

**Densis**  
**(ácido zoledrônico)**

Bula para o profissional de saúde

Solução para infusão

0,05 mg/mL (5 mg/100 mL)

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Densis®**  
ácido zoledrônico

### MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

#### APRESENTAÇÕES

Solução para infusão 0,05 mg/mL (5 mg/100 mL): embalagem contendo 1 bolsa de plástico com 100 mL de solução injetável para aplicação intravenosa.

#### USO ADULTO

#### USO INTRAVENOSO

#### COMPOSIÇÃO

Cada bolsa de ácido zoledrônico contém:

ácido zoledrônico monoidratado\* ..... 5,33 mg  
excipientes\*\* q.s.p. .... 1 bolsa

\* Cada 5 mg de ácido zoledrônico, equivalem a 5,33 mg de ácido zoledrônico monoidratado.

\*\* Excipientes: manitol, citrato de sódio e água para injetáveis

Conteúdo eletrolítico:

citrato.....3 mEq/L  
sódio.....3 mEq/L  
Osmolaridade..... 288 mOsm/L

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Densis (ácido zoledrônico) é utilizado para:

- Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa para reduzir a incidência de fraturas do quadril, vertebrais e não vertebrais e para aumentar a densidade mineral óssea;
- Prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril em homens e mulheres na pós-menopausa;
- Tratamento para aumentar a densidade óssea em homens com osteoporose;
- Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides;
- Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa;
- Tratamento da doença de Paget do osso.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Resultados de estudos clínicos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa

##### Estudo principal

A eficácia e segurança de ácido zoledrônico foram demonstradas no estudo HORIZON-PFT, um estudo multinacional, placebo-controlado, duplo-cego, randomizado que incluiu 7.736 mulheres com idades entre 65 e 89 anos com: escore T da DMO (densidade mineral óssea) do colo femoral menor ou igual a -1,5 e pelo menos duas fraturas vertebrais pré-existentes leves ou uma fratura moderada; ou escore T da DMO do colo femoral menor ou igual a -2,5 com ou sem evidência de fratura(s) vertebral(is) pré-existente(s). O ácido zoledrônico foi administrado uma vez ao ano por três anos consecutivos, como uma dose única de 5 mg em 100 mL de solução administrada em pelo menos 15 minutos, totalizando três doses. As duas variáveis primárias de eficácia foram a incidência de fraturas vertebrais morfométricas em 3 anos, e a incidência de fraturas de quadril por um período de duração médio de 3 anos. As 7.736 mulheres foram avaliadas para a incidência de todas as fraturas clínicas e de quadril. Destas

mulheres, 5.661 foram avaliadas anualmente para a incidência de fraturas vertebrais. As mulheres que foram avaliadas para a incidência de fraturas vertebrais não receberam nenhuma outra terapia para osteoporose concomitante, o que foi permitido em parte das mulheres que contribuíram para a avaliação de todas as fraturas clínicas e de quadril. A terapia para osteoporose concomitante permitida incluiu: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia de reposição hormonal, tibolona; mas excluiu outros bisfosfonatos. Todas as mulheres receberam de 1.000 a 1.500 mg de cálcio elementar e suplementos de 400 a 1.200 UI de vitamina D por dia.

##### Estudo de extensão

Este foi um estudo de extensão de 3 anos, multicêntrico, internacional, randomizado, duplo-cego, em mulheres na pós-menopausa com osteoporose que tinham completado a participação no estudo principal HORIZON-PFT (2.456 mulheres).

As pacientes que receberam ácido zoledrônico no estudo principal foram randomizadas de forma 1:1 para receber tanto o ácido zoledrônico (Z6) ou placebo (Z3P3) no estudo de extensão. As pacientes que receberam placebo no estudo principal foram designadas para o ácido zoledrônico (P3Z3) no estudo de extensão para mascarar a designação do tratamento do estudo principal, permanecendo em andamento e cego. O objetivo principal deste estudo de extensão foi avaliar a variação percentual da densidade mineral óssea (DMO) do colo femoral, conforme medido por dupla absorção de raios-x (DXA) do Ano 6 em relação ao Ano 3 em pacientes do grupo Z6 comparado ao Grupo Z3P3 de pacientes. A incidência de fraturas vertebrais morfológicas (uma das variáveis de eficácia coprimária do estudo principal) foi incluída como uma das variáveis de eficácia secundária no estudo de extensão.

## Efeito na Fratura Vertebral no tratamento da osteoporose na pós-menopausa

### Estudo principal

O ácido zoledrônico reduziu significativamente a incidência de uma ou mais novas fraturas vertebrais no período de três anos; este efeito já observado a partir do primeiro ano de tratamento (vide Tabela 1).

**Tabela 1 - Resumo da eficácia de fraturas vertebrais aos 12, 24 e 36 meses**

Resultado	ácido zoledrônico (%)	Placebo (%)	Redução absoluta na incidência de fratura % (IC)	Redução relativa na incidência de fratura % (IC)
Pelo menos uma nova fratura vertebral (0 – 1 ano)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
Pelo menos uma nova fratura vertebral (0 – 2 anos)	2,2	7,7	5,5 (4,3; 6,6)	71 (61, 78)**
Pelo menos uma nova fratura vertebral (0 – 3 anos)	3,9	12,8	8,9 (7,3; 10,5)	70 (62, 76)**

\*\* p < 0,0001

O ácido zoledrônico reduziu significativamente o risco de uma ou mais fraturas vertebrais nova/agravada no primeiro ano (58%), no segundo ano (68%) e no terceiro ano (67%) (todas p < 0,0001). O ácido zoledrônico reduziu significativamente o risco de pelo menos uma fratura vertebral nova moderada ou grave no primeiro ano (60%), no segundo ano (71%) e no terceiro ano (70%) (todas p < 0,0001).

As reduções de fraturas vertebrais nos três anos foram consistentes e significativamente maiores que o placebo independentemente da idade, região geográfica, raça, índice de massa corpórea, número de fraturas vertebrais no início do tratamento, escore T da DMO do colo femoral ou uso prévio de bisfosfonatos. Especificamente para pacientes com 75 anos ou mais, os pacientes com ácido zoledrônico tiveram uma redução de 61% no risco de fraturas vertebrais comparado aos pacientes com placebo (p < 0,0001).

### Estudo de extensão

Três infusões anuais adicionais de ácido zoledrônico, em comparação ao placebo, reduziu significativamente o risco de novas fraturas vertebrais morfológicas e novas/agravamentos de fraturas vertebrais morfológicas (Tabela 2).

Durante 3 anos, novas fraturas vertebrais morfológicas ocorreram em 3,0% das pacientes do grupo Z6 em comparação com 6,2% das pacientes do grupo Z3P3. Isto corresponde a uma redução estatisticamente significativa de risco absoluto de 3,2% e uma redução de risco relativo de 52% (IC 95%: 10% a 74%, p < 0,05).

Fraturas vertebrais morfológicas novas ou agravamento ocorreram em 3,4% das pacientes do grupo Z6 em comparação com 7,0% das pacientes do grupo Z3P3. Isto corresponde a uma redução de risco absoluto estatisticamente significativa de 3,6% e uma redução de risco relativo de 51% (IC 95%: 13% a 63%, p < 0,05).

**Tabela 2 - Comparação entre o tratamento da proporção de pacientes com fratura vertebral morfológica no Ano 6 em relação ao Ano 3**

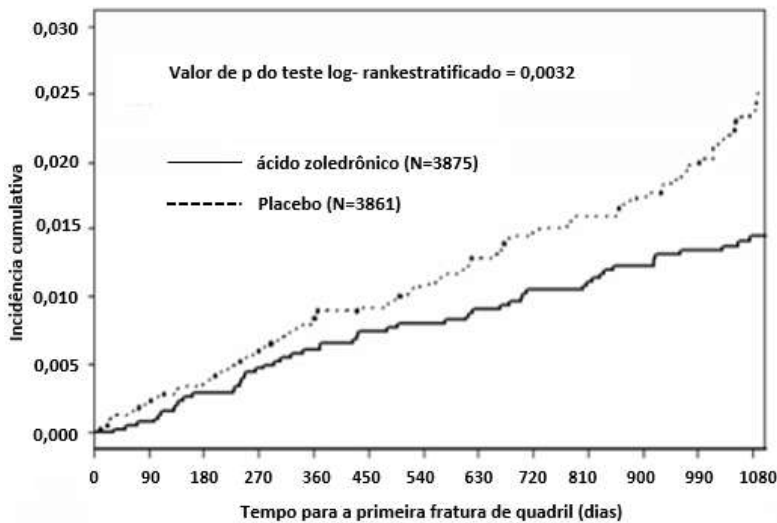
Desfecho	Tratamento	n/N (%)	Risco relativo (IC 95%)	Taxa de probabilidade (IC 95%)
Novas fraturas vertebrais morfológicas	Z6	14/469 (3,0)	0,48 (0,26; 0,90)	0,51 (0,26; 0,95)*
	Z3P3	30/486 (6,2)	-	-
Novas/agravamentos de fraturas vertebrais morfológicas	Z6	16/469 (3,4)	0,49 (0,27; 0,87)	0,52 (0,27; 0,94)*
	Z3P3	34/486 (7,0)	-	-

\* p < 0,05

## Efeito na Fratura de Quadril no tratamento da osteoporose na pós-menopausa

O ácido zoledrônico demonstrou uma redução de 40% no risco de fraturas de quadril em 3 anos. A incidência de fratura de quadril foi de 1,45% para os pacientes tratados com ácido zoledrônico comparado a 2,50% para os pacientes tratados com placebo. O efeito ao longo do tempo está representado na Figura 1.

**Figura 1 - Incidência cumulativa de fratura de quadril em 3 anos**



Em mulheres que não fizeram terapia concomitante para osteoporose, ácido zoledrônico demonstrou uma redução de 40% ( $p = 0,0089$ ) no risco de fraturas de quadril durante este período. Em mulheres onde foi permitida terapia concomitante para osteoporose associada ao uso de ácido zoledrônico, foi demonstrada uma redução de 42% ( $p = 0,1707$ ) no risco de fraturas de quadril durante este período.

As reduções nas fraturas de quadril em 3 anos foram maiores que o placebo independentemente da idade, região geográfica, raça, índice de massa corpórea, número de fraturas vertebrais no início do tratamento ou escore T da DMO do colo femoral.

#### Efeito em Todas as Fraturas Clínicas no tratamento da osteoporose na pós-menopausa

O ácido zoledrônico demonstrou superioridade ao placebo na redução da incidência de todas as fraturas clínicas, fraturas clínicas vertebrais e não vertebrais. Todas as fraturas clínicas foram verificadas baseadas em radiografias e/ou evidências clínicas. Um resumo dos resultados está apresentado na Tabela 3.

**Tabela 3 - Comparações entre tratamentos na incidência de variáveis primárias de fratura clínica em 3 anos**

Resultado	ácido zoledrônico (n = 3.875) Incidência de eventos (%)	Placebo (n = 3.861) Incidência de eventos (%)	Redução absoluta na incidência de fraturas (%)	Redução de risco relativo na incidência de fraturas (%)
Qualquer fratura clínica <sup>(1)</sup>	8,4	12,9	4,5	33**
Fratura clínica vertebral <sup>(2)</sup>	0,6	2,6	2,0	75**
Fratura não vertebral <sup>(1)</sup>	7,9	10,7	2,8	25*

\*valor de  $p < 0,001$ .

\*\*valor de  $p < 0,0001$ .

<sup>(1)</sup> Excluindo fraturas faciais e dos dedos das mãos e pés.

<sup>(2)</sup> Incluindo fraturas vertebrais clínicas lombares e torácicas.

#### Efeito na Densidade Mineral Óssea (DMO) no tratamento da osteoporose na pós-menopausa

##### Estudo principal

O ácido zoledrônico aumentou significativamente a DMO na coluna lombar, quadril e rádio distal em relação ao tratamento com placebo em todos os períodos (6, 12, 24 e 36 meses). O tratamento com ácido zoledrônico resultou em um aumento de 6,9% na DMO na coluna lombar, 6,0% em região de fêmur total, 5,0% no colo femoral e 3,2% no rádio distal durante três anos quando comparado ao placebo.

##### Estudo de extensão

Em comparação ao tratamento com ácido zoledrônico por 3 anos seguidos de 3 anos de placebo (grupo de tratamento Z3P3), o tratamento com ácido zoledrônico durante 6 anos (grupo tratamento Z6) foi superior no aumento da DMO do colo

femoral no Ano 6 comparado ao Ano 3 (diferença de 1,04%, IC: 0,43-1,65%). Resultados semelhantes foram observados para o DMO em região de fêmur total e da coluna lombar (vide Tabela 4).

**Tabela 4 - Comparação entre o tratamento por mudança de percentual no colo femoral, quadril total e coluna lombar em relação ao Ano 6 e Ano 3**

Localização	Tratamento	N	MQ médio (Erro Padrão)	Diferença MQ médio (Erro Padrão)
Colo femoral	Z6	451	0,24	1,04 (0,43; 1,65)**
	Z3P3	470	-0,80	-
Fêmur total	Z6	451	-0,36	1,22 (0,75; 1,70)**
	Z3P3	470	-1,58	-
Coluna lombar	Z6	100	3,20	2,03 (0,76; 3,29)*
	Z3P3	84	1,18	-

MQ médio = mínimo quadrado médio

\*  $p < 0,01$

\*\*  $p < 0,001$

### Histologia óssea no tratamento da osteoporose na pós-menopausa

A histomorfometria óssea dinâmica em 36 pacientes com osteoporose pós-menopausa tratadas com doses anuais de ácido zoledrônico por três anos mostrou ossos de qualidade normal sem evidência de remodelação óssea prejudicada e nenhuma evidência de defeitos de mineralização. A análise por tomografia microcomputadorizada demonstrou preservação da arquitetura do osso trabecular em pacientes tratados com ácido zoledrônico comparado ao placebo.

### Marcadores da remodelação óssea (turnover ósseo) no tratamento da osteoporose na pós-menopausa

#### Estudo principal

A fosfatase alcalina específica óssea (FAo), propeptídeo sérico N-terminal do colágeno tipo I (P1NP) e beta-C-telopeptídeos sérico (b-CTx) foram avaliados em subconjuntos variando de 517 a 1.246 pacientes em intervalos pré-estabelecidos ao longo do estudo. O tratamento com uma dose anual de 5 mg de ácido zoledrônico reduziu os marcadores de remodelação óssea (turnover ósseo) ao nível da pré-menopausa. Doses repetidas não levaram a maiores reduções dos marcadores de remodelação óssea.

#### Estudo de extensão

Três marcadores de remodelação óssea foram avaliados em subconjuntos de pacientes dos grupos Z6 e Z3P3 que variam de 35 a 90 pacientes para b-CTx, 82-115 pacientes para FAo e 806 a 1.140 pacientes para P1NP em intervalos periódicos ao longo do estudo. Os níveis dos marcadores de remodelação óssea permaneceram constantes no grupo Z6, mas aumentaram ligeiramente no grupo Z3P3 embora em ambos os grupos de tratamento, os níveis de marcadores de remodelação óssea permaneceram abaixo dos níveis de pré-tratamento, que foram obtidos no início do estudo de seis anos.

### Efeito na altura no tratamento da osteoporose na pós-menopausa

A estatura foi medida anualmente usando um estadiômetro nos 3 anos de estudo. O grupo de ácido zoledrônico revelou menor perda de estatura comparado ao placebo (4,2 mm vs. 6,7 mm respectivamente  $p < 0,0001$ ).

### Dias de incapacitação no tratamento da osteoporose na pós-menopausa

No estudo principal ácido zoledrônico reduziu significativamente tanto os dias de atividade limitada como os dias de acamação devido à dor nas costas e fraturas comparado ao placebo (todas  $p < 0,01$ ).

### Resultados de estudos clínicos na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril

A eficácia e segurança de ácido zoledrônico na prevenção de fraturas clínicas em pacientes que sofreram uma fratura recente de quadril por trauma de baixo impacto foi demonstrado no estudo HORIZON-RFT, um estudo multinacional, placebo controlado, duplo-cego, randomizado com 2.127 homens e mulheres com idade entre 50-95 anos (idade média de 74,5 anos). A incidência de fraturas clínicas, incluindo fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, foi avaliada em 2.127 homens e mulheres com fratura recente (dentro de 90 dias) decorrente de trauma de baixo impacto que foram acompanhados por um período médio de dois anos. As seguintes terapias concomitantes de osteoporose foram permitidas: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia de reposição hormonal, tibolona, DHEAs, ipriflavona, e testosterona, como reposição hormonal no caso de homens com hipogonadismo, foram excluídos pacientes em terapia com outros bisfosfonatos ou paratormônio.

O ácido zoledrônico foi aplicado uma vez por ano como dose única de 5 mg em solução de 100 mL, administrado em pelo menos 15 minutos, até que pelo menos 211 pacientes tivessem fraturas clínicas confirmadas na população de estudo. Os níveis de vitamina D não foram rotineiramente medidos, mas um bolus de vitamina D (50.000 a 125.000 UI por via oral ou intramuscular) foi administrado na maioria dos pacientes, duas semanas antes da aplicação.

Todos os participantes receberam suplemento diário de 1.000 a 1.500 mg de cálcio elementar associado a 800 a 1.200 UI de vitamina D. A variável primária de eficácia foi a incidência de fraturas clínicas no decorrer do estudo.

### Efeitos em Todas as Fraturas Clínicas na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril

No estudo HORIZON-RFT, o tratamento com ácido zoledrônico reduziu significativamente a incidência de qualquer fratura clínica em 35%. Houve também uma redução de 46% no risco de fratura clínica vertebral; uma redução de 27% no risco de fraturas não vertebrais com o uso de ácido zoledrônico. Foi observado um risco reduzido em 30% nas fraturas de quadril subsequentes para o grupo em uso de ácido zoledrônico que não atingiu significância estatística.

A incidência de mortalidade por todas as causas foi de 10% (101 pacientes) no grupo tratado com ácido zoledrônico, em comparação com 13% (141 pacientes) no grupo placebo. Isto corresponde a uma redução de 28% no risco de mortalidade por todas as causas ( $p = 0,01$ ).

**Tabela 5 - Comparações entre tratamentos quanto à incidência de variáveis primárias de fratura clínica**

Resultado	ácido zoledrônico (n = 1.064) incidência de evento (%)	Placebo (n = 1.063) incidência de evento (%)	Redução absoluta na incidência de evento de fratura (%)	Redução de risco relativo na incidência de fratura (%)
Qualquer fratura clínica <sup>(1)</sup>	8,6	13,9	5,3	35**
Fratura clínica vertebral <sup>(2)</sup>	1,7	3,8	2,1	46*
Fratura não vertebral <sup>(1)</sup>	7,6	10,7	3,1	27*
Fratura de quadril	2,0	3,5	1,5	30

\*valor de  $p < 0,05$

\*\*valor de  $p < 0,005$

(<sup>1</sup>) Excluindo fraturas faciais e dos dedos das mãos e dos pés

(<sup>2</sup>) Incluindo fraturas vertebrais torácicas e lombares

### Efeito na Densidade Mineral Óssea (DMO) na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril

No estudo HORIZON-RFT, o tratamento com ácido zoledrônico aumentou significativamente a DMO de quadril e colo femoral em relação ao placebo em todos os períodos (12, 24, e 36 meses). O tratamento com ácido zoledrônico resultou em um aumento de 5,4% na DMO de fêmur total e de 4,3% no colo femoral aos 24 meses quando comparado ao placebo. Resultados similares significantes foram observados para medidas de DMO do colo femoral.

### Resultados de estudos clínicos no tratamento de osteoporose em homens

A eficácia e a segurança do ácido zoledrônico em homens com osteoporose ou significativa osteoporose secundária decorrente de hipogonadismo foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, ativo-controlado com 302 homens com faixa etária entre 25 a 86 anos (idade média de 64 anos). A duração do estudo foi de dois anos. Os pacientes foram randomizados para o uso de ácido zoledrônico, que foi administrado uma vez ao ano na forma de aplicação endovenosa única anual de 5 mg em 100 mL durante 15 minutos em um total de duas doses, ou para o uso de 70 mg de alendronato por via oral, semanalmente, por dois anos. Todos os participantes receberam 1.000 mg de cálcio elementar e 800 a 1.000 UI de suplemento de vitamina D por dia. A eficácia era demonstrada caso a não inferioridade ao alendronato fosse comprovada em relação à alteração na porcentagem da DMO de coluna lombar em 24 meses com relação ao início do estudo.

### Efeito sobre a Densidade Mineral Óssea (DMO) no tratamento da osteoporose em homens

A administração anual de ácido zoledrônico não foi inferior ao alendronato semanal quanto à variação na porcentagem da DMO de coluna lombar em 24 meses com relação ao valor inicial (aumento de 6,1% no grupo em uso de ácido zoledrônico em comparação a 6,2% no grupo alendronato). Os aumentos percentuais da DMO de coluna lombar no mês 12 também foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

### Resultados de estudos clínicos no tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides

A eficácia e a segurança de ácido zoledrônico no tratamento e na prevenção da osteoporose induzida por glicocorticoides foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, estratificado, ativo-controlado com 833 homens e mulheres com faixa etária entre 18 a 85 anos (idade média de 54,4 anos) tratados com  $\geq 7,5$  mg/dia de prednisona por via oral (ou equivalente). Os pacientes na subpopulação de prevenção foram tratados com glicocorticoides por menos de 3 meses antes da randomização, e na subpopulação de tratamento foram tratados com glicocorticoides por mais de 3 meses antes da randomização. A duração do estudo foi de um ano. Os pacientes foram randomizados para o ácido zoledrônico, que foi administrado uma única vez na forma de aplicação endovenosa de 5 mg em 100 mL durante 15 minutos, ou para 5

mg de risedronato por via oral, diariamente, por um ano. Todos os participantes receberam diariamente 1.000 mg de cálcio elementar e 400 a 1.000 UI de suplemento de vitamina D. O estudo foi desenhado para demonstrar a não inferioridade de uma única aplicação de ácido zoledrônico em relação ao risedronato nessas duas subpopulações. A eficácia era demonstrada se a não inferioridade ao risedronato fosse comprovada sequencialmente em relação à variação percentual na DMO de coluna lombar em 12 meses com relação aos valores de pré-tratamento nas subpopulações de tratamento e prevenção, respectivamente.

