico foi administrado por via subcutânea a ratos e coelhos. Verificou-se teratogenicidade em doses de > 0,2 mg/kg de peso corpóreo nos ratos. Nos coelhos, não foi encontrada teratogenicidade ou fetotoxicidade, mas encontrou-se toxicidade materna.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação: a excreção do ácido zoledrônico no leite humano não é conhecida. O ácido zoledrônico não deve ser utilizado em lactantes (ver item "**4. CONTRAINDICAÇÕES**").

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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 em pacientes submetidos ao tratamento com ácido zoledrônico.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO
Uso em idosos: estudos clínicos de ácido zoledrônico em hipercalcemia induzida por tumor incluíram 34 pacientes que tinham 65 anos de idade ou mais. Nenhuma diferença significativa na taxa de resposta ou reações adversas foi evidenciada em pacientes idosos, que receberam ácido zoledrônico, quando comparados aos pacientes mais jovens. Estudos clínicos controlados sobre a utilização de ácido zoledrônico no tratamento de mieloma múltiplo e metástases ósseas de tumores sólidos em pacientes com idade acima de 65 anos, revelaram 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 só pode ser usado em crianças se o potencial de benefício sobrepõe-se ao potencial de risco.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Em 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 citocromo P450 humano *in vitro* (vide "**Farmacocinética**"), mas não foram realizados estudos formais de interação clínica.
Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos como o ácido zoledrônico são administrados concomitantemente 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 outro medicamento potencialmente nefrotóxico. 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 o ácido zoledrônico.
Para evitar potencial incompatibilidade, ácido zoledrônico deve ser diluído com solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%.
O ácido zoledrônico não deve ser misturado com solução contendo cálcio, tais como solução de Ringer com Lactato.
Aconselha-se precaução quando o ácido zoledrônico é administrado com medicamentos antiangiogênicos, uma vez que foi notificado um aumento na incidência de ONM em doentes tratados concomitantemente com estes medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
O ácido zoledrônico deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) antes da reconstituição. Proteger da luz. Mantenha o frasco-ampola na embalagem original até a utilização.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.
A solução reconstituída deve ser adicionada à bolsa para infusão logo após reconstituição.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C), por até 24 horas.
A solução refrigerada deve alcançar a temperatura ambiente antes da administração (de 15°C a 30°C).
O conteúdo remanescente do frasco-ampola deve ser descartado em recipiente apropriado.

Características físicas e organolépticas:
Aspecto do pó: pó liofilizado ou pastilha branca.
Características da solução após reconstituição e após diluição: solução límpida e incolor

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O ácido zoledrônico pode ser administrado apenas por um profissional de saúde com experiência na administração de bisfosfonatos intravenosos.

O ácido zoledrônico não deve ser misturado com soluções de infusão contendo cálcio ou outro cátion bivalente, como solução de Ringer com Lactato, e deve ser administrado como uma solução intravenosa única em um cateter de infusão separado de todas as outras drogas.

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

Adultos e idosos: a dose recomendada para prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com tumor avançado com comprometimento ósseo é de 4 mg de ácido zoledrônico, administrado por infusão intravenosa durante pelo menos 15 minutos, a cada 3 a 4 semanas.

Suplementos orais diários de cálcio 500 mg e vitamina D 400 UI são recomendados aos pacientes, desde o início do tratamento.

Tratamento da HIT (hipercalcemia induzida por tumor)

Adultos e idosos: a dose recomendada para os casos de hipercalcemia (cálcio sérico corrigido pela albumina >12 mg/dL ou 3 mmol/L) é de 4 mg de ácido zoledrônico, administrado por infusão intravenosa durante pelo menos 15 minutos. A adequada hidratação do paciente deve ser verificada antes do início da infusão do ácido zoledrônico.

Insuficiência renal: o tratamento com ácido zoledrônico em pacientes com HIT, que apresentam insuficiência renal grave devem ser considerados somente após avaliação dos riscos e benefícios do tratamento. Em 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 (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

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 creatinina (CrCl) devem ser determinados. O CrCl é calculado a partir dos níveis de creatinina sérica usando a fórmula de Cockcroft-Gault. O ácido zoledrônico não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave antes do início da terapia, esta população é definida por CrCl < 30 mL/min. Em estudos clínicos com ácido zoledrônico, pacientes com creatinina sérica > 265 micromol/L ou > 3 mg/dL foram excluídos.

