ZOMETA®
ácido zoledrônico

Forma farmacêutica, via de administração e apresentação
Solução concentrada para infusão acondicionada em frasco-ampola de plástico incolor.
Via intravenosa
Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 mL.

Uso adulto

Composição
Cada frasco-ampola contém 4 mg de ácido zoledrônico (anidro), equivalente a 4,264 mg de ácido zoledrônico monohidratado.
Excipientes: manitol e citrato de sódio.
Cada frasco-ampola contém 5 mL de solução.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

Por que este medicamento foi indicado?
ZOMETA é fornecido como solução concentrada em um frasco-ampola, que deve ser diluído antes do uso e administrado por infusão intravenosa.
ZOMETA é usado para tratar metástases ósseas e para reduzir a quantidade de cálcio no sangue de pacientes com hipercalcemia induzida por tumor (HIT). Este medicamento também é usado para prevenir complicações relacionadas ao esqueleto (como por exemplo, fraturas patológicas) em pacientes com tumor maligno avançado com metástases ósseas.
O ácido zoledrônico age ligando-se ao osso e diminuindo a taxa de reabsorção óssea. Além disso, é usado para reduzir a quantidade de cálcio no sangue nos casos em que esta quantidade é muito alta devido à presença de um tumor. Os tumores podem acelerar a reabsorção óssea normal de modo que a liberação de cálcio do osso fique aumentada. Esta condição é conhecida como hipercalcemia induzida por tumor (HIT).
ZOMETA 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.
Pergunte ao seu médico se você tiver qualquer dúvida sobre porque este medicamento está sendo prescrito para você.

Quando não devo usar este medicamento?
CONTRA-INDICAÇÕES
Você não deve utilizar ZOMETA se você estiver grávida e/ou amamentando. Você também não deve utilizar ZOMETA se for alérgico (hipersensível) ao ácido zoledrônico, ou a outro

bisfosfonato (o grupo de substâncias do ZOMETA), ou quaisquer outros ingredientes de ZOMETA.

ADVERTÊNCIAS

Uso em idosos: ZOMETA pode ser usado em pacientes idosos. Não há evidências de necessidade de quaisquer precauções adicionais.

Uso em crianças: o uso de ZOMETA em crianças não foi estudado e, portanto não é recomendado.

Gravidez: avise seu médico se você está ou pensa que possa estar grávida. Você não deve utilizar ZOMETA durante a gravidez.

Lactação: converse com seu médico se você estiver amamentando. Não é conhecido se o ácido zoledrônico, a substância ativa de ZOMETA, é excretado no leite materno. Você não deve amamentar durante o tratamento com ZOMETA.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou utilizar máquinas: os efeitos de ZOMETA para atividades que necessitam de sua atenção não foram estudados. Portanto, recomenda-se cautela para dirigir veículos e, ou operar máquinas.

PRECAUÇÕES

Antes de usar o ZOMETA, avise seu médico:
- se você tem problemas de fígado;
- se você teve ou tem problemas nos rins;
- se você teve ou tem problemas no coração;
- se você tem asma e também se for alérgico à aspirina;
- se você teve ou tem dor, tumefação ou entorpecimento de mandíbula ou uma sensação de mandíbula pesada ou perda de um dente.

Se você estiver sob tratamento odontológico ou será submetido a uma cirurgia dental, avise seu dentista que você está sendo tratado com ZOMETA.

É aconselhável que você seja avaliado por um dentista antes do tratamento com ZOMETA e procedimentos odontológicos invasivos devem ser evitados durante o tratamento. Você deve estar ciente da importância de uma boa higiene oral e dos cuidados odontológicos de rotina.

Seu médico irá avaliar sua resposta ao tratamento em intervalos regulares. Antes de iniciar seu tratamento com ZOMETA, seu médico deve realizar exames de sangue.

Antes das infusões certifique-se de que você ingeriu líquido suficiente, de acordo com instruções médicas para ajudar a prevenir desidratação.

Se você está sendo tratado com ZOMETA (ácido zoledrônico), você não deve ser tratado com ACLASTA concomitantemente.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Avise seu médico caso você esteja tomando ou tenha tomado recentemente qualquer outro medicamento, incluindo aqueles medicamentos que não tenham sido prescritos por um médico. Particularmente é importante que seu médico tenha conhecimento se você também estiver tomando aminoglicosídeos (um tipo de medicamento usado para tratar infecções graves), pois a combinação de aminoglicosídeos com bisfosfonatos pode fazer com que o nível de cálcio no sangue se torne muito baixo. Avise seu médico se você estiver tomando talidomida ou medicamentos conhecidos por serem prejudiciais para seus rins.

Este medicamento é contra-indicado para crianças.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

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

Como devo usar este medicamento?
ASPECTO FÍSICO
ZOMETA é fornecido como solução concentrada em um frasco-ampola de plástico incolor de 5 mL, que deve ser diluído antes do uso e administrado por infusão intravenosa.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS
Sabor e odor característicos.