### Efeito sobre a Densidade Mineral Óssea (DMO) no tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides

Os aumentos da DMO foram significativamente maiores no grupo tratado com ácido zoledrônico em todos os sítios, que incluíram coluna lombar, colo femoral, fêmur total, trocânter, e rádio distal em 12 meses em comparação ao risedronato (todos os valores  $p < 0,03$ ). Um resumo dos principais resultados é apresentado na Tabela 6.

**Tabela 6 - Efeitos de ácido zoledrônico e do risedronato sobre a densidade mineral óssea da coluna lombar, fêmur total e colo femoral (população ITT modificada)**

População	Local	ácido zoledrônico n MQ médio (Erro Padrão)	risedronato n MQ médio (Erro Padrão)	Diferença MQ médio (IC 95%)
Tratamento	Coluna lombar	249 4,06 (0,28)	245 2,71 (0,28)	1,36 (0,67; 2,05)**
	Fêmur total	247 1,65 (0,21)	239 0,45 (0,20)	1,21 (0,71; 1,79)**
	Colo femoral	247 1,45 (0,31)	239 0,39 (0,30)	1,06 (0,32; 1,79)*
Prevenção	Coluna lombar	129 2,60 (0,45)	136 0,64 (0,46)	1,96 (1,04; 2,88)**
	Fêmur total	126 1,54 (0,36)	135 0,03 (0,36)	1,51 (0,78; 2,23)**
	Colo femoral	126 1,30 (0,45)	135 -0,03 (0,46)	1,33 (0,41; 2,25)*

MQ médio = mínimo quadrado médio

\*  $p < 0,01$

\*\*  $p < 0,001$

### Histologia Óssea no tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides

As amostras de biópsia óssea foram obtidas no mês 12 em 23 pacientes tratados com uma dose anual de ácido zoledrônico ou risedronato por via oral, diariamente (12 no grupo de tratamento do ácido zoledrônico e 11 no grupo de tratamento do risedronato). Todas as biópsias estavam apropriadas para a avaliação histomorfométrica qualitativa. As avaliações qualitativas e quantitativas demonstraram osso de arquitetura e qualidade normal, sem defeitos de mineralização.

### Resultados de estudos clínicos na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa

A eficácia e a segurança de ácido zoledrônico na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa foram avaliadas em um estudo de dois anos, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado em 581 mulheres na pós-menopausa com idade  $\geq 45$  anos, estratificadas pelo tempo (anos) desde a menopausa. Estrato I: mulheres na menopausa há  $< 5$  anos ( $n = 224$ ); estrato II, mulheres na menopausa há pelo menos 5 anos ( $n = 357$ ). As pacientes dos estratos I e II foram randomizadas em um dos três grupos de tratamento: administração de ácido zoledrônico anualmente, na randomização e no mês 12 ( $n = 77$ ) no estrato I e ( $n = 121$ ) no estrato II. Administração de ácido zoledrônico na randomização e placebo no mês 12 ( $n = 70$ ) no estrato I e ( $n = 111$ ) no estrato II. Administração de placebo na randomização e no mês 12 ( $n = 202$ ). O ácido zoledrônico foi administrado como uma única dose de 5 mg em 100 mL de solução, durante pelo menos 15 minutos. Todas as mulheres receberam suplementação de 500 a 1.200 mg de cálcio elementar acrescida de 400 a 800 UI de vitamina D por dia. A variável de eficácia primária foi a porcentagem de alteração da DMO em 24 meses em relação à fase inicial.

### Efeito na Densidade Mineral Óssea (DMO) no tratamento da prevenção de osteoporose na pós-menopausa

O ácido zoledrônico aumentou significativamente a DMO da coluna lombar em relação ao placebo no mês 24. O tratamento com ácido zoledrônico administrado anualmente resultou em aumento de 6,9% na DMO das pacientes do estrato I e 6,2% das pacientes do estrato II (ambos  $p < 0,0001$ ). O ácido zoledrônico administrado apenas uma única vez na randomização aumentou em 6,3% a DMO nas pacientes do estrato I e em 5,4% nas pacientes do estrato II (ambos  $p < 0,0001$ ) ao fim de 24 meses. O ácido zoledrônico administrado anualmente, em dose única, aumentou significativamente a DMO em quadril total em relação ao placebo no mês 24 em ambos os estratos (todos  $p < 0,0001$ ). O tratamento com ácido zoledrônico administrado anualmente resultou em aumento de 4,8% na DMO nas pacientes do estrato I e 4,1% nas pacientes do estrato II em relação ao placebo. O ácido zoledrônico administrado apenas uma única vez resultou em aumento de 4,7% da DMO nas pacientes do estrato I e 3,2% nas pacientes do estrato II em relação ao placebo.

### Marcadores da Remodelação Óssea (turnover ósseo) no tratamento da prevenção de osteoporose na pós-menopausa

O efeito do tratamento com ácido zoledrônico nos marcadores da reabsorção óssea (b-CTx) e formação óssea (fosfatase alcalina específica óssea e P1NP) foi avaliado em intervalos periódicos nas 571 pacientes estratificadas de acordo com o tempo da menopausa. O tratamento com ácido zoledrônico resultou em uma redução significativamente maior dos marcadores de remodelação óssea em comparação ao placebo e, no grupo que utilizou doses anuais de ácido zoledrônico por 2 anos, houve uma redução significativamente maior em relação ao grupo com dose única de ácido zoledrônico.

As duas doses anuais e a dose única de ácido zoledrônico foram associadas com reduções dos marcadores da remodelação óssea a níveis compatíveis com a pré-menopausa com reduções de aproximadamente 55% e 44% no b-CTx em mulheres com até 5 anos de menopausa, respectivamente, e aproximadamente 59% e 46% de redução no b-CTx em mulheres na pós-menopausa com 5 anos ou mais de menopausa, respectivamente, durante 24 meses. As doses anuais (total de 2 doses em 24 meses) e a dose única de ácido zoledrônico (1 dose em 24 meses) foram ambas associadas com cerca de 55% e 40% de redução do P1NP, em mulheres com até 5 anos de menopausa e com 5 anos ou mais da menopausa, durante 24 meses.

### Doença de Paget do osso

A doença de Paget do osso é um distúrbio crônico, focal esquelético caracterizado pelo remodelamento ósseo aumentado e desordenado. A reabsorção óssea osteoclástica excessiva é seguida pela neoformação óssea osteoblástica irregular, levando a uma substituição da arquitetura óssea normal, por uma estrutura óssea desorganizada, aumentada e enfraquecida. As manifestações clínicas da doença de Paget variam de doença assintomática a uma morbidade grave em função da dor óssea, deformidade óssea, fraturas patológicas, complicações neurológicas e outras complicações. A fosfatase alcalina sérica, marcador bioquímico de atividade da doença mais frequentemente utilizado, fornece uma medida objetiva da gravidade da doença e da resposta à terapia.

Em dois estudos clínicos bem controlados, comparativos, randomizados de 6 meses, em pacientes com doença de Paget, ácido zoledrônico demonstrou uma resposta superior e mais rápida comparada ao risedronato. Além disso, os marcadores biológicos da formação óssea e da reabsorção óssea demonstraram normalização da remodelação (turnover) óssea em mais pacientes tratados com ácido zoledrônico comparado aos pacientes tratados com risedronato (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacodinâmicas).

### Resultados de estudos clínicos no tratamento da doença de Paget do osso

O ácido zoledrônico foi estudado em homens e mulheres acima de 30 anos com doença de Paget do osso, em grau primário leve a moderado (nível de fosfatase alcalina sérica médio 2,6 a 3,0 vezes acima do limite superior da faixa normal de referência, específica à idade no período de inclusão no estudo) e confirmada por evidência radiográfica.

A eficácia de uma aplicação de 5 mg de ácido zoledrônico versus doses diárias de 30 mg de risedronato durante 2 meses foi demonstrada em dois estudos comparativos de 6 meses. A resposta terapêutica foi definida como a normalização da fosfatase alcalina sérica (FA) ou pela redução de pelo menos 75% do valor inicial no excesso de FA total ao final de 6 meses. O excesso de FA foi definido como a diferença entre o nível medido e o ponto médio da faixa normal.

Em ambos estudos, o ácido zoledrônico demonstrou uma resposta terapêutica superior e mais rápida em comparação ao risedronato, conforme evidenciado pelos marcadores bioquímicos da formação – (FA) propeptídeo sérico N-terminal do colágeno tipo I (P1NP) e da reabsorção – (CTx 1 sérico (C-telopeptídeos de ligação cruzada do colágeno tipo I) e CTx-urina alfa).

Após 2 meses, nos dados combinados de ambos estudos, ácido zoledrônico mostrou superioridade de resposta terapêutica de 90% (158/176) e normalização da FA sérica em 63% (111/176) comparada a 47% (81/171) e 26% (45/171) respectivamente para o risedronato (todas  $p < 0,001$ ). Após 6 meses, ácido zoledrônico mostrou uma resposta e níveis de normalização de 96% (169/176) e 89% (156/176) comparado a 74% (127/171) e 58% (99/171) para o risedronato (todos  $p < 0,001$ ).

Nos resultados combinados, uma redução similar na intensidade da dor e no número de interferências da dor em relação ao período pré-tratamento foram observadas ao longo de 6 meses para o ácido zoledrônico e para o risedronato.

A resposta terapêutica por subgrupo está apresentada na Tabela 7.

**Tabela 7 - Proporção de pacientes que alcançaram resposta terapêutica aos 6 meses por subgrupo**

Subgrupo	ácido zoledrônico n/N (Proporção)	risedronato n/N (Proporção)	valor de p para diferença de tratamento
<b>FA no início de tratamento</b>			
< 3 x LSN	87/90 (0,97)	74/99 (0,75)	< 0,0001
≥ 3 x LSN	82/86 (0,95)	53/72 (0,74)	< 0,0001
<b>Última terapia de Paget</b>			
Bisfosfonatos orais*	53/55 (0,96)	33/60 (0,55)	< 0,0001
Bisfosfonatos IV	22/25 (0,88)	21/26 (0,81)	0,4590
clodronato	6/6 (1,00)	2/2 (1,00)	NA
Outros	8/8 (1,00)	6/7 (0,86)	0,2733
Sem terapia prévia	80/82 (0,98)	65/76 (0,86)	0,0075

FA = fosfatase alcalina sérica.

LSN = limite superior da normalidade. Uma resposta terapêutica é definida como a normalização da FA ou uma redução de  $\geq 75\%$  do excesso de FA no início do tratamento.

N = número de pacientes com medidas de FA no início do tratamento e pelo menos uma medida de FA após o início do tratamento.

n = número de pacientes com resposta terapêutica na visita.

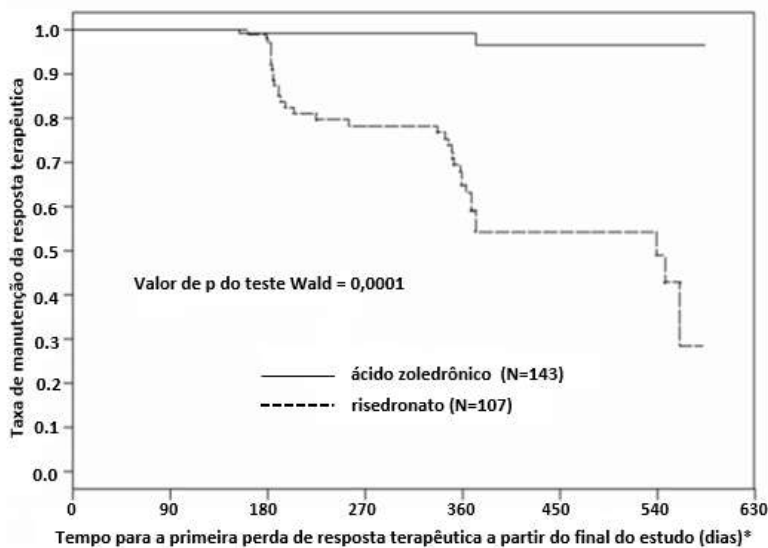
\* Incluindo tratamento prévio com risedronato.

Pacientes que foram classificados como responsivos ao final do sexto mês de estudo foram elegíveis a entrar em um período de acompanhamento estendido. Dos 153 pacientes tratados com ácido zoledrônico e 115 pacientes tratados com risedronato que entraram no estudo de observação estendido, após uma duração média de acompanhamento de 3-8 anos da tomada da dose, a proporção de pacientes que terminou o Período de Observação Estendido devido a necessidade de retratamento (julgamento clínico) foi maior para o risedronato (48 pacientes, ou 41,7%) comparado com o ácido zoledrônico (11 pacientes, ou 7,2%). O tempo médio de término do Período de Observação Estendido devido a necessidade do retratamento da doença de Paget do osso da dose inicial, foi mais longo para o ácido zoledrônico (7.7 anos) do que para o risedronato (5.1 anos). 135 pacientes tratados com ácido zoledrônico mantiveram sua resposta terapêutica comparada a 44 pacientes tratados com risedronato.

A taxa cumulativa de manutenção da resposta terapêutica no período de acompanhamento estendido está representada na Figura 2.

Seis pacientes que obtiveram resposta terapêutica 6 meses após o tratamento com ácido zoledrônico e mais tarde experimentaram recaída de doença durante o período prolongado de seguimento foram recuados com ácido zoledrônico após um tempo médio de 6,5 anos desde o tratamento inicial até o retratamento. Cinco dos seis pacientes tiveram SAP dentro do intervalo normal no Mês 6 (LOCF) (83,3%, IC 95%: 35,9%, 99,6%).

**Figura 2 - Taxa cumulativa de manutenção da resposta terapêutica ao longo do tempo**



\* Tempo para primeira perda de resposta terapêutica: a ocorrência de um nível de FAS que não cumpre mais com os critérios de uma resposta terapêutica (redução menor que 75% no excesso de FAS e/ou FAS acima do limite superior do intervalo normal).

A histologia óssea foi avaliada em 7 pacientes com doença de Paget 6 meses após o tratamento com 5 mg de ácido zoledrônico. Os resultados das biópsias ósseas mostraram osso de qualidade normal sem evidência de remodelação óssea prejudicada e sem evidência de defeitos de mineralização. Esses resultados foram consistentes com a evidência de normalização dos marcadores bioquímicos de remodelamento ósseo.

### Estudos de segurança óssea

Investigou-se a resposta de dose e a duração da ação de uma única injeção intravenosa de ácido zoledrônico (0,8 – 500 microgramas/kg) em ratas adultas ooforectomizadas acompanhadas por 8 meses após a administração, o que corresponde a aproximadamente 8 ciclos de remodelação e a 2,7 anos em humanos. Uma dose única de ácido zoledrônico protegeu contra perda óssea induzida pela ooforectomia; tanto a magnitude quanto a duração do efeito foram dependentes da dose. As duas doses mais altas de 100 e 500 microgramas/kg aumentaram significativamente a densidade mineral óssea total, volume ósseo trabecular, número e densidade das conectividades trabeculares com níveis acima daqueles que sofreram operações

simuladas. Doses menores produziram um efeito menos prolongado e mais fraco. Testes mecânicos realizados ao término do estudo demonstraram um aumento na resistência óssea dependente da dose e com valores acima daqueles dos controles que sofreram operações simuladas, na dose mais alta. As análises histomorfométricas e medidas dos níveis de osteocalcina plasmática confirmaram que a formação óssea estava presente 32 semanas pós-injeção mesmo na dose mais alta de 500 microgramas/kg. Essa dose em ratos é aproximadamente 3,4 vezes maior do que a dose de 5 mg administrada em pacientes de 50 kg. Resultados similares demonstrando uma melhora dependente da dose na massa e resistência óssea foram obtidos quando injeções subcutâneas semanais de ácido zoledrônico foram administradas em ratas ooforectomizadas (0,3 a 7,5 microgramas/kg durante 52 semanas) e macacas ooforectomizadas (0,5 a 12,5 microgramas/kg durante 69 semanas). Resumindo, os resultados forneceram evidência pré-clínica para a eficácia e segurança óssea do ácido zoledrônico em doses clinicamente relevantes.

Além disso, dois estudos foram realizados em ratas ooforectomizadas (OVT) (tratamento de 12 meses com 0,3, 1,5 e 7,5 microgramas/kg) e macacas rhesus (tratamento de 16 meses com 0,5, 2,5 e 12,5 microgramas/kg) usando injeções subcutâneas uma vez por semana. O tratamento com ácido zoledrônico preveniu todas as alterações induzidas pela ooforectomia na densidade mineral óssea, mecânica óssea e marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo no soro e na urina de maneira dose-dependente. Muitas vezes a eficácia plena foi atingida com a dose intermediária, enquanto a dose menor teve pouco ou nenhum efeito. O tratamento medicamentoso foi bem tolerado e não houve reações adversas clinicamente significativas em ambas as espécies. As análises histomorfométricas dinâmicas e estáticas dos ossos em ambos os experimentos indicaram que o ácido zoledrônico preveniu as alterações induzidas pela ooforectomia tanto no osso trabecular como nos canais de Havers de maneira dose-dependente. Além disso, não houve indicação de qualquer anomalia no tecido ósseo ou no tecido da medula, nenhuma evidência de defeito de mineralização, nenhum acúmulo de osteoide e nenhuma formação óssea. Exceto por sua alta potência antirreabsortiva, o efeito do ácido zoledrônico no osso foi qualitativamente similar aos publicados para outros bisfosfonatos. Esses resultados demonstram segurança óssea em espécies de roedores de laboratório e espécies primatas não humanas com um regime de dose mais frequente e uma dose anual total 5 a 8 vezes maior (com base na dose de 5 mg em humanos) do que nas doses planejadas para uma vez ao ano em humanos.

## Referências

1. Clinical Overview in treatment of post-menopausal women with osteoporosis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 31 Aug 06.
2. Summary of Clinical Efficacy in treatment of post-menopausal women with osteoporosis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 Aug 06.
3. Summary of Clinical Safety in treatment of post-menopausal women with osteoporosis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 31 Aug 06.
4. Expert Statement to support the recommendation for a loading dose of vitamin D in patients with a recent low-trauma hip fracture. Novartis AG. Basel, Switzerland. 09 Sep 08.
5. ZOL446L2310 Multinational, multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled, parallel group study assessing the efficacy of intravenous zoledronic acid in preventing subsequent osteoporotic fractures after a hip. Full Clinical Study Report. Novartis East Hanover. N.J. US. Jul 07.
6. ZOL446L, 2.5 Clinical Overview in the prevention of clinical fractures after hip fracture. Novartis AG. Basel, Switzerland. 18 Jul 07.2. Nonclinical Overview. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 05 Apr 04.
7. Expert Statement to support mortality benefit information observed in study CZOL446L2310 in clinical section of BPI. Novartis AG. Basel, Switzerland. 09 Sep 08.
8. Clinical Expert statement. Update of the CDS: Adverse reactions to support Male Osteoporosis based on study CZOL446M2308. Novartis AG. Basel, Switzerland. 16 Jan 08.
9. ZOL446M, 2.5 Clinical Overview in male osteoporosis. Used for US submission of male osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 17 Jan 08.
10. Summary of Clinical Efficacy in the treatment of male osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. Used for US submission of male osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 18 Jan 08.
11. Clinical Expert statement. Update of the CDS: Adverse reactions to support Treatment and Prevention of Glucocorticoid Induced Osteoporosis based on study CZOL446O2306. Novartis AG. Basel, Switzerland. 16 Jan 08.
12. ZOL446O, 2.5 Clinical Overview in the treatment and prevention of glucocorticoid induced osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 15 Jan 08.
13. Summary of Clinical Efficacy in the treatment and prevention of glucocorticoid induced osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 16 Jan 08.
14. Summary of Clinical Safety in the treatment of male osteoporosis and the treatment and prevention of glucocorticoid osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. Used for US submission of male osteoporosis. 17 Jan 08.
15. Clinical Study Report: A 2-year randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of intravenous zoledronic acid 5 mg administered either annually at randomization and 12 months, or administered at randomization only in the prevention of bone loss in postmenopausal women with osteopenia. Study no. ZOL446N2312. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 10 Jul 08.

16. 2.5 Clinical Overview in prevention of postmenopausal osteoporosis. ZOL446N. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 Aug 08.
17. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in prevention of postmenopausal osteoporosis. ZOL446N. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 Aug 08.
18. Clinical Overview in Paget's disease of the bone (osteitis deformans). Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, New Jersey, USA. 06 Apr 04.
19. Abbreviated Summary of Clinical Efficacy in Paget's disease of the bone (osteitis deformans). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 06 Apr 04.
20. Summary of Clinical Safety in treatment of Paget's disease of the bone. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 06 Apr 04.
21. Toxicology Written Summary. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 31 Mar 04.
22. Nonclinical Overview. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 05 Apr 04.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Grupo Farmacoterapêutico:** Bisfosfonato. **Código ATC:** M05BA08.

#### Mecanismo de ação

O ácido zoledrônico pertence à classe de bisfosfonatos contendo nitrogênio e atua especificamente nos ossos. É um inibidor da reabsorção óssea mediada por osteoclastos.

A ação seletiva dos bisfosfonatos no osso tem como base sua alta afinidade pelo osso mineralizado. O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é rapidamente distribuído no osso e, assim como outros bisfosfonatos, se acumula preferencialmente nos locais de alta remodelação (turnover) óssea. O principal alvo molecular do ácido zoledrônico no osteoclasto é a enzima farnesil pirofosfato sintase, porém isso não exclui outros mecanismos. A duração relativamente longa da ação do ácido zoledrônico é atribuída a sua alta afinidade de ligação ao sítio ativo da farnesil pirofosfato sintase (FPS) e sua forte afinidade de ligação ao mineral ósseo.

#### Propriedades farmacodinâmicas

##### Osteoporose

O tratamento com ácido zoledrônico reduz rapidamente a taxa de remodelação (turnover) óssea elevada da pós-menopausa com redução máxima dos marcadores de reabsorção observada no sétimo dia, e dos marcadores de formação óssea na décima segunda semana.

Após este período os marcadores ósseos se estabilizaram dentro da faixa da pré-menopausa. Não houve redução progressiva dos marcadores de remodelação (turnover) óssea com doses anuais repetidas.