Para pacientes apresentando metástases ósseas com insuficiência renal leve a moderada antes do início da terapia, esta população é definida por CrCl de 30 a 60 mL/min, as doses de ácido zoledrônico recomendadas estão apresentadas na Tabela 5 (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Tabela 5: Dose recomendada para pacientes com insuficiência renal

***Clearance* de creatina basal (mL/min)**	**Dose recomendada de ácido zoledrônico**
> 60	4,0 mg
50 - 60	3,5 mg *
40 – 49	3,5 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 o *clearance* de creatinina de 75 mL/min.

Após início da terapia, a creatinina sérica deve ser monitorada antes da administração de cada dose de ácido zoledrônico e o tratamento deve ser interrompido se a função renal estiver prejudicada. Na pesquisa clínica, o comprometimento da função renal foi definido como segue:

- Para pacientes com nível basal normal de creatinina (< 1,4 mg/dL), aumento > 0,5 mg/dL.
- Para pacientes com nível basal de creatinina anormal (> 1,4 mg/dL), um aumento > 1 mg/dL.

Em estudos clínicos, o tratamento com ácido zoledrônico foi retomado somente quando o nível de creatinina voltou a 10% do valor basal (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**"). A administração de ácido zoledrônico deve ser retomada na mesma dose anterior à interrupção do tratamento.

Após diluição, ácido zoledrônico destina-se exclusivamente à administração intravenosa.

Modo de preparo

ATENÇÃO: frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, que aumentam a incidência de pequenos fragmentos de rolha serem levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x8 ou 25x8, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolha para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.

O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) validado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

ÁCIDO ZOLEDRÔNICO 4 mg – INFUSÃO INTRAVENOSA

Reconstituição

Diluente: água para injetáveis. **Volume:** 5 mL.

Após reconstituição é obtida uma solução de concentração de 0,8 mg/mL (1 mg para cada 1,25 mL).

Estabilidade após reconstituição: a solução reconstituída deve ser diluída imediatamente.

Se uma dose menor que 4 mg de ácido zoledrônico for necessária, retire do frasco-ampola o volume apropriado da solução reconstituída e dilua conforme orientações descritas em "**Diluição**". O conteúdo remanescente do frasco-ampola deve ser descartado.

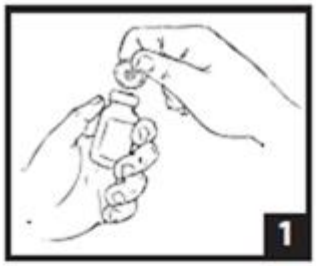
Diluição

Diluente: cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. **Volume:** 100 mL.

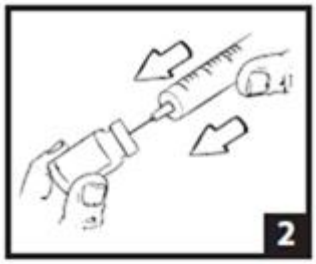
Após diluição, ácido zoledrônico destina-se exclusivamente à administração intravenosa.

Estabilidade após diluição: após o preparo, a solução para infusão de ácido zoledrônico deve ser, de preferência, usada imediatamente. Se a solução não for usada imediatamente, o produto deve ser armazenado em geladeira (de 2ºC a 8ºC) e o tempo total entre a diluição, armazenagem e administração da solução para infusão não deve exceder 24 horas. Permita que a solução refrigerada alcance a temperatura ambiente antes da administração. NÃO FRACIONAR A SOLUÇÃO DA BOLSA DE INFUSÃO.

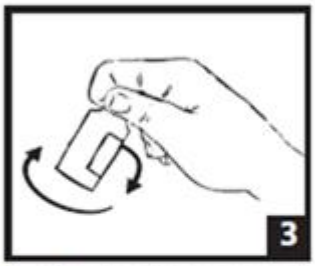
Tempo de infusão: a solução contendo ácido zoledrônico deve ser administrada por infusão intravenosa única em não menos que 15 minutos. Deve-se avaliar a condição de hidratação dos pacientes antes e após a administração de ácido zoledrônico para assegurar que estes estejam adequadamente hidratados.