Em estudos de longo prazo em animais, o ácido zoledrônico inibiu a reabsorção óssea sem afetar de forma adversa a formação óssea, mineralização ou as propriedades mecânicas do osso. Os dados histomorfométricos de experimentos de longo prazo em ratos e macacos demonstraram a resposta típica do osso a um agente antirreabsortivo com uma redução dose-dependente na atividade osteoclástica e da frequência de ativação de novos locais de remodelação nos ossos trabeculares e nos canais de Havers. A remodelação óssea contínua foi observada nas amostras de ossos de todos os animais tratados com doses clinicamente relevantes de ácido zoledrônico. Não houve evidência de defeito na mineralização, nenhum acúmulo aberrante de osteoide e nenhuma formação óssea desorganizada nos animais tratados.

##### Propriedades farmacocinéticas

Aplicações únicas ou múltiplas em 5 e 15 minutos de 2, 4, 8 e 16 mg de ácido zoledrônico em 64 pacientes com câncer com metástase nos ossos produziram os seguintes dados farmacocinéticos, os quais se acredita serem independentes da dose. Os dados farmacocinéticos em pacientes com osteoporose e doença de Paget do osso não estão disponíveis.

Após o início da aplicação de ácido zoledrônico, as concentrações plasmáticas da substância ativa aumentaram rapidamente, atingindo seu pico ao final do período de aplicação, seguido de um rápido declínio a < 10% do pico após 4 horas e < 1% do pico após 24 horas, com um período subsequente prolongado de concentrações muito baixas não excedendo 0,1% dos níveis de pico.

O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é eliminado por meio de um processo trifásico: desaparecimento rápido bifásico da circulação sistêmica com meias-vidas de  $t_{1/2\alpha}$  de 0,24 e  $t_{1/2\beta}$  de 1,87 horas, seguido por uma longa fase de eliminação com uma meia-vida de eliminação terminal de  $t_{1/2\gamma}$  de 146 horas. Não houve acúmulo de substância ativa no plasma após doses múltiplas administradas a cada 28 dias. As fases de disposição iniciais (com os valores de  $t_{1/2}$  alfa e beta citados acima) representam presumivelmente uma rápida absorção no osso e excreção pelos rins.

O ácido zoledrônico não é metabolizado e é excretado de forma inalterada através dos rins. Durante as primeiras 24 horas,  $39 \pm 16\%$  da dose administrada é recuperada na urina, enquanto o restante encontra-se principalmente ligado ao tecido ósseo. A partir do tecido ósseo é liberado de volta de forma muito lenta para a circulação sistêmica e é então eliminado através dos rins. A depuração (clearance) total do corpo é de  $5,04 \pm 2,5$  L/h, independente da dose, e de forma não afetada pelo sexo, idade, raça ou peso corpóreo. A variação inter e intrapaciente para a depuração (clearance) no plasma do ácido zoledrônico demonstrou ser de 36 e 34%, respectivamente. O aumento no tempo de aplicação de 5 para 15 minutos causou

uma diminuição de 30% na concentração de ácido zoledrônico no final da aplicação, porém não teve efeito na área sob a concentração plasmática versus a curva de tempo.

#### **Interações fármaco-fármaco**

Nenhum estudo específico de interação medicamentosa foi conduzido com o ácido zoledrônico. Uma vez que o ácido zoledrônico não é metabolizado em humanos e descobriu-se que a substância possui pouca ou nenhuma capacidade agonista direta e/ou inibidora irreversível do metabolismo dependente das enzimas P450, é improvável que o ácido zoledrônico reduza a depuração (clearance) metabólica de substâncias que são metabolizadas através do sistema de enzimas do citocromo P450. O ácido zoledrônico não é altamente ligado às proteínas plasmáticas (ligação de aproximadamente 23 a 40%) e a ligação é independente da concentração. Portanto, as interações resultantes do deslocamento de fármacos com alta afinidade às proteínas são improváveis.

#### **Populações especiais (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR)**

##### **- Insuficiência renal**

O clearance (depuração) renal do ácido zoledrônico foi correlacionado ao clearance (depuração) de creatinina. O clearance (depuração) renal representando  $75 \pm 33\%$  da depuração (clearance) de creatinina demonstrou uma média de  $84 \pm 29$  mL/min (faixa de 22 a 143 mL/min) nos 64 pacientes estudados. Pequenos aumentos observados na  $AUC_{(0-24h)}$  de aproximadamente 30 a 40% em portadores de insuficiência renal leve a moderada, comparada a um paciente com função renal normal, e a falta de acúmulo do fármaco com doses múltiplas independente da função renal sugeriram que os ajustes de doses do ácido zoledrônico na insuficiência renal leve (Clcr = 50 a 80 mL/min) e moderada (Clcr = 30 a 50 mL/min) não são necessários. O uso de ácido zoledrônico em pacientes com clearance (depuração) de creatinina  $< 35$  mL/min é contraindicado devido ao risco aumentado de falência renal nesta população (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES). Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com clearance (depuração) de creatinina  $\geq 35$  mL/min.

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

##### **- Estudos de toxicidade**

Nos estudos de administração parenteral em bolus, o ácido zoledrônico foi bem tolerado quando administrado subcutaneamente em ratos e intravenosamente em cães em doses diárias de até 0,02 mg/kg durante 4 semanas. A administração de 0,001 mg/kg/dia subcutaneamente em ratos e de 0,005 mg/kg intravenosamente uma vez a cada 2 a 3 dias em cães durante até 52 semanas, também foram bem toleradas.

O rim foi identificado como um órgão-alvo para a toxicidade em estudos parenterais com ácido zoledrônico. Em estudos de aplicação intravenosa, foi observada a tolerância renal em ratos em doses de até 0,6 mg/kg e em cães de até 0,5 mg/kg, mas os intervalos de dosagem foram diferentes.

O achado mais frequente nos estudos de dose repetida compreendeu aumento da camada esponjosa na metáfise de ossos longos em animais em crescimento em quase todas as doses, um achado que reflete a atividade de antirreabsorção farmacológica do composto.

##### **- Toxicidade reprodutiva**

Estudos de teratogenicidade foram realizados em duas espécies, ambas com administração subcutânea do ácido zoledrônico. Foi observada teratogenicidade em ratos com doses  $\geq 0,2$  mg/kg/dia (2,4 vezes, a exposição humana antecipada, baseada na comparação AUC) manifestada por malformações externas, viscerais e esqueléticas. Foi observada distocia em ratos com dose mais baixa (0,01 mg/kg/dia). Nenhum efeito teratogênico ou embriofetal foi observado em coelhos, embora a toxicidade materna tenha sido observada em 0,1 mg/kg/dia. Reações adversas maternas foram associadas com, e pode ter sido causado por hipocalcemia induzida por medicamento.

##### **- Mutagenicidade**

O ácido zoledrônico não foi mutagênico nos testes de mutagenicidade realizados *in vitro* e *in vivo*.

#### **Carcinogenicidade**

Em estudos de carcinogenicidade oral em roedores, o ácido zoledrônico não revelou qualquer potencial carcinogênico.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Este medicamento é contraindicado para uso por:

- Pacientes com hipocalcemia (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
- Pacientes com insuficiência renal grave com clearance de creatinina  $< 35$  mL/min (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
- Grávidas e lactantes (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez e lactação);
- Pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes do produto ou a qualquer bisfosfonato.

**Este medicamento pertence à categoria D de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Gerais**

A dose de 5 mg de ácido zoledrônico deve ser administrada em pelo menos 15 minutos.

Paciente que está sendo tratado com ácido zoledrônico 0,04 mg/mL (4 mg/100 mL), usado para indicações oncológicas, não deve ser tratado com ácido zoledrônico 0,05 mg/mL (5 mg/100 mL) concomitantemente.

Os pacientes devem estar adequadamente hidratados antes da administração de ácido zoledrônico. Isso é especialmente importante para os pacientes idosos e que estejam recebendo terapia diurética.

Hipocalcemia pré-existente deve ser tratada por administração adequada de cálcio e vitamina D antes do início da terapia com ácido zoledrônico (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES). Outros distúrbios de metabolismo mineral também devem ser eficazmente tratados (por exemplo, reserva paratireoide diminuída, cirurgia de tireoide, cirurgia de paratireoide, má absorção intestinal de cálcio). Os médicos devem considerar o monitoramento clínico para esses pacientes.

### **Insuficiência renal**

O uso de ácido zoledrônico em pacientes com insuficiência renal grave (clearance - depuração - de creatinina < 35 mL/min) é contraindicado devido a um aumento do risco de falência renal nesta população.

Insuficiência renal foi observada após a administração de ácido zoledrônico (vide item 9 REAÇÕES ADVERSAS), especialmente em pacientes com insuficiência renal pré-existente ou outros fatores de risco incluindo idade avançada, o uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, terapia diurética concomitante (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS), ou desidratação que ocorre após a administração de ácido zoledrônico. Insuficiência renal foi observada em pacientes após uma única administração. A insuficiência renal com necessidade de diálise ou resultando em morte ocorreu raramente em pacientes com insuficiência renal subjacente ou com qualquer dos fatores de risco descritos abaixo.

As seguintes precauções devem ser consideradas para minimizar o risco de reações adversas renais:

- O clearance (depuração) de creatinina deve ser calculado (por exemplo, utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault) antes de cada dose de ácido zoledrônico. Um aumento transitório de creatinina sérica pode ser maior em pacientes com função renal comprometida subjacente. O monitoramento temporário da creatinina sérica deve ser considerado em pacientes de risco;
- O ácido zoledrônico deve ser utilizado com cautela quando usado concomitantemente com outros medicamentos que podem impactar a função renal (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS);
- Pacientes, especialmente pacientes idosos e aqueles que recebem terapia diurética, devem ser hidratados apropriadamente antes da administração de ácido zoledrônico;
- Uma única dose de ácido zoledrônico não deve exceder 5 mg e a duração da aplicação não deve ser menor do que 15 minutos (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

### **Suplemento de cálcio e vitamina D**

#### **· Tratamento e prevenção de Osteoporose:**

A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em homens e mulheres com osteoporose ou em pacientes com osteopenia tratados para prevenção de osteoporose na pós-menopausa se a ingestão na dieta for inadequada.

#### **· Prevenção de Fraturas Clínicas após Fratura de Quadril:**

É recomendada a ingestão de suplemento de cálcio e vitamina D para pacientes tratados na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril.

#### **· Tratamento de doença de Paget do osso:**

O remodelamento ósseo elevado é uma característica da doença de Paget do osso. Devido ao rápido início do efeito do ácido zoledrônico no remodelamento ósseo, hipocalcemia transitória, algumas vezes sintomática, pode se desenvolver com pico máximo geralmente dez dias após a aplicação de ácido zoledrônico (vide item 9 REAÇÕES ADVERSAS). A ingestão adequada de vitamina D é recomendada em associação com a administração de ácido zoledrônico. Adicionalmente, é altamente recomendado que os pacientes com doença de Paget recebam suplementação adequada de cálcio correspondente a pelo menos 500 mg de cálcio elementar, duas vezes ao dia, durante pelo menos 10 dias após administração de ácido zoledrônico. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas de hipocalcemia. Os médicos devem considerar o monitoramento clínico para pacientes de risco.

### **Dor musculoesquelética**

Não frequentemente houve relato de dor muscular e/ou dor nas articulações e nos ossos grave e ocasionalmente incapacitante em pacientes tomando bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico.

### **Osteonecrose de Mandíbula**

A osteonecrose de mandíbula foi relatada predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo o ácido zoledrônico. Muitos desses pacientes também estavam recebendo quimioterápicos e corticosteroides. A maioria dos casos relatados foi associada com procedimentos dentários como extração dentária. Muitos apresentavam sinais de infecção local, incluindo osteomielite. Um exame dentário associado com uma odontologia preventiva apropriada deve ser considerado antes do tratamento com bisfosfonatos em pacientes com fatores de risco concomitantes (por exemplo, câncer, quimioterapia, medicamentos antiangiogênicos, corticosteroides, higiene bucal precária). Durante o tratamento com ácido zoledrônico é prudente manter uma boa higiene oral, submetidos à avaliações dentárias de rotina, e comunicar imediatamente quaisquer sintomas orais. Durante o tratamento, estes pacientes, se possível, devem evitar procedimentos dentários invasivos. Para pacientes que desenvolveram osteonecrose de mandíbula durante a terapia com bisfosfonatos, a cirurgia dentária pode exacerbar esta condição. Para pacientes que necessitam de procedimentos dentários, não existem dados disponíveis que demonstrem se a descontinuação do tratamento com bisfosfonato reduz o risco de osteonecrose de mandíbula. A avaliação clínica do médico que está tratando o paciente deve seguir o plano de conduta de cada paciente baseado na avaliação do risco/benefício individual.

### **Osteonecrose de outros ossos**

Casos de osteonecrose de outros ossos (incluindo fêmur, quadril, joelho e úmero) também foram relatados; no entanto, causalidade não foi determinada na população tratada com ácido zoledrônico.

### **Fraturas atípicas do fêmur**

Fraturas femurais atípicas subtrocantéricas e diafisárias tem sido relatadas em associação com a terapia com bisfosfonatos, principalmente em pacientes recebendo tratamento a longo prazo para a osteoporose. Estas fraturas transversais ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer região femoral, logo abaixo do trocanter menor, ou um pouco acima do alargamento supracondiliano. Estas fraturas ocorrem após trauma mínimo, ou mesmo sem trauma. Alguns pacientes apresentaram dor na coxa ou na virilha semanas ou meses antes de apresentar uma fratura femoral completa. As fraturas do fêmur são frequentemente bilaterais, portanto, o fêmur contralateral deve ser examinado em pacientes que estão recebendo tratamento com bisfosfonatos, que sofreram uma fratura do eixo femoral. Má cicatrização dessas fraturas também foi relatada. A descontinuação do tratamento com bisfosfonatos deve ser avaliada levando em consideração o risco benefício em pacientes com suspeita de ter uma fratura de fêmur atípica. Não foi estabelecida relação de causalidade, como essas fraturas também ocorrem em pacientes com osteoporose que não foram tratados com bisfosfonatos.

Durante tratamento com bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico, os pacientes devem ser aconselhados a relatar qualquer dor na coxa, no quadril ou na virilha e qualquer paciente com tais sintomas deve ser avaliado para uma possível fratura do fêmur.

### **Gravidez e lactação**

#### **- Mulheres em idade fértil**

Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o uso de ácido zoledrônico. Há um risco teórico de dano fetal (por exemplo, anormalidades esqueléticas e outras) se a mulher engravidar durante o tratamento com bisfosfonatos. O impacto de variáveis como o tempo entre a cessação do tratamento com bisfosfonatos e a concepção, o tipo de bisfosfonato utilizado, e a via de administração sobre esse risco, não foram estabelecidos (vide item 5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez, item 4.CONTRAINDICAÇÕES e item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínicos).

#### **- Gravidez**

O ácido zoledrônico é contraindicado durante a gravidez (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES). Não existem dados sobre o uso de ácido zoledrônico em mulheres grávidas. Estudos em ratos demonstraram efeitos toxicológicos reprodutivos (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínicos). O risco potencial em humanos é desconhecido.

#### **Categoria D de risco na gravidez:**

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

#### **- Lactação**

O ácido zoledrônico é contraindicado em mulheres que estão amamentando (vide 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 é 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.**

#### **- Infertilidade**

A fertilidade foi diminuída em ratos com doses por via subcutânea de 0,1 mg/kg/dia de ácido zoledrônico. Não existem dados disponíveis em humanos.

**Efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas**

Não existem dados que sugiram que o ácido zoledrônico afete a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram conduzidos estudos específicos de interação medicamentosa com o ácido zoledrônico. O ácido zoledrônico não é metabolizado sistemicamente e não interfere com as enzimas do citocromo P450 humano in vitro (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas). O ácido zoledrônico não possui alta afinidade às proteínas plasmáticas (ligação de aproximadamente 23 a 40%) e, portanto, é improvável que ocorram interações resultantes de deslocamento de fármacos de alta afinidade às proteínas. O ácido zoledrônico é eliminado por excreção renal.

**Fármacos que podem Impactar a Função Renal**

Recomenda-se cautela na administração conjunta de ácido zoledrônico com medicamentos que podem ter impacto significativo sobre a função renal (por exemplo, aminoglicosídeos ou diuréticos que podem causar desidratação).

**Fármacos Excretados Principalmente pelos Rins**

Em pacientes com insuficiência renal, o uso concomitante de medicamentos que são excretados preferencialmente pelos rins, podem aumentar a exposição sistêmica a estes medicamentos.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

**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.**

**Precauções especiais para o armazenamento**

Depois de aberto, a solução é química e fisicamente estável por até 24 horas entre 2 a 8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Caso não seja usado imediatamente, o tempo e as condições em que este frasco permanecer armazenado são de responsabilidade do usuário e normalmente não deve exceder 24 horas em geladeira (de 2°C a 8°C).

**Após aberto válido por 24 horas se mantido em geladeira (de 2°C a 8°C).**

Antes de reutilizá-la, a solução deve estar à temperatura ambiente.

Características do produto: solução límpida, incolor, isenta de partículas estranhas.

As condições informadas para o armazenamento das soluções reconstituídas e diluídas garantem somente os aspectos físico-químicos das preparações.

Do ponto de vista microbiológico elas devem ser utilizadas imediatamente e só poderão ser armazenadas conforme condições descritas, se forem manipuladas com técnicas assépticas controladas e validadas.

A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Método de administração**

Densis (ácido zoledrônico) (5 mg em 100 mL solução pronta para aplicação) é administrada intravenosamente por meio de uma via (equipo) com respiro, a uma velocidade constante. O tempo de aplicação não deve ser menor que 15 minutos.

**Instruções de uso e manuseio**

Densis (ácido zoledrônico) não deve ser misturado ou administrado intravenosamente com qualquer outra medicação e deve ser administrado através de uma linha de perfusão independente, a uma taxa de infusão constante. Se refrigerado,

permita que a solução refrigerada atinja temperatura ambiente antes da administração. Técnicas assépticas devem ser seguidas durante o preparo da aplicação.

Apenas para uso único. Qualquer quantidade não utilizada deve ser descartada. Somente a solução límpida, livre de partículas e sem alteração de cor deve ser utilizada.

### **Incompatibilidades**

Densis (ácido zoledrônico), solução para aplicação intravenosa, não deve entrar em contato com qualquer solução contendo cálcio ou outro cátion bivalente.

Densis (ácido zoledrônico) é compatível com materiais típicos de linha de infusão, como policloreto de vinila (PVC), poliuretano (PUR) e polietileno (PE).

### **Posologia**

#### **- Geral**

A incidência dos sintomas pós-dose que ocorreram em até 3 dias após a administração de Densis (ácido zoledrônico), pode ser reduzida com a administração de paracetamol ou ibuprofeno logo após a administração de Densis (ácido zoledrônico).

Os pacientes devem estar adequadamente hidratados antes da administração de Densis (ácido zoledrônico). Isso é especialmente importante para idosos e pacientes recebendo terapia diurética (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

#### **- Tratamento da Osteoporose na Pós-Menopausa**

Para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) administrada uma vez ao ano.

A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em mulheres com osteoporose se a ingestão dietética for inapropriada (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

#### **- Prevenção de Fraturas Clínicas após Fratura de Quadril**

Para prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto, a dose recomendada é uma aplicação única intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) administrado uma vez por ano.

Nos pacientes com fratura recente de quadril por trauma de baixo impacto, recomenda-se que o médico assegure concentrações séricas apropriadas de vitamina D antes da primeira aplicação de Densis (ácido zoledrônico) caso uma dose de ataque de 50.000 a 125.000 UI de vitamina D por via oral ou intramuscular antes da primeira aplicação não esteja disponível.

Ingestão de suplemento de cálcio e vitamina D é recomendada a pacientes tratados na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

#### **- Tratamento de homens com osteoporose para aumentar a densidade mineral óssea**

Para o tratamento de osteoporose em homens, a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) administrada uma vez ao ano.

A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em homens com osteoporose se a ingestão dietética for inapropriada (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

#### **- Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides**

Para o tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides, a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) administrada uma vez ao ano.

A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em pacientes com osteoporose induzida por glicocorticoide se a ingestão dietética for inapropriada (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

#### **- Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa**

Para a prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico). Uma avaliação anual do risco de fratura da paciente e a resposta clínica ao tratamento deverão guiar a decisão de quando o retratamento deverá ocorrer.

Para a prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa é importante que as pacientes recebam adequadamente suplementos de cálcio e vitamina D se a ingestão pela dieta for inadequada (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

#### **- Tratamento da doença de Paget do osso**

Para o tratamento da doença de Paget, Densis (ácido zoledrônico) deve ser prescrito somente por médicos com experiência no tratamento da doença. A dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico).

Retratamento da doença de Paget do osso: Após o tratamento inicial com Densis (ácido zoledrônico) na doença de Paget do osso, foi observado um período de 7,7 anos de remissão em pacientes responsivos (vide item 3. CARACTERÍSTICAS

FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacodinâmicas). Como a doença de Paget do osso é uma doença ao longo da vida, o retratamento provavelmente será necessário. O retratamento da doença de Paget do osso consiste em uma dose adicional de infusão intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) após um intervalo de 12 meses ou mais a partir do tratamento inicial. A avaliação periódica dos níveis de fosfatase alcalina sérica do paciente, por exemplo, a cada 6 a 12 meses, e as respostas clínicas ao tratamento devem orientar a decisão de quando o retratamento deve ocorrer individualmente. Na ausência de piora dos sintomas clínicos (por exemplo, dor óssea ou sintomas de compressão) e/ou varredura óssea consistente à recaída da doença de Paget do osso, uma segunda infusão intravenosa de Densis (ácido zoledrônico) não deve ser administrada antes de 12 meses após o tratamento inicial (vide item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Em pacientes com doença de Paget do osso, a ingestão adequada de vitamina D é recomendada em associação com a administração de Densis (ácido zoledrônico). Adicionalmente, é altamente recomendável a suplementação adequada de cálcio, correspondente a pelo menos 500 mg de cálcio elementar, duas vezes ao dia, garantidos em pacientes com doença de Paget, pelo menos durante os 10 dias após a administração de Densis (ácido zoledrônico) (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

### **Populações especiais**

#### **- Pacientes com insuficiência renal**

O uso de Densis (ácido zoledrônico) em pacientes com clearance (depuração) de creatinina < 35 mL/min é contraindicado (vide itens 4 CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com clearance (depuração) de creatinina  $\geq$  35 mL/min.

#### **- Pacientes com insuficiência hepática**

Nenhum ajuste de dose é necessário (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas).

#### **- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)**

Nenhum ajuste de dose é necessário uma vez que a biodisponibilidade, distribuição e eliminação foram similares em pacientes idosos e mais jovens.

#### **- Pacientes pediátricos**

O uso de Densis (ácido zoledrônico) não é recomendado em crianças e adolescentes com idade abaixo de 18 anos, devido à falta de dados de segurança e eficácia neste grupo.

### **Duração do tratamento**

A duração ideal de utilização do Densis (ácido zoledrônico) não foi determinada para o uso em longo prazo. Todos os pacientes que estão em tratamento com Densis (ácido zoledrônico) devem ser reavaliados periodicamente para uma ótima resposta de terapia e, se necessário, continuar o tratamento por um período mais longo, com base em sua resposta ao tratamento, risco de fraturas e comorbidades.

Em pacientes com baixo risco de fratura deve ser considerada a descontinuação do tratamento com Densis (ácido zoledrônico) após 3 anos do início, enquanto que nos doentes de alto risco deve ser considerada continuação da terapia regular. Pacientes que interromperam a terapia devem ter o risco de fraturas reavaliado periodicamente a cada 2 a 3 anos e reiniciar o tratamento, se necessário.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Resumo do perfil de segurança**

As reações adversas apresentadas nesta seção foram obtidas de diferentes estudos no programa clínico (vide item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

O ácido zoledrônico foi estudado em:

- Osteoporose na pós-menopausa - em um estudo (HORIZON-PFT) de fratura pivotal, multinacional, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, incluindo 7.736 mulheres e um estudo de extensão incluindo 2.456 mulheres;
- Doença de Paget - em dois estudos duplo-cegos, randomizados de segurança e eficácia envolvendo 357 pacientes;
- Prevenção de fraturas clínicas em pacientes que sofreram uma fratura recente de quadril por trauma de baixo impacto foi demonstrada em um estudo de desfecho (HORIZON-RFT) multinacional, randomizado, duplo cego, placebo-controlado com 2.127 homens e mulheres;
- Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides - em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, estratificado, ativo-controlado com 833 homens e mulheres;
- Homens com osteoporose ou significativa osteoporose secundária decorrente de hipogonadismo em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, ativo-controlado com 302 homens;
- Prevenção da perda óssea em mulheres na pós-menopausa portadoras de osteopenia em um estudo de dois anos, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado com 581 mulheres na pós-menopausa.

## Tratamento da osteoporose pós-menopausa, osteoporose em homens, prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides e doença de Paget do osso.

Nos estudos que embasaram as indicações de tratamento de osteoporose em homens e mulheres na pós-menopausa, prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides e de tratamento da doença de Paget do osso, não houve diferenças significativas na incidência geral de reações adversas graves comparadas ao placebo ou comparador e a maioria das reações adversas foi leve a moderada. O ácido zoledrônico foi administrado uma vez ao ano em todos os estudos supracitados.

Consistente com a administração intravenosa de bisfosfonatos, ácido zoledrônico foi mais comumente associado com os seguintes sintomas pós-dose (frequência derivada de estudos no tratamento de osteoporose na pós-menopausa): febre (18,1%), mialgia (9,4%), sintomas similares aos da gripe (7,8%), artralgia (6,8%) e cefaleia (6,5%). A maioria deles ocorre em até os 3 primeiros dias após a administração de ácido zoledrônico. A maioria desses sintomas foi leve a moderado em sua natureza e regrediram em até 3 dias após o início da reação. A incidência desses sintomas diminuiu acentuadamente nas doses anuais subsequentes de ácido zoledrônico.

A incidência dos sintomas pós-dose que ocorreu em até 3 dias após a administração de ácido zoledrônico pode ser reduzida em aproximadamente 50% com a administração de paracetamol ou ibuprofeno logo após a administração de ácido zoledrônico, se necessário.

### Resumo tabulado das reações adversas dos estudos clínicos

As reações adversas dos estudos clínicos (Tabela 8) estão listadas de acordo com as classes de sistema de órgão no MedDRA. Estas são reações adversas suspeitas (avaliação do investigador) de estarem associadas ao ácido zoledrônico nos estudos combinados que embasam as indicações: tratamento da osteoporose em homens e mulheres na pós-menopausa, prevenção de fraturas clínicas após fraturas de quadril por trauma de baixo impacto, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides e doença de Paget do osso. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas a medicamentos são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Adicionalmente, a frequência correspondente usando a seguinte convenção (CIOMS III) é também fornecida para cada reação adversa; muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e muito rara ( $< 1/10.000$ ), incluindo relatos isolados.

**Tabela 8 - Reações adversas suspeitas (avaliação do investigador) de estarem associadas ao tratamento com ácido zoledrônico em estudos clínicos**

<b>Infecções e infestações</b>	
Incomum:	Gripe, nasofaringite
<b>Distúrbios do sistema linfático e sangue</b>	
Incomum:	Anemia
<b>Distúrbios nutricionais e metabólicos</b>	
Incomum:	Diminuição de apetite*
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
Incomum:	Insônia
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Comum:	Cefaleia, tontura
Incomum:	Letargia*, parestesia, sonolência, tremor, síncope
<b>Distúrbios oculares</b>	
Incomum:	Conjuntivite, dor no olho
Raro:	Uveíte*, episclerite, irite
<b>Distúrbios do labirinto e ouvido</b>	
Incomum:	Vertigem
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Incomum:	Hipertensão, rubor
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>	
Incomum:	Tosse, dispneia*
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Comum:	Náusea, vômito, diarreia
Incomum:	Dispepsia*, dor no abdômen superior, dor abdominal*, doença de refluxo gastroesofágico, constipação, boca seca, esofagite*
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>	
Incomum:	Erupção cutânea, hiperidrose*, prurido, eritema
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo</b>	

Comum:	Mialgia*, artralgia*, dor óssea, dor nas costas, dor nas extremidades
Incomum:	Dor no pescoço, rigidez musculoesquelética*, inchaço articular*, espasmos musculares, dor musculoesquelética no peito*, dor musculoesquelética, rigidez articular*, artrite, fraqueza muscular.
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	
Incomum:	Aumento da creatinina sérica, polaquiúria, proteinúria
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>	
Muito comum:	Pirexia
Comum:	Doenças similares à gripe, calafrios, fadiga*, astenia, dor*, mal-estar
Incomum:	Edema periférico, sede*, reação de fase aguda*, dor não cardíaca no peito

\* Reações adversas relatadas mais frequentemente em estudos individuais são: **Muito comum:** mialgia, artralgia, fadiga, dor. **Comum:** letargia, dispneia, dispepsia, esofagite, dor abdominal, hiperidrose, rigidez musculoesquelética (músculo), inchaço articular, dor musculoesquelética no peito, rigidez articular, diminuição de apetite, sede, reações de fase aguda. **Incomum:** uveíte.

**Tabela 9 - Reações adversas adicionais que foram relatadas nos estudos individuais, mas com uma menor frequência no grupo ácido zoledrônico, em comparação à do grupo placebo:**

<b>Distúrbios cardíacos:</b>	Fibrilação atrial*, palpitações
<b>Distúrbios oculares:</b>	Hiperemia ocular
<b>Distúrbios gastrintestinais:</b>	Gastrite, dor de dente
<b>Distúrbios gerais e condições no local de aplicação:</b>	Reação no local da infusão
<b>Laboratoriais:</b>	Proteína C-reativa aumentada
<b>Distúrbios nutricionais e metabólicos:</b>	Hipocalcemia
<b>Distúrbios do sistema nervoso:</b>	Disgeusia

(\*) vide abaixo item “Descrição de reações adversas selecionadas - Fibrilação atrial.

#### **Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa**

O perfil geral de segurança e tolerabilidade de ácido zoledrônico na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa foi comparável ao perfil de reações adversas relatado no estudo de tratamento da osteoporose na pós-menopausa com ácido zoledrônico. No entanto, houve maior incidência de sintomas pós-dose em pacientes osteopênicos tratados com ácido zoledrônico que ocorreram em até 3 dias após a aplicação: dor, febre, calafrios, mialgia, náuseas, cefaleia, fadiga, tontura e artralgia. A maioria destes sintomas foi leve a moderado e resolvidos em 3 dias após o início da reação. A incidência destes sintomas diminuiu na dose subsequente de ácido zoledrônico. Reações adversas suspeitas de estarem associadas (avaliação do investigador) com o tratamento com ácido zoledrônico na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, que ocorreram mais de uma vez e que, ou não estão incluídas na Tabela 8 ou foram relatadas com maior frequência nos estudos de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, estão resumidas na Tabela 10 utilizando a seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tabela 10 - Reações adversas suspeitas (avaliação do investigador) de estarem associadas ao tratamento com ácido zoledrônico na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa. As reações adversas listadas estão ou em adição ou relatadas com maior frequência que aquelas da Tabela 8**

<b>Distúrbios nutricionais e metabólicos</b>	
Comum:	Diminuição de apetite
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
Incomum:	Ansiedade
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Muito comum:	Cefaleia
Comum:	Tremor, letargia
Incomum:	Hipoestesia, disgeusia
<b>Distúrbios oculares</b>	
Comum:	Conjuntivite, dor ocular, irite
Incomum:	Turvação visual
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Muito comum:	Náusea
Comum:	Dor abdominal, dor no abdômen superior, constipação
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>	
Comum:	Sudorese noturna

<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	
Muito comum:	Mialgia
Comum:	Dor musculoesquelética, espasmos musculares, dor musculoesquelética no peito, dor na mandíbula, dor no pescoço
Incomum:	Dor no flanco
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>	
Muito comum:	Dor, calafrios
Comum:	Edema periférico, reações relacionadas à infusão, dor no peito não cardíaca

### Descrição das reações adversas selecionadas

#### - Insuficiência renal

O tratamento com bisfosfonatos intravenosos, incluindo o ácido zoledrônico, foi associado com insuficiência renal manifestada como uma deterioração da função renal (isto é, creatinina sérica aumentada) e em casos raros, falência renal aguda. A insuficiência renal foi observada após a administração do ácido zoledrônico, especialmente em pacientes com falência renal pré-existente ou fatores de risco adicionais (por exemplo, pacientes idosos, pacientes oncológicos sob quimioterapia, medicamentos nefrotóxicos concomitantes, terapia diurética concomitante, desidratação grave, com a maioria deles recebendo uma dose de 4 mg a cada 3 a 4 semanas), mas também foi observado em pacientes após uma única administração.

No estudo principal HORIZON-PFT, a alteração na depuração (clearance) de creatinina (avaliada anualmente antes da administração), e a incidência de insuficiência e dano renal foi comparável em ambos os grupos tratados com ácido zoledrônico ou placebo por 3 anos. Houve um aumento transitório na creatinina sérica observado em até 10 dias após a aplicação em 1,8% dos pacientes tratados com ácido zoledrônico versus 0,8% dos pacientes tratados com placebo.

No estudo de extensão HORIZON-PFT de 3 anos, 2,9% dos pacientes que continuaram a receber ácido zoledrônico (ou seja, 6 anos de exposição total de ácido zoledrônico) vs 0,65% dos pacientes que descontinuaram (ou seja, 3 anos de ácido zoledrônico no estudo principal, em seguida, 3 anos de placebo no estudo de extensão) apresentaram aumentos transitórios na creatinina sérica. No entanto, a alteração média a partir do basal de creatinina sérica ao longo do tempo foi < 0,5 mmol/L para ambos os grupos de tratamento no final do estudo (isto é, +0,4 e -0,26 mmol/L para ambos os tratamentos, respectivamente).

Nos estudos que embasaram as indicações de prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril em homens e mulheres, tratamento de homens com osteoporose, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides, a variação da depuração (clearance) de creatinina (avaliada anualmente antes de cada aplicação), e a incidência de insuficiência e comprometimento renal foi comparável em ambos os grupos tratados com ácido zoledrônico e placebo ou grupos de tratamento comparador.

No estudo de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, a variação da depuração (clearance) de creatinina (avaliada anualmente antes de cada aplicação e um mês após a primeira dose) e a incidência de insuficiência e dano renal foi comparável nos grupos ácido zoledrônico e placebo.

#### - Hipocalcemia

No estudo HORIZON-PFT, aproximadamente 0,2% dos pacientes apresentaram notável diminuição dos níveis de cálcio sérico a valores menores que 1,87 mmol/L após a administração de ácido zoledrônico. Nenhum caso sintomático de hipocalcemia foi observado.

No estudo de extensão HORIZON-PFT, 0,4% dos pacientes que receberam placebo durante o estudo principal, e ácido zoledrônico durante o estudo de extensão, confirmaram eventos de hipocalcemia (vide item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Não houve eventos de hipocalcemia confirmados nos outros grupos de tratamento. Todos os casos foram assintomáticos, nenhum tratamento ou intervenção foi necessário.

No estudo HORIZON-RFT, estudos sobre o tratamento de homens com osteoporose e tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides, não houve pacientes que necessitassem de tratamento de emergência com níveis de cálcio sérico abaixo de 1,87 mmol/L.

No estudo de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, houve uma paciente com cálcio sérico abaixo de 1,87 mmol/L que necessitou de tratamento de emergência. Nos estudos de doença de Paget, foi observada hipocalcemia sintomática em aproximadamente 1% dos pacientes, todos os casos foram resolvidos.

#### - Reações locais

No estudo HORIZON-PFT, reações no local de aplicação tais como vermelhidão, inchaço e/ou dor foram relatados (0,7%) após a administração de ácido zoledrônico.

No estudo HORIZON-RFT, a incidência deste evento foi comparável em ambos os grupos de tratamento com ácido zoledrônico e placebo.

No estudo de tratamento da osteoporose em homens, a incidência destes eventos foi de 2,6% no grupo em tratamento com o ácido zoledrônico e de 1,4% no grupo em tratamento com o alendronato.

No estudo de tratamento e prevenção da osteoporose induzida por glicocorticoides, não foram relatadas reações locais. No estudo de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, a incidência destes eventos foi de 1,1% no grupo em tratamento com ácido zoledrônico comparado com 2,0% no grupo em tratamento com placebo.

#### - Osteonecrose da mandíbula

Casos de osteonecrose (principalmente de mandíbula) foram relatados predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo o ácido zoledrônico (incomum). Muitos desses pacientes apresentavam sinais de infecção local incluindo osteomielite, e a maioria dos relatos se referiam a pacientes com câncer após a extração de dentes ou outras cirurgias dentárias. A osteonecrose de mandíbula possui muitos fatores de risco bem documentados incluindo um diagnóstico de câncer, terapias concomitantes (por exemplo, quimioterapia, medicamentos antiangiogênicos, radioterapia e corticosteroides) e condições de comorbidade (por exemplo, anemia, coagulopatias, infecção, doença dentária pré-existente). Embora uma relação de causalidade não tenha sido determinada, é prudente evitar cirurgias dentárias uma vez que a recuperação pode ser prolongada (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

No estudo principal HORIZON-PFT, em 7.736 pacientes com intenção de tratar (ITT), a osteonecrose de mandíbula foi relatada em um paciente tratado com ácido zoledrônico e em um paciente tratado com placebo. Ambos os casos foram resolvidos.

No estudo de extensão HORIZON-PFT com 2.456 pacientes ITT, houve dois casos confirmados de osteonecrose de mandíbula, um no grupo de pacientes recebendo ácido zoledrônico durante o estudo principal e o estudo de extensão (ou seja, 6 anos exposição total ao ácido zoledrônico) e um no grupo dos pacientes recebendo placebo no estudo principal e ácido zoledrônico no estudo de extensão (isto é, 3 anos de exposição ao ácido zoledrônico). Ambos os pacientes apresentavam um histórico de má higiene dental e ambos tiveram uma recuperação completa.

No estudo HORIZON-RFT sobre o tratamento da osteoporose em homens, tratamento e prevenção da osteoporose induzida por glicocorticoides e prevenção de osteoporose na pós-menopausa, não houve casos de osteonecrose de mandíbula.

#### - Fibrilação atrial

Em um estudo de 3 anos em mulheres com osteoporose na pós-menopausa (HORIZON-PFT) a incidência geral de todas as reações adversas de fibrilação atrial foi de 2,5% (96 de 3.862) no grupo com ácido zoledrônico vs. 1,9% (75 de 3.852) no grupo placebo. A taxa de reações adversas graves de fibrilação atrial foi de 1,3% (51 de 3.862) em pacientes recebendo ácido zoledrônico em comparação com 0,6% (22 de 3.852) em pacientes que receberam placebo. O mecanismo por trás do aumento da incidência de fibrilação atrial é desconhecido. O desequilíbrio observado neste estudo não foi observado em outros estudos clínicos com ácido zoledrônico.

No estudo de extensão HORIZON-PFT, a incidência de reações adversas de fibrilação atrial foi de 3,4% (21 de 613) no grupo de pacientes que receberam o ácido zoledrônico no estudo principal e no estudo de extensão (ou seja, 6 anos de exposição total ao ácido zoledrônico) vs 2,1% (13 de 616) em pacientes que receberam ácido zoledrônico no estudo principal (isto é, 3 anos de exposição) e placebo no estudo de extensão. A taxa de reações adversas de fibrilação atrial grave foi de 2% (12 de 613) em pacientes que receberam 6 anos de ácido zoledrônico comparado com 1,1% (7 em 616) em pacientes que receberam 3 anos de ácido zoledrônico seguido por 3 anos de placebo. Estes desequilíbrios não foram estatisticamente significativos.

#### Reações adversas de relatos espontâneos pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós-comercialização com ácido zoledrônico via relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança a frequência, a qual é portanto, classificada como desconhecida. As reações adversas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas ao medicamento são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 11 – Reações adversas de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)**

<b>Distúrbios oculares:</b>	Esclerite, paroftalmia
<b>Distúrbios do sistema imunológico:</b>	Reações de hipersensitividade incluindo reação anafilática, choque anafilático, angioedema, broncoespasmo, urticária
<b>Distúrbios nutricionais e metabólicos:</b>	Desidratação secundária a sintomas pós-dose, tais como pirexia, vômitos e diarreia; hipotensão em pacientes com fatores de risco subjacentes, hipofosfatemia
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:</b>	Osteonecrose de mandíbula (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)
<b>Distúrbios renais e urinários:</b>	Insuficiência renal com necessidade de diálise ou com resultado fatal*, insuficiência renal (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

(\*) especialmente em pacientes com comprometimento renal pré-existente ou outros fatores de risco, tais como idade avançada, medicamentos nefrotóxicos concomitantes, terapêutica diurética concomitante, ou desidratação no período de pós-infusão.

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

#### **10. SUPERDOSE**

A experiência clínica com superdose aguda é limitada. Pacientes que receberem doses superiores às recomendadas, deverão ser cuidadosamente monitorados. Na ocorrência de superdose levando a uma hipocalcemia clinicamente significativa, a reversão pode ser obtida através de complementação de cálcio oral e/ou uma infusão de gluconato de cálcio.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.0043.1418

Produzido por:

**EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**

Av. Pres. Castelo Branco, 1385 - Ribeirão Preto – SP

Registrado por:

**EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**

Av. Vereador José Diniz, 3.465 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

**Indústria Brasileira**

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 12/12/2025.**



CENTRAL DE ATENDIMENTO  
momentafarma.com.br  
central@momentafarma.com.br  
0800 703 1550



### 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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/05/2022	4210318/22-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2021	3349183/21-6	1999 SIMILAR - Solicitação De Transferência De Titularidade De Registro (CISÃO DE EMPRESA)	31/01/2022	-	VP/VPS	5MG/100ML SOL INJ CT BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100ML
18/10/2022	4831154/22-9	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	2. Resultados e Eficácia 7. Cuidados de Armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres Legais	VPS	5MG/100ML SOL INJ CT BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100ML
02/02/2022	0105970263	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES  Dizeres legais	VPS	5MG/100ML SOL INJ CT BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100ML
-	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres legais	VPS	5MG/100ML SOL INJ CT BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100ML

**Densis**  
**(ácido zoledrônico)**

Bula para o profissional de saúde

Solução para diluição para infusão

0,8 mg/mL (4 mg/5 mL)

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Densis®**  
ácido zoledrônico

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

### APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão 4 mg: embalagem contendo 1 frasco-ampola com 5 mL.

### USO INTRAVENOSO

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de ácido zoledrônico contém:

ácido zoledrônico monoidratado\* ..... 4,26 mg  
excipientes\*\* q.s.p. .... 5 mL

\*Cada 4,26 mg de ácido zoledrônico monoidratado equivale a 4 mg de ácido zoledrônico anidro.

\*\*Excipientes: manitol, citrato de sódio e água para injetáveis.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Tratamento da hipercalemia induzida por tumor (HIT), definida como cálcio sérico corrigido pela albumina (cCa)  $\geq$  12,0 mg/dL [3,0 mmol/L].

Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (como fraturas patológicas, compressão medular, radioterapia e cirurgia ortopédica ou hipercalemia induzida por tumor) em pacientes com câncer metastático no osso.