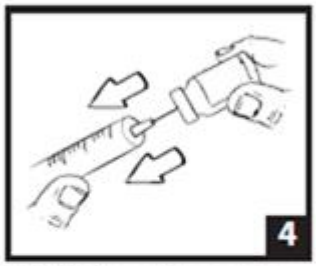
1 - Retire o flip-off do frasco-ampola. Faça assepsia da rolha com álcool 70%.



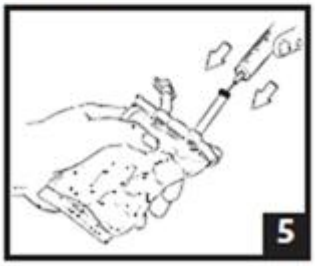
2 - Injete 5 mL de água para injetáveis no frasco-ampola.



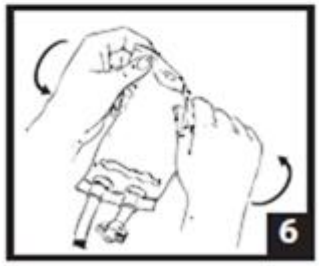
3 - Misture a solução manualmente por meio de inversões repetidas do frasco-ampola, até que o pó seja dissolvido por completo.



4 - Retire imediatamente a solução reconstituída do frasco-ampola.



5 - Transfira a solução reconstituída da seringa para a bolsa de infusão contendo 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%.



6 - Misture o conteúdo da bolsa de infusão manualmente, utilizando movimentos oscilantes.

Incompatibilidades

Estudos com frascos de vidro, vários tipos de bolsas de infusão e cateteres de infusão feitos de polivinilcloridrato, polietileno e polipropileno (preenchidos com solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%) não mostraram incompatibilidade com ácido zoledrônico.

Não misture a solução concentrada de ácido zoledrônico com soluções contendo cálcio ou outro cátion bivalente como solução de Ringer com Lactato.

Considerando 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 sempre ser administrado por um cateter de infusão separado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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 assintomática nos níveis de fosfato sérico em aproximadamente 20% dos pacientes não requerendo tratamento. O cálcio sérico pode cair para níveis de hipocalcemia assintomática 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.
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 para isso. Com base na análise dos estudos em grupos controlados por placebo, anemias graves (Hb < 8,0 g/dL) foram relatadas em 5,2% dos pacientes que receberam ácido zoledrônico versus 4,2% dos pacientes que receberam placebo.
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, aleatório, com duração de três anos que avaliou a eficácia e segurança do ácido zoledrônico 5 mg uma vez ao ano versus placebo no tratamento de osteoporose na pós-menopausa (OPM), a incidência geral de fibrilação arterial 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 o ácido zoledrônico, incluindo aqueles com ácido zoledrônico 4 mg a cada 3-4 semanas em pacientes oncológicos. O mecanismo por trás da incidência aumentada de fibrilação atrial neste único estudo clínico é desconhecido.
Experiência pós-comercialização: algumas reações adversas foram reportadas durante o uso após o registro do ácido zoledrônico. Considerando 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.

Resumo do perfil de segurança
Dentro de três dias após a administração de ácido zoledrônico, foi comumente relatada uma reação de fase aguda, com sintomas que incluem dor óssea, febre, fadiga, artralgia, mialgia, calafrios e artrite com subsequente inchaço das articulações; estes sintomas geralmente desaparecem dentro de alguns dias (ver descrição de reações adversas selecionadas).

A seguir estão os riscos importantes identificados com o ácido zoledrônico nas indicações aprovadas:
Comprometimento da função renal, osteonecrose da mandíbula, reação de fase aguda, hipocalcemia, fibrilação atrial, anafilaxia, doença pulmonar intersticial. As frequências para cada um desses riscos identificados são apresentadas na Tabela abaixo.