O 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.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Resultados dos estudos clínicos na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com câncer metastático no osso:

O ácido zoledrônico foi comparado ao placebo na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (ERE) em pacientes adultos com câncer de próstata, 214 homens recebendo ácido zoledrônico 4 mg versus 208 homens recebendo placebo. Após o tratamento inicial de 15 meses, 186 pacientes continuaram por até 9 meses adicionais, totalizando 24 meses de terapia duplo-cega. O ácido zoledrônico 4 mg demonstrou vantagem significativa sobre o placebo na proporção de pacientes apresentando no mínimo um evento relacionado ao esqueleto (ERE) (38% para ácido zoledrônico 4 mg versus 49% para placebo,  $p = 0,028$ ), prolongando a mediana do tempo até o primeiro ERE (488 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 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.<sup>1</sup>

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

	Qualquer ERE (+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 EREs (%)	38	49	17	25	26	33
valor p	0,028		0,052		0,119	
Mediana de tempo até ERE (dias)	488	321	NR	NR	NR	640

valor p	0,009		0,020		0,055	
Taxa de morbidade esquelética	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
valor p	0,005		0,023		0,060	
Redução do risco de sofrer múltiplos eventos ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
valor p	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 EREs e prolongou em mais de dois meses a mediana de tempo até um ERE na população de pacientes com outros tumores sólidos envolvendo os ossos, cuja mediana de sobrevida era de apenas seis meses [134 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), 123 com outros tumores sólidos tratados com ácido zoledrônico versus 130 pacientes com CPNPC, 120 com outros tumores sólidos tratados com placebo]. Após um tratamento inicial de 9 meses, 101 pacientes foram admitidos na extensão de 12 meses do estudo, e 26 completaram o total de 21 meses. ácido zoledrônico 4 mg reduziu a proporção de pacientes com EREs (39% para ácido zoledrônico 4 mg versus 48% para placebo,  $p = 0,039$ ), prolongou a mediana de tempo até o primeiro ERE (236 dias para ácido zoledrônico 4 mg versus 155 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 células não pequenas pareceu ser menor do que nos pacientes com outros tumores sólidos. Os resultados de eficácia são fornecidos na Tabela 2.<sup>2</sup>

**Tabela 2. Resultados de eficácia (pacientes com CPNPC e outros tumores sólidos, exceto câncer de mama e de próstata)**

	Qualquer ERE (+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 EREs (%)	39	48	16	22	29	34
valor p	0,039		0,064		0,173	
Mediana de tempo até ERE (dias)	236	155	NR	NR	424	307
valor p	0,009		0,020		0,079	
Taxa de morbidade esquelética	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
valor p	0,012		0,066		0,099	
Redução do risco de sofrer múltiplos eventos ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
valor p	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

Em um terceiro estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, comparando ácido zoledrônico 4 mg a pamidronato 90 mg, 1122 pacientes adultos (564 recebendo ácido zoledrônico 4 mg e 558 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 a 4 semanas. Oito pacientes foram excluídos da análise de eficácia devido a não adesão às boas práticas clínicas. Seiscentos e seis pacientes foram admitidos na fase de extensão duplo-cega de 12 meses. A terapia total teve duração de 24 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.<sup>3,4</sup>

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

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

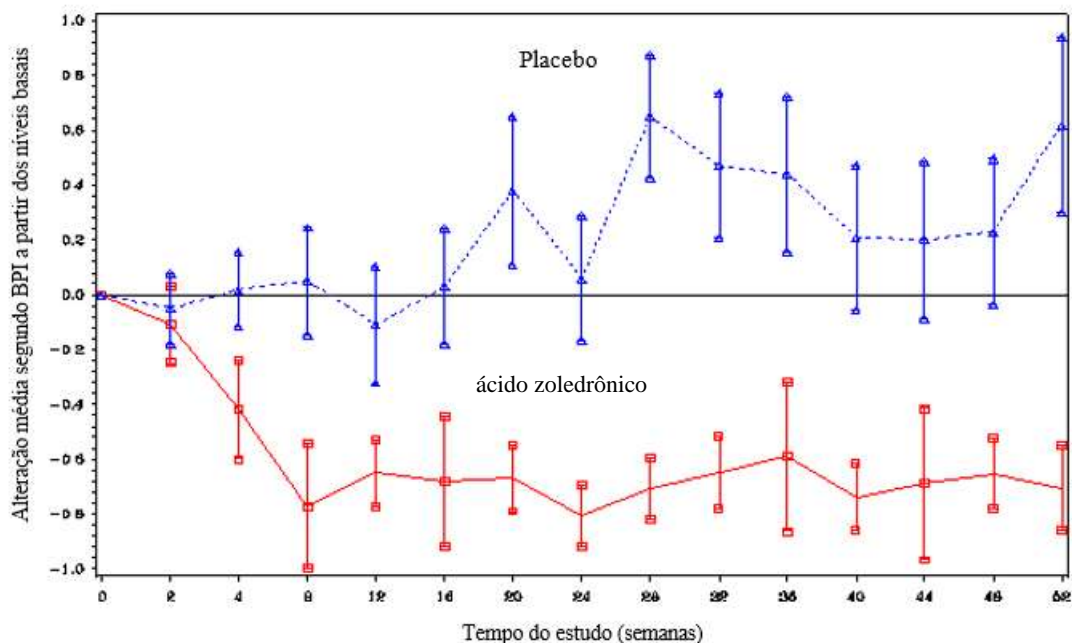
Nos estudos clínicos realizados em pacientes adultos com metástases ósseas ou lesões osteolíticas, o perfil de segurança global entre todos os grupos tratados (ácido zoledrônico 4 mg, e pamidronato 90 mg e placebo) foi semelhante no tipo e gravidade.<sup>5</sup>

O ácido zoledrônico também foi estudado em um ensaio clínico placebo-controlado, randomizado, duplo-cego, em 228 pacientes adultos 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 através do número total de eventos relacionados ao esqueleto (excluindo hipercalcemia e ajustado para fratura pré-existente), dividido pelo período total de risco. Os pacientes receberam tanto ácido zoledrônico 4 mg ou placebo a cada 4 semanas por um ano e foram distribuídos entre grupo tratado com o ácido zoledrônico e grupo placebo.<sup>6,7</sup>

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 o 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). O 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.<sup>6,7</sup>

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). O 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 ECOG (“Easter Cooperative Oncology Group”) na observação final.<sup>6,7</sup>

**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.<sup>8,9,10</sup>

Para avaliar os efeitos de ácido zoledrônico versus pamidronato 90 mg, combinaram-se os resultados de dois estudos pivotais multicêntricos em pacientes adultos com hipercalcemia induzida por tumor (HIT) numa análise pré-planejada.<sup>11</sup> Os resultados mostraram que o ácido zoledrônico nas concentrações de 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.<sup>11</sup> 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: vide Tabela 4.

**Tabela 4. Proporção de respostas completas por dia nos estudos HIT combinados:<sup>11</sup>**

	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 (N = 99)	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 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 a 40 dias para pacientes tratados com ácido zoledrônico versus 17 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.<sup>11</sup>

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.

#### Eficácia do ácido zoledrônico na prevenção da perda óssea decorrente do tratamento antineoplásico a base de hormônios em pacientes com câncer de próstata ou câncer de mama:

##### Uso de ácido zoledrônico em pacientes com câncer de próstata

Vários estudos avaliaram bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico IV, para a prevenção e tratamento da perda óssea relacionada à terapia de privação de andrógeno (TPA) em pacientes com câncer de próstata com doença localmente avançada.<sup>12-16</sup>

Os resultados de quatro estudos randomizados e controlados indicam que o ácido zoledrônico (4 mg IV a cada 3 meses) não só previne a perda óssea, mas também aumenta a Densidade Mineral Óssea (DMO) da Coluna Lombar (CL) (3,3-5,6%), Quadril Total (QT) (0,9-1,6%) e Colo Femoral (CF) (1,2-1,8%) quando iniciados simultaneamente ou dentro do primeiro

ano de início da TPA. Os pacientes no grupo controle desses estudos experimentaram perdas líquidas na DMO da CL (-1,5 -2,2%), QT (-2,0 -2,8%) e CF (-1,7 -2,4%).<sup>12-16</sup> Foi demonstrado que pacientes com baixa DMO basal tiveram maiores aumentos na DMO da CL do que pacientes com DMO basal normal (5,8% vs 4,4%).<sup>12</sup> Um estudo aberto avaliando os efeitos de uma única dose IV de ácido zoledrônico (4 mg) na DMO em 12 meses em pacientes com câncer de próstata recebendo TPA mostrou um aumento semelhante na DMO da CL (4%), mas um aumento ligeiramente menor no DMO do QT (0,7%) em comparação com aqueles observados nos estudos que avaliaram ácido zoledrônico 4 mg a cada 3 meses, e pacientes que receberam placebo mostraram diminuições em ambos CL (-3,1%) e QT (-1,9%).<sup>12-16</sup> Pacientes com baixa DMO basal experimentaram benefício máximo quando a terapia com ácido zoledrônico foi iniciada durante os primeiros 12 meses de TPA.<sup>12-16</sup>

### Uso de ácido zoledrônico em pacientes com câncer de mama

A eficácia do ácido zoledrônico IV na prevenção da perda óssea induzida por terapia em mulheres na pós-menopausa foi estudada extensivamente.<sup>17-19</sup> O ensaio Z-FAST randomizou 602 mulheres com câncer de mama receptor hormonal positivo precoce recebendo letrozol adjuvante em dois grupos - um grupo recebendo antecipadamente ácido zoledrônico 4 mg IV a cada 6 meses por 5 anos e o outro grupo recebendo o medicamento de maneira retardada com base nas alterações nos pontos de DMO ou incidência de fraturas patológicas ou vertebrais.<sup>20</sup> Após 5 anos de acompanhamento, a diferença média na DMO da CL foi de 8,9% ( $p < 0,0001$ ), favorecendo a terapia antecipada. Em um estudo semelhante europeu (ZO-FAST), a diferença média entre o grupo antecipado e atrasado foi de 9,7% ( $p < 0,0001$ ) em 5 anos de duração de acompanhamento (N=1.065 pacientes).<sup>19</sup> O terceiro estudo E-ZO-FAST, com dados geográficos mais amplos (Europa, América Latina e Ásia), também observou uma diferença média estatisticamente significativa na DMO da CL de 5,4%, favorecendo o tratamento antecipado com ácido zoledrônico em 1 ano de acompanhamento (N=527 pacientes).<sup>18</sup> Resultados consistentes foram relatados pelo estudo CALGB 70604 / ALLIANCE (incluindo os pacientes com câncer de mama, próstata e mieloma múltiplo) com administração de ácido zoledrônico a cada quatro e doze semanas, por 24 meses; nenhuma inferioridade foi demonstrada entre os regimes para o tempo até o evento ósseo, pontos de dor ou risco de osteonecrose da mandíbula.<sup>21</sup> Uma meta-análise recente em mulheres na pós-menopausa também mostrou uma redução do risco relativo de 34% de metástases ósseas.<sup>22</sup>

### Referências Bibliográficas

1. Protocol 039 (core and extension) A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, comparative, safety and efficacy study of intravenous zoledronate (4 and 8 mg) in prostate cancer patients with metastatic bone lesions receiving antineoplastic therapy. Part IV B, Volume 14, Page 132 (Oct 02).
2. Protocol 011 (core and extension) A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of zoledronate (4 and 8 mg) administered intravenously as an adjunct to anticancer therapy to patients with any cancer with bone metastases other than breast cancer, multiple myeloma or prostate cancer. Part IV B, Volume 9, Page 182 (Oct 02).
3. Protocol 010 (core and extension) A randomized, double-blind, multicenter, comparative trial of I.V. zoledronate (4mg or 8 mg) versus I.V. Aredia (90mg), as adjunct to standard therapies, in the treatment of multiple myeloma and breast cancer patients with cancer-related bone lesions. Part IV B, Volume 1, Page 001 (Oct 02).
4. Protocol 007 Extension Open label extension study of the rapid intravenous infusion of zoledronate vs. Aredia in cancer patients with osteolytic bone metastases. Part IV B, Volume 18, Page 110 (July 01).
5. Clinical data summary (Appendix 3 to Expert report on clinical documentation), updated Oct 02. Part I, Volume 2, Page 075 (Oct 02).
6. Clinical Study Report CZOL446 1501. Double-blind group comparative trial of CGP42446 injection administered by intravenous infusion to breast cancer patients with bone metastasis. Novartis Pharma KK Japan. 25 Jun 04.
7. Zometa (zoledronic acid) CZOL446E. 2.5 Clinical Overview in prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases (updated clinical data. Novartis AG. Basel, Switzerland. 20 Mar 06).
8. Protocol 036, A Randomized, double-blind Study of Two Doses of Zoledronate and Aredia® 90 mg in the Treatment of Tumor-Induced Hypercalcemia. Dec 99. Part IV, Volume 3, Page 001.
9. Protocol 037, A Randomized, double-blind Study of Two Doses of Zoledronate and Aredia® 90 mg in the Treatment of Tumor-Induced Hypercalcemia. Dec 99. Part IV, Volume 5, Page 126.
10. Protocol CJ/HC1, An open, non-comparative, multi-center, dose finding single dose, Phase I trial of CGP 42446 in the treatment of tumor-induced hypercalcemia. Part IV, Volume 9, Page 001.
11. Protocols 4244604036 and 44244604037, Pooled efficacy data analysis. Dec 99. Part IV, Volume 8, Page 001.
12. Israeli RS, Rosenberg S, Saltzstein D, et al. The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen-deprivation therapy. Clin Genitourin Cancer. 2007;5:271-277.
13. Ryan CW, Huo D, Demers LM, et al; and the Zometa US05 Investigators. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen-deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. J Urol. 2006;176:972-978.
14. Casey R, Love W, Mendoza C, et al. Zoledronic acid reduces bone loss in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. Presented at: 2006 Multidisciplinary Prostate Cancer Symposium; February 24-26, 2006; San Francisco, CA. Abstract 184.

15. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:1038-1042.
16. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol*. 2003;169:2008-2012.
17. Hines SL, Mincey B, Dentchev T, et al. Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:603–9.
18. Llombart A, Frassoldati A, Paija O, et al. Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clin Breast Cancer* 2012;12:40–8.
19. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol* 2013;24:398–405.
20. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, et al. Final 5- year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer* 2012;118:1192–201.
21. Himelstein, A.L et al. CALGB 70604 (Alliance): A randomized phase III study of standard dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015 33:15\_suppl, 9501-9501.
22. Hadji, P et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, and SIOG. *Journal of Bone Oncology* Volume 7, June 2017, Pages 1-12.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Grupo farmacoterapêutico: bisfosfonato. Código ATC: M05 BA08.**

#### Farmacodinâmica

O ácido zoledrônico é um fármaco altamente potente pertencente à classe de medicamentos bisfosfonatos 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 na sua elevada afinidade por osso mineralizado, mas o mecanismo molecular preciso que conduz à inibição da atividade osteoclástica é ainda desconhecido. Nos estudos de 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 a 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 e 15 minutos, em 64 pacientes com metástases ósseas, originaram os seguintes dados farmacocinéticos.

Não há dados disponíveis de farmacocinética para o ácido zoledrônico em pacientes com hipercalcemia.

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 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 28º dia.

#### Distribuição

O ácido zoledrônico demonstra baixa afinidade para os componentes celulares do sangue humano, com concentração média plasmática de 0,59 numa faixa de concentração de 30 ng/mL a 5000 ng/mL. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa, com a fração não ligada que varia de 60% em 2 ng/mL até 77% em 2000 ng/mL de ácido zoledrônico.

#### Biotransformação/metabolismo

O ácido zoledrônico não é metabolizado e é excretado inalterado por via renal. O ácido zoledrônico não inibe as enzimas do P450 humano in vitro.

#### Eliminação

O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é eliminado em três fases: desaparecimento bifásico rápido da circulação sistêmica, com meia-vida t<sub>1/2</sub> alfa de 0,24 horas e t<sub>1/2</sub> beta de 1,87 horas, seguido de uma longa fase de eliminação, com meia-vida de eliminação terminal t<sub>1/2</sub> gama de 146 horas. Não ocorreu acúmulo de fármaco no plasma

após administração de doses múltiplas do fármaco a cada 28 dias. Durante as primeiras 24 horas,  $39 \pm 16\%$  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  $5,04 \pm 2,5$  L/h, independentemente da dose.

#### **Linearidade/não linearidade**

A farmacocinética do ácido zoledrônico é independente da dose. 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.

#### **Populações Especiais**

##### **- Insuficiência hepática**

Não estão disponíveis dados de farmacocinética para o ácido zoledrônico 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.

##### **- Insuficiência renal**

O clearance (depuração) renal do ácido zoledrônico foi correlacionado com o clearance (depuração) da creatinina, representando o clearance (depuração) renal  $75 \pm 33\%$  do clearance (depuração) da creatinina, o qual mostrou valores médios de  $84 \pm 29$  mL/min (média de 22 a 143 mL/min) nos 64 pacientes com câncer estudados. A análise populacional mostrou que para um paciente com clearance (depuração) da creatinina de 50 mL/min (insuficiência moderada), estima-se um clearance (depuração) correspondente para o ácido zoledrônico de 72%, 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 uso de ácido zoledrônico não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave (vide item 5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

##### **- Efeito por sexo, idade e raça**

Os três estudos de farmacocinética realizados em pacientes com câncer com metástase óssea não revelaram qualquer efeito, por sexo, raça, idade (faixa de 38-84 anos), e peso corporal no clearance (depuração) do ácido zoledrônico total.

#### **Dados de Segurança pré-clínicos**

##### **- Estudos de toxicidade**

Em estudos parenterais em bolus, 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 semanas. A administração por até 52 semanas, de 0,001 mg/kg/dia por via subcutânea em ratos e 0,005 mg/kg por via intravenosa uma vez a cada 2 a 3 dias em cães foi igualmente bem tolerada.

O achado mais frequente nos estudos de repetição de doses, consistiu no aumento primário na metáfise esponjosa dos ossos longos em animais em crescimento em quase todas as doses, uma descoberta que reflete a atividade anti-reabsorção farmacológica do composto.

O rim foi identificado como um principal órgão-alvo de toxicidade, em estudos parenterais com ácido zoledrônico. Nos estudos de infusão venosa, a tolerabilidade renal foi observada em ratos que receberam infusões com doses de até seis infusões de 0,6 mg/kg em intervalos de 3 dias, enquanto que cinco infusões de 0,25 mg/kg administradas em intervalos de 2 a 3 semanas foram bem toleradas em cães.

##### **- Toxicidade na reprodução**

Para a toxicidade reprodutiva vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

##### **- Mutagenicidade**

O ácido zoledrônico não foi mutagênico nos testes in vitro e in vivo de mutagenicidade realizados.

##### **- Carcinogenicidade**

Em estudo oral de carcinogenicidade em roedores, o ácido zoledrônico revelou não ter potencial carcinogênico.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico, a outros bisfosfonatos ou a qualquer um dos componentes da formulação.

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

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Geral**

Todos os pacientes, incluindo pacientes com insuficiência renal leve a moderada, devem ser avaliados anteriormente à administração de ácido zoledrônico para assegurar que estejam corretamente hidratados.

Hidratação excessiva deve ser evitada em pacientes com risco de apresentar insuficiência cardíaca.

Os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalcemia, tais como os níveis séricos de cálcio corrigidos pela albumina (vide item 1. INDICAÇÕES), fosfato e magnésio, assim como a creatinina sérica, 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 tratados com ácido zoledrônico não devem ser tratados concomitantemente com outros medicamentos que contenham o mesmo princípio ativo (ácido zoledrônico) ou com outros bisfosfonatos, uma vez que o efeito combinado destes agentes é desconhecido. Embora não observado em estudos clínicos com o ácido zoledrônico, foram relatados eventos de broncoconstrição em pacientes asmáticos sensíveis ao ácido acetilsalicílico recebendo bisfosfonatos.

### **Insuficiência renal**

Pacientes adultos com HIT (hipercalcemia induzida por tumor) e com evidente insuficiência 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 (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

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 deterioração da função renal. Fatores que podem aumentar o potencial de disfunção renal incluem desidratação, disfunção pré-existente, várias aplicações de ácido zoledrônico ou outros bisfosfonatos, bem como o uso de medicamentos nefrotóxicos 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 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 níveis de creatinina sérica devem ser mensurados antes de cada dose de ácido zoledrônico. Ao iniciar o tratamento em pacientes com metástases ósseas, com insuficiência renal leve ou moderada, doses menores deste medicamento são recomendadas em todos os pacientes, exceto pacientes com HIT. 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 (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

O uso do ácido zoledrônico não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave, uma vez que os dados clínicos de segurança e farmacocinética nessa população são limitados, e há um risco de deterioração da função renal em pacientes tratados com bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico. Em estudos clínicos, pacientes com insuficiência renal grave foram definidos como sendo aqueles com creatinina sérica basal > 400 micromol/L ou > 4,5 mg/dL para pacientes com HIT e > 265 micromol/L ou > 3,0 mg/dL para todos os outros pacientes, respectivamente. Em estudos de farmacocinética, pacientes com comprometimento renal grave foram definidos como sendo aqueles com clearance (depuração) de creatinina < 30 mL/min (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética).

### **Insuficiência hepática**

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

### **Osteonecrose**

#### **Osteonecrose da mandíbula**

A osteonecrose de mandíbula foi relatada predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico. Muitos destes pacientes também estavam recebendo quimioterapia e corticoides. 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 de ajustes).

Pacientes devem manter uma boa higiene oral e devem ter uma avaliação oral com prevenção odontológica antes do tratamento com bisfosfonatos.

Quando em tratamento com bisfosfonatos, 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 necessitem de procedimentos odontológicos, não existem dados disponíveis que sugerem 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.

#### **Osteonecrose de outros sítios anatômicos**

Casos de osteonecrose de outros sítios anatômicos, incluindo o quadril, fêmur e canal auditivo externo foram relatados predominantemente em pacientes adultos com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico.

#### **Fraturas atípicas do fêmur**

Fraturas do fêmur subtrocantéricas e diafisárias atípicas foram relatadas em pacientes recebendo terapia com bisfosfonatos, principalmente em pacientes que receberam tratamento de longo prazo para a osteoporose. Estas fraturas transversas ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer lugar ao longo do fêmur, logo abaixo do trocanter menor até mesmo um pouco acima do alargamento supracondiliano. Essas fraturas ocorrem após trauma mínimo ou na ausência de um trauma e alguns pacientes sentem dor na virilha ou coxa, frequentemente associada à imagem de fraturas por estresse, semanas ou meses antes de apresentar uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais, portanto o fêmur contralateral deve ser examinado em pacientes tratados com ácido zoledrônico, que sofreram uma fratura femoral. A má cicatrização destas fraturas também foi relatada. A descontinuação da terapia com ácido zoledrônico em pacientes com suspeita de uma fratura atípica de fêmur deve ser considerada dependendo de avaliação do paciente, com base em uma avaliação risco-benefício individual. Relatos de fratura atípica de fêmur foram observados em pacientes tratados com ácido zoledrônico, no entanto a causalidade com terapia de ácido zoledrônico não foi estabelecida.

Durante o tratamento com ácido zoledrônico os pacientes devem ser aconselhados a relatar qualquer dor no quadril, coxa ou na virilha e qualquer paciente que apresente esses sintomas deve ser avaliado para uma fratura de fêmur incompleta.

#### **Dores musculoesqueléticas**

Em experiência pós-comercialização, foram relatadas dores graves e ocasionalmente incapacitantes nos ossos, músculo e/ou nas articulações em pacientes em tratamento com bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). 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.

#### **Hipocalcemia**

Hipocalcemia tem sido relatada em pacientes tratados com ácido zoledrônico. Arritmias cardíacas e eventos adversos neurológicos (convulsões, tetania e dormência) têm sido relatados como secundários a casos de hipocalcemia grave. Em alguns casos, a hipocalcemia pode ser fatal. Aconselha-se cautela quando ácido zoledrônico é administrado com outras drogas que causam hipocalcemia, uma vez que o efeito dessa sinergia resulta em hipocalcemia grave (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). O cálcio sérico deve ser mensurado e a hipocalcemia deve ser corrigida antes do início da terapia com ácido zoledrônico. Os pacientes devem ser adequadamente suplementados com cálcio e vitamina D.

#### **Uso em Idosos**

Estudos clínicos de ácido zoledrônico em hipercalemia 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 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 monitoração 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 sobrepor-se ao potencial de risco.

#### **Gravidez**

Este medicamento não deve ser usado durante a gravidez (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Pode haver um risco de dano fetal (por exemplo, anormalidades esqueléticas entre outras) se a mulher engravidar durante a terapêutica com bisfosfonatos (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES). O impacto de variáveis sobre o risco, tais como, tempo entre interrupção do tratamento com bisfosfonatos e a concepção, o bisfosfonato em particular usado e via de administração, não foi estabelecido. Estudos em ratos mostraram efeitos toxicológicos na reprodução. O risco potencial em humanos é desconhecido.

**Categoria D de risco na gravidez:**

**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.**

**Dados em humanos**

Não existem estudos adequados e bem controlados de ácido zoledrônico em mulheres grávidas.

**Dados em animais**

Estudos de teratogenicidade foram realizados em duas espécies, ambas com administração subcutânea de ácido zoledrônico. A teratogenicidade foi observada em ratos em doses  $\geq 0,2$  mg/kg/dia e manifestada por malformações externas, viscerais e esqueléticas. No teste em ratos, foi observada distócia com menor dose (0,01 mg/kg/dia).

Não foram observados efeitos teratogênicos ou embrio/fetal em coelhos, apesar da toxicidade materna marcada em 0,1 mg/kg/dia. Efeitos adversos maternos foram associados com, e podem ter sido causados por, hipocalcemia induzida por medicação.

**Infertilidade**

A fertilidade em ratos diminuiu com doses subcutâneas de 0,1 mg/kg/dia do ácido zoledrônico. Não há dados disponíveis em humanos.

**Homens e mulheres com potencial reprodutivo**

Mulheres com idade fértil devem ser aconselhadas a evitar gravidez e advertidas do risco potencial para o feto durante uso do ácido zoledrônico.

**Lactação**

Não é conhecido se o ácido zoledrônico é excretado no leite humano. Este medicamento não deve ser utilizado em lactantes (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

**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.

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS****Interações previstas a serem consideradas**

Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos como ácido zoledrônico são administrados com aminoglicosídeos, calcitonina ou diuréticos de alça, 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 (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Recomenda-se precaução quando ácido zoledrônico é usado com outros fármacos potencialmente nefrotóxicos (vide item 9 REAÇÕES ADVERSAS).

**Outras interações a serem consideradas**

Recomenda-se precaução quando ácido zoledrônico é administrado com medicamentos antiangiogênicos uma vez que aumento na incidência de osteonecrose da mandíbula foi observado em pacientes tratados concomitantemente com esses medicamentos.

**Ausência de interações**

Nos estudos clínicos, ácido zoledrônico foi administrado concomitantemente com agentes anticancerígenos, diuréticos (exceto para diuréticos de alça, ver seção anterior), antibióticos e analgésicos, sem ocorrência de interações clinicamente aparentes.

Nenhum ajuste da dose de ácido zoledrônico foi necessário quando coadministrado com a talidomida, exceto em pacientes com insuficiência renal leve a moderada no início do estudo (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). A coadministração de talidomida (100 ou 200 mg uma vez ao dia) com ácido zoledrônico (4 mg administrado como uma infusão de 15 minutos) não alterou significativamente a farmacocinética do ácido zoledrônico e o clearance (depuração) de creatinina de pacientes com mieloma múltiplo.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

**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.**

Características do produto: solução límpida e incolor.

A solução de ácido zoledrônico é estável por 24 horas sob refrigeração (de 2°C a 8°C) após diluição em 100 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glicose a 5%.

A solução de infusão de ácido zoledrônico recém-preparada deve ser usada de preferência imediatamente. Se a solução não for usada imediatamente, a duração e conservação anterior à utilização são da responsabilidade do profissional de saúde que a manipulou, e deve ser armazenada em geladeira (de 2°C a 8°C).

O tempo total entre a diluição, armazenamento em geladeira (de 2°C a 8°C) e final da administração não pode exceder 24 (vinte e quatro) horas. O ácido zoledrônico deve ser preparado e administrado em ambiente hospitalar, ou em clínicas com infraestrutura.

As condições informadas para o armazenamento das soluções reconstituídas e diluídas garantem somente os aspectos físico-químicos das preparações.

Do ponto de vista microbiológico elas devem ser utilizadas imediatamente e só poderão ser armazenadas conforme condições descritas, se forem manipuladas com técnicas assépticas controladas e validadas.

A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Modo de usar**

O ácido zoledrônico apenas pode ser administrado ao paciente por profissionais da saúde treinados em administrar bisfosfonatos intravenosos. O ácido zoledrônico solução para diluição para infusão (concentrado) 0,8 mg/mL (4 mg/5 mL) deve ser diluído com 100 mL de cloreto de sódio 0,9% p/v ou solução de glicose 5% p/v antes da infusão. A solução final do ácido zoledrônico para infusão deve ser administrada como uma infusão intravenosa por um período de não menos do que quinze minutos.

Os pacientes devem ser mantidos em um estado de boa hidratação antes e durante a administração do ácido zoledrônico.

### **Incompatibilidades**

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, o ácido zoledrônico concentrado deve ser diluído com solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%. O ácido zoledrônico concentrado não deve ser misturado ou colocado em contato 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 todos os outros medicamentos.

### **Posologia**

#### **Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com metástases ósseas**

Em adultos e idosos a dose recomendada deste medicamento é uma infusão de 4 mg de ácido zoledrônico, a cada 3 a 4 semanas.

Um suplemento oral de cálcio de 500 mg e vitamina D 400 UI são recomendados diariamente aos pacientes, desde o início do tratamento.

#### **Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor (HIT)**

Em adultos e idosos a dose recomendada de ácido zoledrônico é uma infusão única de 4 mg. A hidratação adequada do paciente deve ser verificada antes e depois da infusão do ácido zoledrônico.

#### **Tratamento de pacientes com insuficiência renal**

##### **- Pacientes com hipercalcemia induzida por tumor (HIT)**

O tratamento com ácido zoledrônico em pacientes adultos 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 (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

#### - Todos os outros pacientes adultos

Ao iniciar o tratamento com ácido zoledrônico, os níveis de creatinina sérica e o clearance (depuração) 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  $\geq 265$  micromol/L ou  $\geq 3,0$  mg/dL foram excluídos.

Em todos os pacientes, exceto pacientes com HIT, 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 (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES):

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 (depuração) 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 deteriorada. Nos estudos clínicos, o comprometimento da função renal foi definido como segue:

- Para pacientes com nível basal normal de creatinina sérica (< 1,4 mg/dL), aumento de  $\geq 0,5$  mg/dL;
- Para pacientes com nível basal de creatinina anormal (> 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 (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O 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 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, a cada 6 meses.

#### - Preparo de doses reduzidas de ácido zoledrônico

Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, definida como CrCL 30 a 60 mL/min, é recomendado doses reduzidas de ácido zoledrônico, exceto pacientes com HIT (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Para preparar doses reduzidas de ácido zoledrônico, retire um volume apropriado da solução concentrada necessária, como segue:

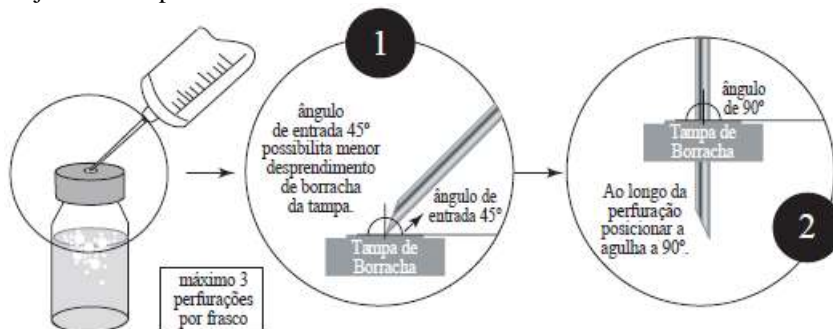
Volume a ser retirado (mL)	Dosagem a ser obtida (mg)
4,4 mL	para 3,5 mg de dosagem
4,1 mL	para 3,3 mg de dosagem
3,8 mL	para 3,0 mg de dosagem

Após diluição asséptica, a solução diluída deve ser de preferência utilizada imediatamente. Se a solução não for utilizada imediatamente, deve ser armazenada em temperatura entre 2°C e 8°C. A duração e conservação anterior à utilização são da responsabilidade do profissional de saúde. O tempo total entre diluição, armazenamento, refrigeração entre 2°C e 8°C e final da administração não deve exceder 24 horas. Se refrigerada, a solução deve alcançar a temperatura ambiente antes da administração. Qualquer solução não utilizada deve ser descartada. Apenas soluções límpidas, livre de partículas e incolores devem ser utilizadas.

Recomendações de práticas seguras e adequadas para perfuração do frasco-ampola:

1. Inserir a agulha de injeção de, no máximo, 1,20x40 mm de calibre; 2. Apoiar o frasco-ampola firmemente na posição vertical;

3. Perfurar a tampa de borracha de ácido zoledrônico dentro do círculo central demarcado, inserindo assepticamente a agulha a 45° com bisel voltado para cima, e ao longo da perfuração, posicioná-la a 90° (Figura abaixo);
  4. Evitar que as novas perfurações sejam no mesmo local;
  5. É recomendado não perfurar mais de 3 (três) vezes a área demarcada (círculo central);
  6. A cada 3 (três) perfurações com uma mesma agulha, substituí-la por uma nova.
- Veja abaixo o procedimento:



O profissional da saúde deverá inspecionar cuidadosamente, antes de sua utilização, se a solução no interior do frasco-ampola está fluida, livre de fragmentos ou de alguma substância que possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento. Não é recomendado a utilização do produto ao verificar qualquer alteração que possa prejudicar a saúde do paciente.

Todo o procedimento de manuseio e dispensação devem ser realizados por pessoal treinado; é recomendada a manipulação em capela de fluxo laminar, mediante material de proteção adequado; todos os dispositivos utilizados na reconstituição (seringas, agulhas, etc.) devem ser adequados e cuidadosamente descartados.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves relatadas em pacientes recebendo ácido zoledrônico nas indicações aprovadas são: reação anafilática, eventos adversos oculares, osteonecrose da mandíbula, fratura atípica do fêmur, fibrilação atrial, comprometimento da função renal, reação de fase aguda e hipocalcemia. As frequências dessas reações adversas estão descritas abaixo ou apresentados como reações adversas de “Relatos espontâneos e casos de literatura”, com frequência desconhecida.

As 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 semelhantes às relatadas com outros bisfosfonatos e espera-se que ocorram em aproximadamente um terço dos pacientes tratados com ácido zoledrônico.

Em até três dias após a administração de ácido zoledrônico, uma reação de fase aguda tem sido comumente relatada com sintomas que incluem pirexia, fadiga, dor nos ossos, calafrios, sintomas tipo influenza e artrite com subsequente inchaço nas articulações. Esses sintomas geralmente desaparecem dentro de poucos dias (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS – Descrição de reações adversas selecionadas). Foram comumente reportados casos de artralgia e mialgia.

Muito comumente, a redução da excreção de cálcio renal é acompanhada por uma diminuição nos níveis de fosfato sérico, a qual é assintomática, não requerendo tratamento. Geralmente o cálcio sérico pode cair para níveis hipocalcêmicos assintomáticos.

Reações gastrointestinais, tais como náuseas e vômitos foram comumente relatadas após infusão intravenosa de ácido zoledrônico.

Ocasionalmente foram descritas reações locais tais como rubor ou inchaço e/ou dor no local da injeção.

Anorexia foi comumente relatada nos pacientes tratados com ácido zoledrônico 4 mg.

Rash (erupção cutânea) ou prurido foram raramente observados.

Tal como com outros bisfosfonatos, foram comumente descritos casos de conjuntivite.

Com base na análise agrupada dos estudos placebo-controlados, anemia grave (Hb < 8,0 g/dL) foi comumente relatada nos pacientes recebendo ácido zoledrônico.

As reações adversas abaixo estão classificadas de acordo com a sua frequência, primeiro as mais frequentes, usando a seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ ), muito rara ( $< 1/10.000$ ).

### Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático:

**comum:** anemia.

**incomum:** trombocitopenia e leucopenia.

**rara:** pancitopenia.

**Distúrbios do sistema imunológico:**

**incomum:** reação de hipersensibilidade.

**rara:** angioedema.

**Distúrbios do sistema nervoso:**

**comum:** cefaleia, parestesia.

**incomum:** tontura, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia e tremores.

**muito rara:** convulsão, hipoestesia e tetania (secundária a hipocalcemia).

**Distúrbios psiquiátricos:**

**comum:** distúrbios do sono.

**incomum:** ansiedade.

**rara:** estado confusional.

**Distúrbios oculares:**

**comum:** conjuntivite.

**incomum:** visão turva.

**rara:** uveíte.

**Distúrbios gastrintestinais:**

**comum:** náuseas, vômito, diminuição do apetite e constipação.

**incomum:** diarreia, dor abdominal, dispepsia, estomatite e boca seca.

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:**

**incomum:** dispneia e tosse.

**rara:** doença intersticial pulmonar.

**Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:**

**comum:** hiperidrose.

**incomum:** prurido, rash (erupção cutânea incluindo rash eritematoso e macular).

**Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:**

**comum:** dor óssea, mialgia, artralgia, dor generalizada no corpo e rigidez articular.

**incomum:** osteonecrose de mandíbula e espasmos musculares.

**Distúrbios cardíacos:**

**rara:** bradicardia, arritmia cardíaca (secundária a hipocalcemia).

**Distúrbios vasculares:**

**comum:** hipertensão.

**incomum:** hipotensão.

**Distúrbios renais e urinários:**

**comum:** insuficiência renal.

**incomum:** insuficiência renal aguda, hematúria e proteinúria.

**rara:** síndrome de Fanconi adquirida.

**Distúrbios gerais e no local de administração:**

**comum:** reação de fase aguda, pirexia, sintomas tipo influenza (incluindo fadiga, calafrios, mal-estar e rubor), edema periférico e astenia.

**incomum:** reação no local de administração (incluindo dor, irritação, tumefação, endureção, vermelhidão), dor torácica e aumento de peso.

**rara:** artrite e inchaço nas articulações com sintoma de reação em fase aguda.

**Laboratoriais:**

**muito comum:** hipofosfatemia.

**comum:** aumento dos níveis sanguíneos de creatinina e ureia e hipocalcemia.

**incomum:** hipomagnesemia e hipocalcemia.

**rara:** hipercalemia e hipernatremia.

### **Reações adversas a medicamentos a partir de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)**

As seguintes reações adversas foram relatadas durante experiência pós-comercialização com ácido zoledrônico, através de relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Considerando que estas reações são relatadas voluntariamente de uma população de tamanho incerto e sujeitos a diversos fatores influenciadores, não é possível estimar com segurança sua frequência (portanto, categorizado como desconhecido). As reações adversas são listadas de acordo com as classes de sistema de órgãos no MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos são apresentadas em ordem decrescente de gravidade:

**Distúrbios do sistema imunológico:** reação anafilática/choque.

**Distúrbios do sistema nervoso:** sonolência.

**Distúrbios oculares:** episclerite, esclerite e inflamação orbital.

**Distúrbios cardíacos:** fibrilação atrial.

**Distúrbios vasculares:** hipotensão levando a síncope ou colapso circulatório, principalmente em pacientes com fatores de risco.

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:** broncoespasmo.

**Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:** urticária.

**Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:** dor muscular, na articulação ou óssea grave e ocasionalmente incapacitante, fraturas do fêmur subtrocantérianas e diafisária atípicas (reação adversa à classe dos bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico).

### **Descrição de reações adversas selecionadas**

#### **Insuficiência da função renal:**

O ácido zoledrônico foi associado a relatos de comprometimento da função renal. Em uma análise conjunta dos dados de segurança de estudos clínicos de registro do ácido zoledrônico para prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com neoplasia avançada envolvendo osso, a frequência de eventos adversos de comprometimento da função renal supostamente relacionada 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 pré-existente, ciclos múltiplos de ácido zoledrônico ou outros bisfosfonatos, bem como a utilização concomitante de medicamentos nefrotóxicos ou um tempo de infusão menor que o atualmente recomendado. Deterioração renal, progressão para insuficiência renal e diálise foram relatadas em pacientes após a dose inicial ou uma única dose de ácido zoledrônico (vide itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

#### **Osteonecrose**

Casos de osteonecrose (principalmente de mandíbula, mas também de outros sítios anatômicos, incluindo quadril, fêmur e canal auditivo externo) têm sido relatados predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico. Muitos pacientes com osteonecrose da mandíbula tiveram sinais de infecção local incluindo osteomielite e a maioria dos relatos refere-se a pacientes com câncer seguido de extrações de dentes ou outras cirurgias dentárias. Osteonecrose de mandíbula tem fatores de risco múltiplos bem documentados incluindo um diagnóstico de câncer, terapias concomitantes (por ex.: quimioterapia, medicamentos antiangiogênicos, radioterapia, corticoides) e comorbidades (por ex.: anemia, coagulopatias, infecção, doença oral pré-existente). Embora não possa ser determinada a causalidade, é prudente evitar cirurgias dentárias, pois a recuperação pode ser prolongada (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Os dados sugerem uma frequência maior de relatos de osteonecrose de mandíbula baseada no tipo de tumor (câncer de mama avançado, mieloma múltiplo).

#### **Reação de fase aguda:**

Esta reação consiste de um conjunto de sintomas que inclui pirexia, fadiga, dor óssea, calafrios, sintomas tipo influenza e artrite com subsequente inchaço nas articulações. O tempo de início é  $\leq 3$  dias após infusão de ácido zoledrônico, e a reação também é conhecida como sintomas “tipo-flu” ou “pós-dose”; esses sintomas geralmente desaparecem em poucos dias.

#### **Fibrilação atrial:**

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 versus 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 4 mg a cada 3 a 4 semanas em pacientes oncológicos. O mecanismo por trás da incidência aumentada de fibrilação atrial neste único estudo clínico é desconhecido.

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

#### **10. SUPERDOSE**

A experiência clínica com superdose aguda de ácido zoledrônico é limitada. Os pacientes que receberem 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, devem-se administrar infusões de gluconato de cálcio conforme indicado clinicamente.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.0043.1418

Produzido por:

**EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**

Rod. Pres. Castello Branco, 3.565 – Itapevi – SP

Registrado por:

**EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**

Av. Vereador José Diniz, 3.465 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

**Indústria Brasileira**

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 12/04/2024.**



CENTRAL DE ATENDIMENTO  
momentafarma.com.br  
central@momentafarma.com.br  
0800 703 1550



### 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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/02/2026	010597026 3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP/VPS	0,8 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA PLAS COC TRANS X 5 ML
-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres legais	VPS	0,8 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA PLAS COC TRANS X 5 ML

**Densis**  
**(ácido zoledrônico)**

Bula para o profissional de saúde  
Solução para infusão “pronta para o uso”  
0,04 mg/mL (4 mg/100 mL)

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Densis®**  
ácido zoledrônico

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

### APRESENTAÇÕES

Solução para infusão 0,04 mg/mL (4 mg/100 mL): embalagem contendo 1 bolsa de 100 mL de solução para infusão “pronta para uso”.

**VIA INTRAVENOSA**  
**SISTEMA FECHADO – MEDFLEX®**

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada bolsa de ácido zoledrônico contém:

ácido zoledrônico monoidratado\* ..... 4,26 mg  
excipientes\*\* q.s.p. .... 100 mL

\*Cada 4,26 mg de ácido zoledrônico monoidratado equivale a 4 mg de ácido zoledrônico anidro.

\*\*Excipientes: manitol (4,136%), citrato de sódio anidro (0,021%) e água para injetáveis.

Conteúdo eletrolítico:

sódio ..... 2,42 mEq/L.