Lista tabelada de reações adversas
As seguintes reações adversas, listadas na tabela abaixo, foram acumuladas a partir de estudos clínicos relatados e relatórios pós-comercialização após tratamento predominantemente crônico com 4 mg de ácido zoledrônico:

Tabela 6: As reações adversas são classificadas de acordo com a sua frequência, primeiro as mais frequentes, usando a seguinte convenção.
Muito comum (>1/10); **Comum** (> 1/100, < 1/10); **Pouco Comum** (> 1/1.000, < 1/100); **Rara** (> 1/10.000, < 1/ 1.000); **Muito rara, incluindo relatos isolados** (<1/10.000).

Alterações sanguíneas e do Sistema Linfático	
Comum	Anemia
Pouco Comum	Trombocitopenia e leucopenia
Raro	Pancitopenia
Alterações do Sistema Nervoso	
Comum	Cefaleia
Pouco Comum	Tontura, parestesias, alteração do paladar, hipoestesia, hiperestesia, tremores e sonolência
Muito rara	Convulsões, hipoestesia e tetania (secundários à hipocalcemia)
Alterações Psiquiátricas	
Pouco Comum	Ansiedade e alteração do sono
Raro	Confusão
Alterações oculares	
Comum	Conjuntivite
Pouco Comum	Visão turva
Raro	Uveíte
Muito raro	Episclerite
Alterações gastrointestinais	
Comum	Náusea, vômito, anorexia
Pouco Comum	Diarreia, constipação, dor abdominal, dispepsia, estomatite e boca seca
Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco Comum	Dispneia, tosse e broncoconstrição

Rara	Doença pulmonar intersticial
Alterações da Pele e tecidos subcutâneos	
Pouco Comum	Prurido, *rash* (erupção cutânea - incluindo *rash* eritematoso e macular) e hiperidrose
Alterações músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseo	
Comum	Dor óssea, mialgia, artralgia, dor generalizada
Pouco Comum	Espasmos musculares, osteonecrose da mandíbula
Muito raro	Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa à classe dos bisfosfonatos) e outros locais anatômicos, incluindo fêmur e quadril
Alterações Cardiovasculares	
Pouco Comum	Hipertensão, hipotensão, fibrilação atrial, hipotensão levando a síncope ou colapso circulatório
Raro	Bradicardia e arritmia cardíaca (secundária a hipocalcemia)
Alterações renais e urinárias	
Comum	Insuficiência renal
Pouco Comum	Insuficiência renal aguda, hematúria e proteinúria
Raro	Síndrome de Fanconi Adquirida
Desconhecido	Nefrite túbulo-intersticial
Alterações do Sistema Imunológico	
Pouco Comum	Reação de hipersensibilidade
Raro	Edema angioneurótico
Alterações gerais e do local de administração	
Comum	Febre, síndrome tipo gripe (incluindo fadiga, arrepios, mal-estar e rubor)
Pouco Comum	Astenia, edema periférico, reação do local de administração (incluindo dor, irritação, tumefação, enduração), dor torácica, aumento de peso, reação/choque anafilático e urticária
Raro	Artrite e inchaço articular como sintoma de reação de fase aguda
Alterações laboratoriais	
Muito comum	Hipofosfatemia
Comum	Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina e ureia, hipocalcemia
Pouco Comum	Hipomagnesemia, hipocalemia
Raro	Hipercalcemia, hipernatremia

Descrição de reações adversas selecionadas

Comprometimento da função renal

O ácido zoledrônico foi associado a relatos de disfunção renal. Em uma análise agrupada relatada de dados de segurança de ensaios de registro de ácido zoledrônico para a prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com malignidades avançadas envolvendo osso, a frequência de eventos adversos de insuficiência renal suspeitos de estarem relacionados ao ácido zoledrônico (reações adversas) foi a seguinte: mieloma múltiplo (3,2%), câncer de próstata (3,1%), câncer de mama (4,3%), pulmão e outros tumores sólidos (3,2%). Fatores que podem aumentar o potencial de deterioração da função renal incluem desidratação, insuficiência renal preexistente, ciclos múltiplos de ácido zoledrônico ou outros bisfosfonatos, bem como uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos ou uso de um tempo de infusão menor do que o atualmente recomendado. Deterioração renal, progressão para insuficiência renal e diálise foram relatadas em pacientes após a dose inicial ou uma dose única de 4 mg de ácido zoledrônico (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Osteonecrose da mandíbula

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula, predominantemente em doentes oncológicos tratados com medicamentos que inibem a reabsorção óssea, como o ácido zoledrônico (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**"). Muitos desses pacientes também estavam recebendo quimioterapia e corticosteroides e apresentavam sinais de infecção local, incluindo osteomielite. A maioria dos relatórios refere-se a pacientes com câncer após extrações dentárias ou outras cirurgias odontológicas.