Osmolaridade ..... 239,6 mOsmol/L.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

- Tratamento da hipercalemia induzida por tumor (HIT), definida como cálcio sérico corrigido pela albumina (cCa)  $\geq$  12,0 mg/dL [3,0 mmol/L].
- Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (como fraturas patológicas, compressão medular, radiação ou cirurgia ortopédica ou hipercalemia induzida por tumor) em pacientes com câncer metastático no osso.
- Prevenção da perda óssea decorrente do tratamento antineoplásico a base de hormônios em pacientes com câncer de próstata ou câncer de mama.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Resultados dos estudos clínicos na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com câncer metastático no osso:

O ácido zoledrônico foi comparado a placebo na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (ERE) em pacientes adultos com câncer de próstata, 214 homens recebendo ácido zoledrônico 4 mg versus 208 homens recebendo placebo. Após o tratamento inicial de 15 meses, 186 pacientes continuaram por até 9 meses adicionais, totalizando 24 meses de terapia duplo-cega. O ácido zoledrônico 4 mg demonstrou vantagem significativa sobre o placebo na proporção de pacientes apresentando no mínimo um evento relacionado ao esqueleto (ERE) (38% para ácido zoledrônico 4 mg versus 49% para placebo,  $p = 0,028$ ), prolongando a mediana do tempo até o primeiro ERE (488 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 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.<sup>1</sup>

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

	Qualquer ERE (+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 EREs (%)	38	49	17	25	26	33
valor p	0,028		0,052		0,119	
Mediana de tempo até ERE (dias)	488	321	NR	NR	NR	640
valor p	0,009		0,020		0,055	
Taxa de morbidade esquelética	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
valor p	0,005		0,023		0,060	
Redução do risco de sofrer múltiplos eventos ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
valor p	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 EREs e prolongou em mais de dois meses a mediana de tempo até um ERE na população de pacientes adultos com outros tumores sólidos envolvendo os ossos, cuja mediana de sobrevida era de apenas seis meses [134 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), 123 com outros tumores sólidos tratados com ácido zoledrônico versus 130 pacientes com CPNPC, 120 com outros tumores sólidos tratados com placebo]. Após um tratamento inicial de 9 meses, 101 pacientes foram admitidos na extensão de 12 meses do estudo, e 26 completaram o total de 21 meses. ácido zoledrônico 4 mg reduziu a proporção de pacientes com EREs (39% para ácido zoledrônico 4 mg versus 48% para placebo,  $p = 0,039$ ), prolongou a mediana de tempo até o primeiro ERE (236 dias para ácido zoledrônico 4 mg versus 155 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 células não pequenas pareceu ser menor do que nos pacientes com outros tumores sólidos. Os resultados de eficácia são fornecidos na Tabela 2.<sup>2</sup>

**Tabela 2. Resultados de eficácia (pacientes com CPNPC e outros tumores sólidos, exceto câncer de mama e de próstata)**

	Qualquer ERE (+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 EREs (%)	39	48	16	22	29	34
valor p	0,039		0,064		0,173	
Mediana de tempo até ERE (dias)	236	155	NR	NR	424	307
valor p	0,009		0,020		0,079	
Taxa de morbidade esquelética	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
valor p	0,012		0,066		0,099	
Redução do risco de sofrer múltiplos eventos ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
valor p	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

Em um terceiro estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, comparando ácido zoledrônico 4 mg a pamidronato 90 mg, 1122 pacientes adultos (564 recebendo ácido zoledrônico 4 mg e 558 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 a 4 semanas. Oito pacientes foram excluídos da análise de eficácia devido a não adesão às boas práticas clínicas. Seiscentos e seis pacientes foram admitidos na fase de extensão duplo-cega de 12 meses. A terapia total teve duração de 24 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.<sup>3,4</sup>

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

	Qualquer ERE (+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 EREs (%)	48	52	37	39	19	24
valor p	0,198		0,653		0,037	
Mediana de tempo até ERE (dias)	376	356	NR	714	NR	NR
valor p	0,151		0,672		0,026	
Taxa de morbidade esquelética	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
valor p	0,084		0,614		0,015	
Redução do risco de sofrer múltiplos eventos ** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
valor p	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

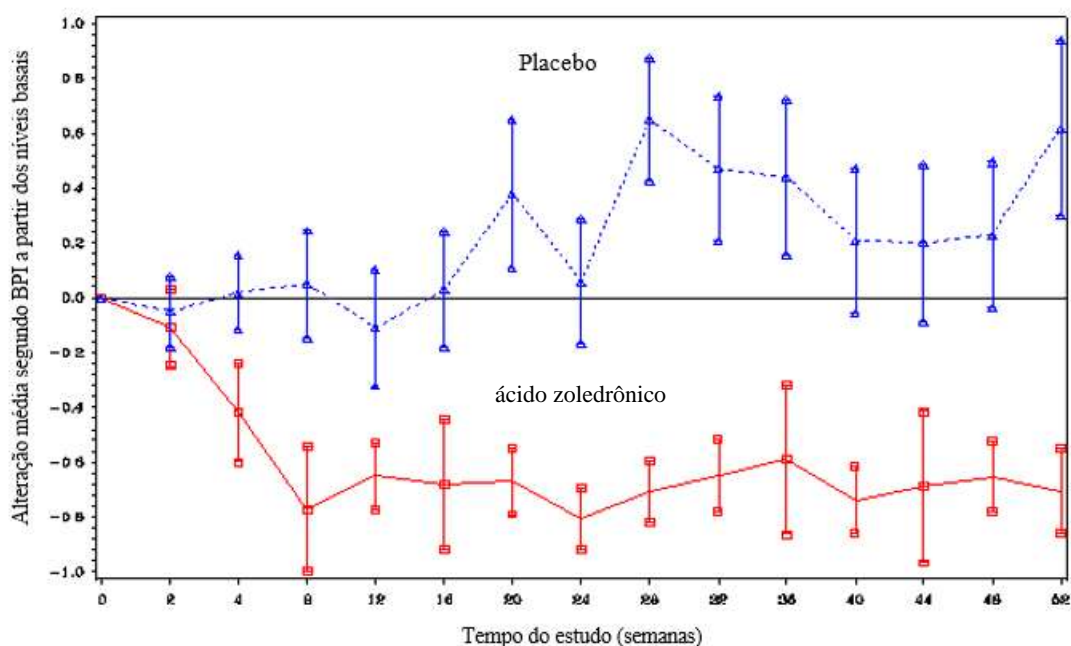
Nos estudos clínicos realizados em pacientes adultos com metástases ósseas ou lesões osteolíticas, o perfil de segurança global entre todos os grupos tratados (ácido zoledrônico 4 mg, e pamidronato 90 mg e placebo) foi semelhante no tipo e gravidade.<sup>5</sup>

ácido zoledrônico também foi estudado em um ensaio clínico placebo-controlado, randomizado, duplo-cego, em 228 pacientes adultos 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 através do número total de eventos relacionados ao esqueleto (excluindo hipercalcemia e ajustado para fratura pré-existente), dividido pelo período total de risco. Os pacientes receberam tanto ácido zoledrônico 4 mg ou placebo a cada 4 semanas por um ano e foram distribuídos entre grupo tratado com ácido zoledrônico e grupo placebo.<sup>6,7</sup>

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.<sup>6,7</sup>

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 ECOG (“Easter Cooperative Oncology Group”) na observação final.<sup>6,7</sup>

**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.<sup>8,9,10</sup>

Para avaliar os efeitos de ácido zoledrônico versus pamidronato 90 mg, combinaram-se os resultados de dois estudos pivotais multicêntricos em pacientes adultos com hipercalcemia induzida por tumor (HIT) numa análise pré-planejada.<sup>11</sup> 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.<sup>11</sup> 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: vide Tabela 4.

**Tabela 4. Proporção de respostas completas por dia nos estudos HIT combinados:<sup>11</sup>**

	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 (N = 99)	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 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 > 2,9 mmol/L) foi de 30 a 40 dias para pacientes tratados com ácido zoledrônico versus 17 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.<sup>11</sup>

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.

#### Eficácia do ácido zoledrônico na prevenção da perda óssea decorrente do tratamento antineoplásico a base de hormônios em pacientes com câncer de próstata ou câncer de mama:

##### Uso de ácido zoledrônico em pacientes com câncer de próstata

Vários estudos avaliaram bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico IV, para a prevenção e tratamento da perda óssea relacionada à terapia de privação de andrógeno (TPA) em pacientes com câncer de próstata com doença localmente avançada.<sup>12-16</sup>

Os resultados de quatro estudos randomizados e controlados indicam que o ácido zoledrônico (4 mg IV a cada 3 meses) não só previne a perda óssea, mas também aumenta a Densidade Mineral Óssea (DMO) da Coluna Lombar (CL) (3,3-5,6%), Quadril Total (QT) (0,9-1,6%) e Colo Femoral (CF) (1,2-1,8%) quando iniciados simultaneamente ou dentro do primeiro

ano de início da TPA. Os pacientes no grupo controle desses estudos experimentaram perdas líquidas na DMO da CL (-1,5 -2,2%), QT (-2,0 -2,8%) e CF (-1,7 -2,4%).<sup>12-16</sup> Foi demonstrado que pacientes com baixa DMO basal tiveram maiores aumentos na DMO da CL do que pacientes com DMO basal normal (5,8% vs 4,4%).<sup>12</sup> Um estudo aberto avaliando os efeitos de uma única dose IV de ácido zoledrônico (4 mg) na DMO em 12 meses em pacientes com câncer de próstata recebendo TPA mostrou um aumento semelhante na DMO da CL (4%), mas um aumento ligeiramente menor no DMO do QT (0,7%) em comparação com aqueles observados nos estudos que avaliaram ácido zoledrônico 4 mg a cada 3 meses, e pacientes que receberam placebo mostraram diminuições em ambos CL (-3,1%) e QT (-1,9%).<sup>12-16</sup> Pacientes com baixa DMO basal experimentaram benefício máximo quando a terapia com ácido zoledrônico foi iniciada durante os primeiros 12 meses de TPA.<sup>12-16</sup>

### Uso de ácido zoledrônico em pacientes com câncer de mama

A eficácia do ácido zoledrônico IV na prevenção da perda óssea induzida por terapia em mulheres na pós-menopausa foi estudada extensivamente.<sup>17-19</sup> O ensaio Z-FAST randomizou 602 mulheres com câncer de mama receptor hormonal positivo precoce recebendo letrozol adjuvante em dois grupos - um grupo recebendo antecipadamente ácido zoledrônico 4 mg IV a cada 6 meses por 5 anos e o outro grupo recebendo o medicamento de maneira retardada com base nas alterações nos pontos de DMO ou incidência de fraturas patológicas ou vertebrais.<sup>20</sup> Após 5 anos de acompanhamento, a diferença média na DMO da CL foi de 8,9% ( $p < 0,0001$ ), favorecendo a terapia antecipada. Em um estudo semelhante europeu (ZO-FAST), a diferença média entre o grupo antecipado e atrasado foi de 9,7% ( $p < 0,0001$ ) em 5 anos de duração de acompanhamento (N=1.065 pacientes).<sup>19</sup> O terceiro estudo E-ZO-FAST, com dados geográficos mais amplos (Europa, América Latina e Ásia), também observou uma diferença média estatisticamente significativa na DMO da CL de 5,4%, favorecendo o tratamento antecipado com ácido zoledrônico em 1 ano de acompanhamento (N=527 pacientes).<sup>18</sup> Resultados consistentes foram relatados pelo estudo CALGB 70604 / ALLIANCE (incluindo os pacientes com câncer de mama, próstata e mieloma múltiplo) com administração de ácido zoledrônico a cada quatro e doze semanas, por 24 meses; nenhuma inferioridade foi demonstrada entre os regimes para o tempo até o evento ósseo, pontos de dor ou risco de osteonecrose da mandíbula.<sup>21</sup> Uma meta-análise recente em mulheres na pós-menopausa também mostrou uma redução do risco relativo de 34% de metástases ósseas.<sup>22</sup>

### Referências Bibliográficas

1. Protocol 039 (core and extension) A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, comparative, safety and efficacy study of intravenous zoledronate (4 and 8 mg) in prostate cancer patients with metastatic bone lesions receiving antineoplastic therapy. Part IV B, Volume 14, Page 132 (Oct 02).
2. Protocol 011 (core and extension) A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of zoledronate (4 and 8 mg) administered intravenously as an adjunct to anticancer therapy to patients with any cancer with bone metastases other than breast cancer, multiple myeloma or prostate cancer. Part IV B, Volume 9, Page 182 (Oct 02).
3. Protocol 010 (core and extension) A randomized, double-blind, multicenter, comparative trial of I.V. zoledronate (4mg or 8 mg) versus I.V. Aredia (90mg), as adjunct to standard therapies, in the treatment of multiple myeloma and breast cancer patients with cancer-related bone lesions. Part IV B, Volume 1, Page 001 (Oct 02).
4. Protocol 007 Extension Open label extension study of the rapid intravenous infusion of zoledronate vs. Aredia in cancer patients with osteolytic bone metastases. Part IV B, Volume 18, Page 110 (July 01).
5. Clinical data summary (Appendix 3 to Expert report on clinical documentation), updated Oct 02. Part I, Volume 2, Page 075 (Oct 02).
6. Clinical Study Report CZOL446 1501. Double-blind group comparative trial of CGP42446 injection administered by intravenous infusion to breast cancer patients with bone metastasis. Novartis Pharma KK Japan. 25 Jun 04.
7. Zometa (zoledronic acid) CZOL446E. 2.5 Clinical Overview in prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases (updated clinical data. Novartis AG. Basel, Switzerland. 20 Mar 06).
8. Protocol 036, A Randomized, double-blind Study of Two Doses of Zoledronate and Aredia® 90 mg in the Treatment of Tumor-Induced Hypercalcemia. Dec 99. Part IV, Volume 3, Page 001.
9. Protocol 037, A Randomized, double-blind Study of Two Doses of Zoledronate and Aredia® 90 mg in the Treatment of Tumor-Induced Hypercalcemia. Dec 99. Part IV, Volume 5, Page 126.
10. Protocol CJ/HC1, An open, non-comparative, multi-center, dose finding single dose, Phase I trial of CGP 42446 in the treatment of tumor-induced hypercalcemia. Part IV, Volume 9, Page 001.
11. Protocols 4244604036 and 44244604037, Pooled efficacy data analysis. Dec 99. Part IV, Volume 8, Page 001.
12. Israeli RS, Rosenberg S, Saltzstein D, et al. The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen-deprivation therapy. Clin Genitourin Cancer. 2007;5:271-277.
13. Ryan CW, Huo D, Demers LM, et al; and the Zometa US05 Investigators. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen-deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. J Urol. 2006;176:972-978.
14. Casey R, Love W, Mendoza C, et al. Zoledronic acid reduces bone loss in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. Presented at: 2006 Multidisciplinary Prostate Cancer Symposium; February 24-26, 2006; San Francisco, CA. Abstract 184.

15. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:1038-1042.
16. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol*. 2003;169:2008-2012.
17. Hines SL, Mincey B, Dentchev T, et al. Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:603–9.
18. Llombart A, Frassoldati A, Paija O, et al. Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clin Breast Cancer* 2012;12:40–8.
19. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol* 2013;24:398–405.
20. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, et al. Final 5- year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer* 2012;118:1192–201.
21. Himelstein, A.L et al. CALGB 70604 (Alliance): A randomized phase III study of standard dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015 33:15\_suppl, 9501-9501.
22. Hadji, P et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, and SIOG. *Journal of Bone Oncology* Volume 7, June 2017, Pages 1-12.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Grupo farmacoterapêutico: bisfosfonato. ATC: M05 BA08.**

#### Farmacodinâmica

O ácido zoledrônico é um fármaco altamente potente pertencente à classe de medicamentos bisfosfonatos 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 na sua elevada afinidade por osso mineralizado, mas o mecanismo molecular preciso que conduz à inibição da atividade osteoclástica é ainda desconhecido. Nos estudos de 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 a 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 e 15 minutos, em 64 pacientes com metástases ósseas, originaram os seguintes dados farmacocinéticos.

Não há dados disponíveis de farmacocinética para o ácido zoledrônico em pacientes com hipercalemia.

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 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 28º dia.

#### Distribuição

O ácido zoledrônico demonstra baixa afinidade para os componentes celulares do sangue humano, com concentração média plasmática de 0,59 numa faixa de concentração de 30 ng/mL a 5000 ng/mL. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa, com a fração não ligada que varia de 60% em 2 ng/mL até 77% em 2000 ng/mL de ácido zoledrônico.

#### Biotransformação/metabolismo

O ácido zoledrônico não é metabolizado e é excretado inalterado por via renal. O ácido zoledrônico não inibe as enzimas do P450 humano in vitro.

#### Eliminação

O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é eliminado em três fases: desaparecimento bifásico rápido da circulação sistêmica, com meia-vida t<sub>1/2</sub> alfa de 0,24 horas e t<sub>1/2</sub> beta de 1,87 horas, seguido de uma longa fase de eliminação, com meia-vida de eliminação terminal t<sub>1/2</sub> gama de 146 horas. Não ocorreu acúmulo de fármaco no plasma

após administração de doses múltiplas do fármaco a cada 28 dias. Durante as primeiras 24 horas,  $39 \pm 16\%$  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  $5,04 \pm 2,5$  L/h, independentemente da dose.

#### **Linearidade/não linearidade**

A farmacocinética do ácido zoledrônico é independente da dose. 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.

#### **Populações Especiais**

##### **- Insuficiência hepática**

Não estão disponíveis dados de farmacocinética para o ácido zoledrônico 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.

##### **- Insuficiência renal**

O clearance (depuração) renal do ácido zoledrônico foi correlacionado com o clearance (depuração) da creatinina, representando o clearance (depuração) renal  $75 \pm 33\%$  do clearance (depuração) da creatinina, o qual mostrou valores médios de  $84 \pm 29$  mL/min (média de 22 a 143 mL/min) nos 64 pacientes com câncer estudados. A análise populacional mostrou que para um paciente com clearance (depuração) da creatinina de 50 mL/min (insuficiência moderada), estima-se um clearance (depuração) correspondente para o ácido zoledrônico de 72%, 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 uso de ácido zoledrônico não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

##### **- Efeito por sexo, idade e raça**

Os três estudos de farmacocinética realizados em pacientes com câncer com metástase óssea não revelaram qualquer efeito, por sexo, raça, idade (faixa de 38-84 anos), e peso corporal no clearance (depuração) do ácido zoledrônico total.

#### **Dados de Segurança pré-clínicos**

##### **- Estudos de toxicidade**

Em estudos parenterais em bolus, 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 semanas. A administração por até 52 semanas, de 0,001 mg/kg/dia por via subcutânea em ratos e 0,005 mg/kg por via intravenosa uma vez a cada 2 a 3 dias em cães foi igualmente bem tolerada.

O achado mais frequente nos estudos de repetição de doses, consistiu no aumento primário na metáfise esponjosa dos ossos longos em animais em crescimento em quase todas as doses, uma descoberta que reflete a atividade anti-reabsorção farmacológica do composto.

O rim foi identificado como um principal órgão-alvo de toxicidade, em estudos parenterais com ácido zoledrônico. Nos estudos de infusão venosa, a tolerabilidade renal foi observada em ratos que receberam infusões com doses de até seis infusões de 0,6 mg/kg em intervalos de 3 dias, enquanto que cinco infusões de 0,25 mg/kg administradas em intervalos de 2 a 3 semanas foram bem toleradas em cães.

##### **- Toxicidade na reprodução**

Para a toxicidade reprodutiva vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

##### **- Mutagenicidade**

O ácido zoledrônico não foi mutagênico nos testes in vitro e in vivo de mutagenicidade realizados.

##### **- Carcinogenicidade**

Em estudo oral de carcinogenicidade em roedores, o ácido zoledrônico revelou não ter potencial carcinogênico.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

O ácido zoledrônico concentrado está contraindicado em:

- pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico ou outros bisfosfonatos ou a qualquer um dos componentes da formulação.

**Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.**

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

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Geral**

Todos os pacientes, incluindo pacientes com insuficiência renal leve a moderada, devem ser avaliados anteriormente à administração de ácido zoledrônico para assegurar que estejam corretamente hidratados.

Hidratação excessiva deve ser evitada em pacientes com risco de apresentar insuficiência cardíaca.

Os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalcemia, tais como os níveis séricos de cálcio corrigidos pela albumina (vide item 1. INDICAÇÕES), fosfato e magnésio, assim como a creatinina sérica, 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 tratados com ácido zoledrônico 0,04 mg/mL (4 mg/100 mL) não devem ser tratados com ácido zoledrônico 0,05 mg/mL (5 mg/100 mL) concomitantemente. O ácido zoledrônico 0,04 mg/mL (4 mg/100 mL) também não deve ser administrado juntamente com outros bisfosfonatos, uma vez que o efeito combinado destes agentes é desconhecido.

Embora não observado em estudos clínicos com ácido zoledrônico, foram relatados eventos de broncoconstrição em pacientes asmáticos sensíveis ao ácido acetilsalicílico recebendo bisfosfonatos.

### **Insuficiência renal**

Pacientes adultos com HIT (hipercalcemia induzida por tumor) e com evidente insuficiência 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 (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

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 deterioração da função renal. Fatores que podem aumentar o potencial de disfunção renal incluem desidratação, disfunção pré-existente, várias aplicações de ácido zoledrônico ou outros bisfosfonatos, bem como o uso de medicamentos nefrotóxicos 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 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 níveis de creatinina sérica devem ser mensurados antes de cada dose de ácido zoledrônico. Ao iniciar o tratamento em pacientes com metástases ósseas, com insuficiência renal leve ou moderada, doses menores deste medicamento são recomendadas em todos os pacientes, exceto pacientes com HIT. 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 (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

O uso do ácido zoledrônico não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave, uma vez que os dados clínicos de segurança e farmacocinética nessa população são limitados, e há um risco de deterioração da função renal em pacientes tratados com bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico. Em estudos clínicos, pacientes com insuficiência renal grave foram definidos como sendo aqueles com creatinina sérica basal > 400 micromol/L ou > 4,5 mg/dL para pacientes com HIT e > 265 micromol/L ou > 3,0 mg/dL para todos os outros pacientes, respectivamente. Em estudos de farmacocinética, pacientes com comprometimento renal grave foram definidos como sendo aqueles com clearance (depuração) de creatinina < 30 mL/min (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética).

### **Insuficiência hepática**

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

### **Osteonecrose**

#### **Osteonecrose da mandíbula**

A osteonecrose de mandíbula foi relatada predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico. Muitos destes pacientes também estavam recebendo quimioterapia e corticoides. 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 de ajustes).

Pacientes devem manter uma boa higiene oral e devem ter uma avaliação oral com prevenção odontológica antes do tratamento com bisfosfonatos.

Quando em tratamento com bisfosfonatos, 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 necessitem de procedimentos odontológicos, não existem dados disponíveis que sugerem 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.

### **Osteonecrose de outros sítios anatômicos**

Casos de osteonecrose de outros sítios anatômicos, incluindo o quadril, fêmur e canal auditivo externo foram relatados predominantemente em pacientes adultos com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico.