Fibrilação atrial

Em um estudo relatado que avaliou a eficácia e a segurança de ácido zoledrônico 5 mg uma vez ao ano no tratamento da osteoporose pós-menopáusica (PMO), a incidência geral de fibrilação atrial foi de 2,5% e 1,9% em pacientes recebendo ácido zoledrônico 5 mg e placebo, respectivamente. A taxa de eventos adversos graves de fibrilação atrial foi de 1,3% e 0,6% em pacientes recebendo ácido zoledrônico 5 mg e placebo, respectivamente. O desequilíbrio relatado neste estudo não foi relatado em outros estudos com ácido zoledrônico, incluindo aqueles com ácido zoledrônico 4 mg a cada 3-4 semanas em pacientes oncológicos. O mecanismo por trás do aumento da incidência de fibrilação atrial neste único ensaio clínico é desconhecido.

Reação de fase aguda

Esta reação adversa ao medicamento consiste em uma constelação de sintomas que inclui febre, mialgia, dor de cabeça, dor nas extremidades, náuseas, vômitos, diarreia, artralgia e artrite com subsequente inchaço das articulações. O tempo de início é ≤ 3 dias após a infusão de ácido zoledrônico, e a reação também é referida usando os termos sintomas "semelhantes à gripe" ou "pós-dose".

Fraturas atípicas do fêmur

Durante a experiência pós-comercialização foram notificadas as seguintes reações (frequência rara):

Fraturas atípicas subtrocantéricas e diafisárias do fêmur (reação adversa à classe dos bisfosfonatos).

RAMs relacionadas com hipocalcemia
A hipocalcemia é um importante risco identificado com o ácido zoledrônico nas indicações aprovadas. Com base na revisão de ensaios clínicos relatados e casos pós-comercialização, há evidências suficientes para apoiar uma associação entre a terapia com ácido zoledrônico, o evento relatado de hipocalcemia e o desenvolvimento secundário de arritmia cardíaca. Além disso, há evidências relatadas de uma associação entre hipocalcemia e eventos neurológicos secundários relatados nesses casos, incluindo; convulsões, hipoestesia e tetania (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
A experiência clínica com superdosagem 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 de eletrólitos séricos (incluindo cálcio, fósforo e magnésio). Na eventualidade de hipocalcemia clinicamente significativa, a reversão pode ser conseguida com uma infusão de gluconato de cálcio.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5562.0038

Produzido por:
Gland Pharma Limited
Hyderabad – Índia

Importado por:
Impomed Comercial Importadora e Exportadora Ltda
Estrada Municipal Vereador Klaus Lennertz, 1440
Garuva – SC

Registrado por**:**
Antibióticos do Brasil Ltda
Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135
Cosmópolis – SP
CNPJ 05.439.635/0001-03

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme bula padrão aprovada pela Anvisa em 15/10/2025.

IB151025





Anexo B
Histórico de alteração da Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III - DIZERES LEGAIS	VPS	pó liofilizado para solução para infusão – 4 mg
04/08/2025	1001528/25-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	pó liofilizado para solução para infusão – 4 mg
06/12/2023	1388147/23-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	pó liofilizado para solução para infusão – 4 mg
30/06/2021	2536281/21-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	APRESENTAÇÕES	VPS	pó liofilizado para solução para infusão – 4 mg
08/04/2021	1347446/21-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	REAÇÕES ADVERSAS	VP	pó liofilizado para solução para infusão – 4 mg
26/02/2016	1304465/16-6	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VPS	pó liofilizado para solução para infusão – 4 mg