### **Fraturas atípicas do fêmur**

Fraturas do fêmur subtrocantéricas e diafisária atípicas foram relatadas em pacientes recebendo terapia com bisfosfonatos, principalmente em pacientes que receberam tratamento de longo prazo para a osteoporose. Estas fraturas transversas ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer lugar ao longo do fêmur, logo abaixo do trocânter menor até mesmo um pouco acima do alargamento supracondiliano. Essas fraturas ocorrem após trauma mínimo ou na ausência de um trauma e alguns pacientes sentem dor na virilha ou coxa, frequentemente associada à imagem de fraturas por estresse, semanas ou meses antes de apresentar uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais, portanto o fêmur contralateral deve ser examinado em pacientes tratados com ácido zoledrônico, que sofreram uma fratura femoral. A má cicatrização destas fraturas também foi relatada. A descontinuação da terapia com ácido zoledrônico em pacientes com suspeita de uma fratura atípica de fêmur deve ser considerada dependendo de avaliação do paciente, com base em uma avaliação risco-benefício individual. Relatos de fratura atípica de fêmur foram observados em pacientes tratados com ácido zoledrônico, no entanto a causalidade com terapia de ácido zoledrônico não foi estabelecida.

Durante o tratamento com ácido zoledrônico os pacientes devem ser aconselhados a relatar qualquer dor no quadril, coxa ou na virilha e qualquer paciente que apresente esses sintomas deve ser avaliado para uma fratura de fêmur incompleta.

### **Dores musculoesqueléticas**

Em experiência pós-comercialização, foram relatadas dores graves e ocasionalmente incapacitantes nos ossos, músculo e/ou nas articulações em pacientes em tratamento com bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). 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.

### **Hipocalcemia**

Hipocalcemia tem sido relatada em pacientes tratados com ácido zoledrônico. Arritmias cardíacas e eventos adversos neurológicos (convulsões, tetania e dormência) têm sido relatados como secundários a casos de hipocalcemia grave. Em alguns casos, a hipocalcemia pode ser fatal. Aconselha-se cautela quando ácido zoledrônico é administrado com outras drogas que causam hipocalcemia, uma vez que o efeito dessa sinergia resulta em hipocalcemia grave (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). O cálcio sérico deve ser mensurado e a hipocalcemia deve ser corrigida antes do início da terapia com ácido zoledrônico. Os pacientes devem ser adequadamente suplementados com cálcio e vitamina D.

### **Uso em Idosos**

Estudos clínicos de ácido zoledrônico em hipercalemia 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 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 monitoração 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 sobrepor-se ao potencial de risco.

### **Gravidez**

Este medicamento não deve ser usado durante a gravidez (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Pode haver um risco de dano fetal (por exemplo, anormalidades esqueléticas entre outras) se a mulher engravidar durante a terapêutica com bisfosfonatos (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES). O impacto de variáveis sobre o risco, tais como, tempo entre interrupção do tratamento com bisfosfonatos e a concepção, o bisfosfonato em particular usado e via de

administração, não foi estabelecido. Estudos em ratos mostraram efeitos toxicológicos na reprodução. O risco potencial em humanos é desconhecido.

Este medicamento enquadra-se na categoria D de risco na gravidez.

**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.**

#### **Dados em humanos**

Não existem estudos adequados e bem controlados de ácido zoledrônico em mulheres grávidas.

#### **Dados em animais**

Estudos de teratogenicidade foram realizados em duas espécies, ambas com administração subcutânea de ácido zoledrônico. A teratogenicidade foi observada em ratos em doses  $\geq 0,2$  mg/kg/dia e manifestada por malformações externas, viscerais e esqueléticas. No teste em ratos, foi observada distócia com menor dose (0,01 mg/kg/dia).

Não foram observados efeitos teratogênicos ou embrio/fetal em coelhos, apesar da toxicidade materna marcada em 0,1 mg/kg/dia. Efeitos adversos maternos foram associados com, e podem ter sido causados por, hipocalcemia induzida por medicação.

#### **Infertilidade**

A fertilidade em ratos diminuiu com doses subcutâneas de 0,01 mg/kg/dia do ácido zoledrônico. Não há dados disponíveis em humanos.

#### **Homens e mulheres com potencial reprodutivo**

Mulheres com idade fértil devem ser aconselhadas a evitar gravidez e advertidas do risco potencial para o feto durante uso do ácido zoledrônico.

#### **Lactação**

Não é conhecido se o ácido zoledrônico é excretado no leite humano. Este medicamento não deve ser utilizado em lactantes (vide item 4. 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.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interações previstas a serem consideradas**

Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos como ácido zoledrônico são administrados com aminoglicosídeos, calcitonina ou diuréticos de alça, 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 (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Recomenda-se precaução quando ácido zoledrônico é usado com outros fármacos potencialmente nefrotóxicos (vide item 9 REAÇÕES ADVERSAS).

### **Outras interações a serem consideradas**

Recomenda-se precaução quando ácido zoledrônico é administrado com medicamentos antiangiogênicos uma vez que aumento na incidência de osteonecrose da mandíbula foi observado em pacientes tratados concomitantemente com esses medicamentos.

### **Ausência de interações**

Nos estudos clínicos, ácido zoledrônico foi administrado concomitantemente com agentes anticancerígenos, diuréticos (exceto para diuréticos de alça, ver seção anterior), antibióticos e analgésicos, sem ocorrência de interações clinicamente aparentes.

Nenhum ajuste da dose de ácido zoledrônico foi necessário quando coadministrado com a talidomida, exceto em pacientes com insuficiência renal leve a moderada no início do estudo (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). A coadministração de talidomida (100 ou 200 mg uma vez ao dia) com ácido zoledrônico (4 mg administrado como uma infusão de 15 minutos) não alterou significativamente a farmacocinética do ácido zoledrônico e o clearance (depuração) de creatinina de pacientes com mieloma múltiplo.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

A solução 4 mg/100 mL é uma solução “pronta para o uso” que não deve ser diluída ou misturada com outras soluções para infusão e deve ser utilizada imediatamente após aberta.

O prazo de validade deste medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação.

**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.**

Características do produto: solução límpida, incolor, isenta de partículas estranhas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Modo de usar**

Este medicamento apenas pode ser administrado ao paciente por profissionais da saúde treinados em administrar bisfosfonatos intravenosos.

O ácido zoledrônico 4 mg/100 mL solução para infusão é uma apresentação “pronta para o uso” e não deve ser diluído ou misturado com outras soluções para infusão, exceto para pacientes com insuficiência renal. Deve ser administrado como uma solução intravenosa única, em uma linha de infusão separada por um período de não menos que 15 minutos.

Os pacientes devem ser mantidos em um estado de boa hidratação antes e durante a administração de ácido zoledrônico.

Não perfurar a embalagem, pois há comprometimento da esterilidade do produto e risco de contaminação.

Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente antes da administração. Antes de ser administrado, inspecionar o produto visualmente observando a presença de partículas, turvação, filamentos na solução, fissuras ou violações na embalagem primária. Ao retirar o lacre, antes da inserção do equipo, comprimir a embalagem primária com firmeza observando se ela está íntegra. Em caso de ruptura ou vazamentos, não utilizar. Após aberto, usar imediatamente devido caráter estéril do medicamento. Não administrar a menos que a solução esteja límpida e a bolsa não esteja danificada.

Para remoção da bolsa do envoltório, abra o envoltório externo/invólucro no entalhe e remova a bolsa com a solução.

Se após administração houver quantidade remanescente do produto, descarte a porção não utilizada.

Use técnica asséptica. A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição.

**Para abrir a embalagem: Verificar se existem vazamentos mínimos comprimindo a embalagem primária com firmeza. Se for observado vazamento de solução, descartar a embalagem, pois a sua esterilidade pode estar comprometida.**

**No preparo e administração das Soluções Parenterais (SP), devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a:**

- desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de EPIs e,
- desinfecção da bolsa, ponto de aspiração do medicamento e conexão da linha de infusão.

Pequenas gotículas entre a bolsa e o invólucro (envoltório externo) podem estar presentes e é característico do produto e processo produtivo. Alguma opacidade do plástico da bolsa pode ser observada devido ao processo de esterilização. Isto é normal e não afeta a qualidade ou segurança da solução. A opacidade irá diminuir gradualmente.

1. Abra o envoltório externo e remova a bolsa com a solução.
2. Verifique se há algum vazamento minúsculo, apertando firmemente a bolsa interna. Se encontrar vazamentos descarte a solução, pois a esterilidade pode estar comprometida.
3. Não use se a solução estiver turva ou se houver algum precipitado.
4. Use equipo estéril.

**ADVERTÊNCIA:** Não use as bolsas flexíveis em conexões em série. Esse tipo de uso pode resultar em embolia gasosa devido ao fato de que ar residual pode ser aspirado da embalagem primária antes que o líquido da embalagem secundária tenha terminado.

### **Preparação para a administração:**

1. Feche a válvula que controla o fluxo no equipo.
2. Remova o lacre da tampa de um dos conectores na parte inferior da bolsa.

3. Insira o pino do equipo no orifício do conector com um movimento de torção, até que o pino esteja firmemente encaixado.

**NOTA 1:** Veja instruções completas na embalagem do equipo.

4. Suspenda a bolsa pelo gancho.

5. Aperte e solte a câmara de gotejamento para estabelecer um nível adequado de líquido na câmara, durante a infusão de ácido zoledrônico 4 mg/100 mL solução para infusão.

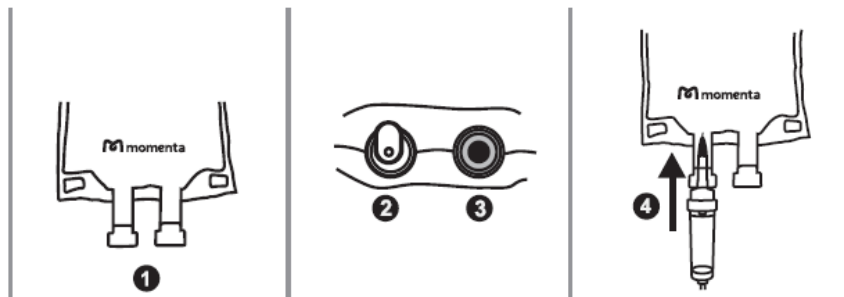
6. Abra a válvula que controla o fluxo para expelir o ar do equipo. Feche a válvula.

7. Regule a velocidade de administração usando a válvula que controla o fluxo.

**NOTA 2:** Utilizar somente um dos conectores. Não é recomendada a adição de outros medicamentos.

O elastômero (tampa de borracha) é isento de látex e PVC.

### MED FLEX® Bolsa - Sistema Fechado



### INSTRUÇÕES IMPORTANTES PARA A MANIPULAÇÃO DAS EMBALAGENS EM SISTEMA FECHADO MED FLEX® - SISTEMA FECHADO / Embalagem isenta de PVC/DEHP - Elastômero isento de Látex.

1. A bolsa possui dois pontos idênticos e independentes, que podem ser utilizados para a inserção do conector.
2. Nos dois pontos, há um laço em polipropileno que precisa ser removido. Remover o laço somente no momento do uso.
3. Após a remoção do laço, há um disco de elastômero protetor que lacra o contato da solução com o ambiente externo.
4. Introduzir o conector no elastômero até conectá-lo totalmente. A conexão resultante deve ser firme e segura.

### Incompatibilidades

O ácido zoledrônico solução “pronta para o uso” não deve ser misturada ou colocada em contato 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 de infusão separado de todos os outros medicamentos.

### Posologia

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

Em adultos e idosos a dose recomendada deste medicamento é uma infusão de 4 mg, a cada 3 a 4 semanas.

Um suplemento oral de cálcio de 500 mg e vitamina D 400 UI são recomendados diariamente aos pacientes, desde o início do tratamento.

#### Tratamento da hipercalemia induzida por tumor (HIT)

Em adultos e idosos a dose recomendada de ácido zoledrônico é uma infusão única de 4 mg. A hidratação adequada do paciente deve ser verificada antes e depois da infusão do ácido zoledrônico.

#### Tratamento de pacientes com insuficiência renal

##### - Pacientes com hipercalemia induzida por tumor (HIT)

O tratamento com ácido zoledrônico em pacientes adultos com hipercalemia 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 (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

##### - Todos os outros pacientes adultos

Ao iniciar o tratamento com ácido zoledrônico, 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  $\geq 265$  micromol/L ou  $\geq 3,0$  mg/dL foram excluídos.

Em todos os pacientes, exceto pacientes com HIT, 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 (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES):

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.hr/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 (depuração) 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 deteriorada. Nos estudos clínicos, o comprometimento da função renal foi definido como segue:

- Para pacientes com nível basal normal de creatinina sérica (< 1,4 mg/dL), aumento de  $\geq 0,5$  mg/dL;
- Para pacientes com nível basal de creatinina anormal (> 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 (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). 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 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, a cada 6 meses.

**- Preparo de doses reduzidas de ácido zoledrônico**

Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, definida como CrCL 30 a 60 mL/min, é recomendado doses reduzidas de ácido zoledrônico, exceto pacientes com HIT (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

**O ácido zoledrônico 4 mg/100 mL**

O ácido zoledrônico 4 mg/100 mL solução para infusão é uma apresentação “pronta para o uso” e não deve ser diluído ou misturado com outras soluções para infusão, exceto para pacientes com insuficiência renal.

Para preparar doses de ácido zoledrônico 4 mg/100 mL solução para infusão, extrair o volume correspondente de ácido zoledrônico solução conforme indicado abaixo e substituí-lo com solução estéril de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%.

Depuração de creatinina (mL/min)	Extrair a seguinte quantidade de ácido zoledrônico solução pronta para uso (mL)	Substituir com o mesmo volume de solução estéril de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%	Dose ajustada de ácido zoledrônico (mg/100mL)
50 - 60	12,0	12,0	3,5
40 - 49	18,0	18,0	3,3
30 - 39	25,0	25,0	3,0

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

**Resumo do perfil de segurança**

As reações adversas mais graves relatadas em pacientes recebendo ácido zoledrônico nas indicações aprovadas são: reação anafilática, eventos adversos oculares, osteonecrose da mandíbula, fratura atípica do fêmur, fibrilação atrial, comprometimento da função renal, reação de fase aguda e hipocalcemia. As frequências dessas reações adversas estão descritas na Tabela 5 ou apresentadas como reações adversas de “Relatos espontâneos e casos de literatura”, com frequência desconhecida.

As 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.

Em até três dias após a administração de ácido zoledrônico, uma reação de fase aguda tem sido comumente relatada com sintomas que incluem pirexia, fadiga, dor nos ossos, calafrios, sintomas tipo influenza e artrite com subsequente inchaço nas articulações. Esses sintomas geralmente desaparecem dentro de poucos dias (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS - Descrição de reações adversas selecionadas). Foram comumente reportados casos de artralgia e mialgia.

Muito comumente, a redução da excreção renal de cálcio é acompanhada por diminuição nos níveis de fosfato sérico, a qual é assintomática, não requerendo tratamento. Comumente o cálcio sérico pode cair para níveis hipocalcêmicos assintomáticos.

Reações gastrointestinais, tais como náuseas e vômitos foram comumente relatadas após infusão intravenosa de ácido zoledrônico. Ocasionalmente foram descritas reações locais tais como rubor ou inchaço e/ou dor no local da infusão.

Anorexia foi comumente relatada nos pacientes tratados com ácido zoledrônico 4 mg. Rash (erupção cutânea) ou prurido foram raramente observados.

Tal como com outros bisfosfonatos, foram comumente descritos casos de conjuntivite.

Com base na análise agrupada dos estudos placebo-controlados, anemia grave (Hb < 8,0 g/dL) foi comumente relatada nos pacientes recebendo ácido zoledrônico

As reações adversas (Tabela 5) 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), incomum ( $\geq 1/1000$ , < 1/100), rara ( $\geq 1/10.000$  < 1/1000), muito rara (< 1/10.000).

**Tabela 5- Reações adversas**

<b>Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático</b>	
Comum	Anemia
Incomuns	Trombocitopenia e leucopenia
Rara	Pancitopenia
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
Incomum	Reação de hipersensibilidade
Rara	Angioedema
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Comuns	Cefaleia, parestesia
Incomuns	Tontura, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia e tremores
Muito rara	Convulsão, hipoestesia e tetania (secundária a hipocalcemia)
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
Comum	Distúrbios do sono
Incomum	Ansiedade
Rara	Estado confusional
<b>Distúrbios oculares</b>	
Comum	Conjuntivite
Incomum	Visão turva
Rara	Uveíte
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	
Comuns	Náuseas, vômito, diminuição de apetite e constipação
Incomuns	Diarreia, dor abdominal, dispepsia, estomatite e boca seca
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastinais</b>	
Incomuns	Dispneia e tosse
Rara	Doença intersticial pulmonar
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>	
Comum	Hiperidrose
Incomuns	Prurido, rash (erupção cutânea - incluindo rash eritematoso e macular)
<b>Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo</b>	

Comuns	Dor óssea, mialgia, artralgia, dor generalizada no corpo e rigidez articular
Incomuns	Osteonecrose da mandíbula, espasmos musculares
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Rara	Bradycardia, arritmia cardíaca (secundária a hipocalcemia)
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Comum	Hipertensão
Incomum	Hipotensão
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	
Comum	Insuficiência renal
Incomuns	Insuficiência renal aguda, hematúria e proteinúria
Rara	Síndrome de Fanconi adquirida
<b>Distúrbios gerais e no local de administração</b>	
Comuns	Reação de fase aguda, pirexia, sintomas tipo influenza (incluindo fadiga, calafrios, mal-estar e rubor), edema periférico e astenia
Incomuns	Reação no local de administração (incluindo dor, irritação, tumefação, endureção, vermelhidão) e dor torácica e aumento de peso
Rara	Artrite e inchaço nas articulações com sintoma de reação em fase aguda
<b>Laboratoriais</b>	
Muito comum	Hipofosfatemia
Comuns	Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina e ureia e hipocalcemia
Incomuns	Hipomagnesemia e hipocalcemia
Raras	Hipercalemia e hipernatremia

#### Reações adversas a medicamentos a partir de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram relatadas durante experiência pós-comercialização com ácido zoledrônico, através de relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Considerando que estas reações são relatadas voluntariamente de uma população de tamanho incerto e sujeitos a diversos fatores influenciadores, não é possível estimar com segurança sua frequência (portanto categorizado como desconhecido). As reações adversas são listadas de acordo com a classes de sistema de órgãos no MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 6 – Reações adversos de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)**

<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	Reação anafilática / choque
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	Sonolência
<b>Distúrbios oculares</b>	Episclerite, esclerite e inflamação orbital
<b>Distúrbios cardíacos</b>	Fibrilação atrial
<b>Distúrbios vasculares</b>	Hipotensão levando a síncope ou colapso circulatório, principalmente em pacientes com fatores de risco
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>	Broncoespasmo
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>	Urticaria
<b>Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo</b>	Dor muscular, na articulação ou óssea grave e ocasionalmente incapacitante, fraturas do fêmur subtrocantéricas e diafisária atípicas (reação adversa à classe dos bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico)

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### - Insuficiência da função renal

O ácido zoledrônico foi associado a relatos de comprometimento da função renal. Em uma análise conjunta dos dados de segurança de estudos clínicos de registro de ácido zoledrônico para prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em

pacientes com neoplasia avançada envolvendo osso, a frequência de eventos adversos de comprometimento da função renal supostamente relacionada 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 pré-existente, ciclos múltiplos de ácido zoledrônico ou outros bisfosfonatos, bem como a utilização concomitante de medicamentos nefrotóxicos ou um tempo de infusão menor que o atualmente recomendado. Deterioração renal, progressão para insuficiência renal e diálise foram relatadas em pacientes após a dose inicial ou uma única dose de ácido zoledrônico (vide itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

#### **- Osteonecrose**

Casos de osteonecrose (principalmente de mandíbula, mas também de outros sítios anatômicos, incluindo quadril, fêmur e canal auditivo externo) têm sido relatados predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico. Muitos pacientes com osteonecrose da mandíbula tiveram sinais de infecção local incluindo osteomielite e a maioria dos relatos refere-se a pacientes com câncer seguido de extrações de dentes ou outras cirurgias dentárias. Osteonecrose de mandíbula tem fatores de risco múltiplos bem documentados incluindo um diagnóstico de câncer, terapias concomitantes (por ex.: quimioterapia, medicamentos anti-angiogênicos, radioterapia, corticoides) e comorbidades (por ex.: anemia, coagulopatias, infecção, doença oral pré-existente). Embora não possa ser determinada a causalidade, é prudente evitar cirurgias dentárias, pois a recuperação pode ser prolongada (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Os dados sugerem uma frequência maior de relatos de osteonecrose de mandíbula baseada no tipo de tumor (câncer de mama avançado, mieloma múltiplo).

#### **- Reação de fase aguda**

Esta reação adversa consiste de um conjunto de sintomas que inclui pirexia, fadiga, dor óssea, calafrios, sintomas tipo influenza e artrite com subsequente inchaço nas articulações. O tempo de início é  $\leq 3$  dias após infusão de ácido zoledrônico, e a reação também é conhecida como sintomas “tipo-flu” ou “pós-dose”; esses sintomas geralmente desaparecem em poucos dias.

#### **- Fibrilação atrial**

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 versus 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 4 mg a cada 3 a 4 semanas em pacientes oncológicos. O mecanismo por trás da incidência aumentada de fibrilação atrial neste único estudo clínico é desconhecido.

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

## **10. SUPERDOSE**

A experiência clínica com superdose aguda de ácido zoledrônico é limitada. Os pacientes que receberem 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, devem-se administrar infusões de gluconato de cálcio conforme indicado clinicamente.

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

**DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.0043.1418

Produzido por:

**EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**

Av. Pres. Castelo Branco, 1385 - Ribeirão Preto – SP

Registrado por:

**EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**

Av. Vereador José Diniz, 3.465 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

**Indústria Brasileira**

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 18/08/2022.



**CENTRAL DE ATENDIMENTO**  
momentafarma.com.br  
central@momentafarma.com.br  
0800 703 1550



### 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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/02/2026	0105970263	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP/VPS	0,04 MG/ML SOL INFUS IV CX ENVOL BOLS PLAS PP TRANS SIST FECH X 100 ML
-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres legais	VPS	0,04 MG/ML SOL INFUS IV CX ENVOL BOLS PLAS PP TRANS SIST FECH X 100 ML