DOSAGEM
A dose normal de ZOMETA é de 4 mg. Se você tem problema nos rins, seu médico deve diminuir a dose dependendo da severidade de seu problema nos rins.
ZOMETA é geralmente administrado via infusão intravenosa com duração de pelo menos 15 minutos e deve ser administrado como uma solução intravenosa única em um cateter separado de todas as outras drogas. Adicionalmente, se você não sofre de hipercalcemia, doses orais de suplemento de cálcio e vitamina D devem ser administradas diariamente.
Se você estiver sendo tratado para prevenção de complicações relacionadas ao esqueleto, você deverá receber uma infusão de ZOMETA a cada 3 a 4 semanas.
Se você estiver sendo tratado para hipercalcemia induzida por tumor (HIT), receberá, normalmente, apenas uma infusão de ZOMETA.
Se você estiver sendo tratado para prevenção da perda de densidade óssea decorrente de tratamento antineoplásico a base de hormônios por câncer de próstata, você deverá receber uma infusão de ZOMETA a cada 3 meses.
Se você estiver sendo tratado para prevenção da perda de densidade óssea decorrente de tratamento antineoplásico a base de hormônios por câncer de mama, você deverá receber uma infusão de ZOMETA a cada 6 meses.
Seu médico irá decidir com que freqüência você deve receber as infusões.

COMO USAR
O ZOMETA apenas pode ser utilizado por médicos com experiência na administração de bisfosfonatos intravenosos.
ZOMETA deve ser preparado por um profissional da saúde (enfermeiro ou farmacêutico) e deve ser administrado em ambiente hospitalar ou clínicas com infra-estrutura adequada.
ZOMETA 4 mg/5 mL solução concentrada para infusão destina-se exclusivamente à administração intravenosa por pelo menos 15 minutos. Antes da administração, 5 mL do concentrado proveniente de um frasco-ampola deve ser posteriormente diluído com 100 mL de uma solução para infusão livre de cálcio ou outro cátion bivalente (solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%). Se refrigerado, a solução deve alcançar a temperatura ambiente antes da administração.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Quais os males que este medicamento pode causar?
Como todos medicamentos, ZOMETA pode causar alguns eventos adversos. Os mais comuns são normalmente leves e provavelmente desaparecerão após um curto período de tempo. Os seguintes eventos adversos foram relatados:
Se qualquer um dos eventos adversos se tornar grave, avise seu médico.

Muito comum (afetando mais de 1 em cada 10 pacientes)

- Nível baixo de fosfato no sangue

Comum (afetando menos de 1 em cada 10 pacientes)

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

Incomum (afetando menos de 1 em cada 100 pacientes)

- Dor na boca, nos dentes e na mandíbula, feridas ou inchaço no interior da boca, dormência ou "sensação de mandíbula pesada" ou dente mole. Estes podem ser sinais de dano ósseo da mandíbula (osteonecrose). Se você sentir qualquer um destes sintomas, avise seu oncologista ou dentista imediatamente.
- Alterações na função renal incluindo insuficiência renal grave. Tais alterações também são conhecidas por ocorrer com outros medicamentos deste tipo. Adicionalmente, casos de doença renal foram reportados.
- Reações de hipersensibilidade.
- Pressão arterial baixa.
- Dor no peito.
- Reações cutâneas (vermelhidão e inchaço) no local da injeção, erupção cutânea (*rash*), coceira.
- Pressão arterial alta.
- Dificuldade de respirar.
- Tontura.
- Distúrbios do sono.
- Formigamento ou dormência nas mãos ou nos pés.
- Diarréia.
- Contagem baixa de células brancas e de plaquetas.
- Nível baixo de magnésio e de potássio no sangue. Seu médico irá monitorá-lo e tomar as medidas necessárias.

Raras (afetando menos de 1 em cada 1000 pacientes)

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

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

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

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

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

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?
Você pode desenvolver anomalias eletrolíticas séricas e mudanças na função renal, incluindo insuficiência renal grave. Se você recebeu doses mais altas do que a recomendada, você deve ser cuidadosamente monitorado por um médico. Pode ser necessária uma infusão de suplemento de cálcio.

Onde e como devo guardar este medicamento?
O produto deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).
A solução de infusão de ZOMETA recém preparada deve ser usada de preferência imediatamente. Se a solução não for usada imediatamente, a armazenagem antes do uso é de responsabilidade do profissional de saúde que a manipulou, e deve ser armazenada a temperatura de 2ºC a 8ºC.
O tempo total entre a diluição, armazenagem no refrigerador e o final da administração não deve exceder 24 horas. O ZOMETA deve ser preparado e administrado em ambiente hospitalar ou em clínicas com infra-estrutura.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
Grupo farmacoterapêutico: bisfosfonato, código ATC: M05 BA08.
O ácido zoledrônico pertence a uma nova classe de bisfosfonatos altamente potentes que atuam especificamente no osso. É um dos mais potentes inibidores da reabsorção óssea osteoclástica conhecida até o momento.
A ação seletiva dos bisfosfonatos no osso é baseada na sua elevada afinidade por osso mineralizado, mas o mecanismo molecular preciso que conduz à inibição da atividade osteoclástica é ainda desconhecido. Nos estudos a longo prazo em animais, o ácido zoledrônico inibe a reabsorção óssea sem afetar adversamente a formação, mineralização ou propriedades mecânicas do osso.
Além de ser um inibidor muito potente da reabsorção óssea, o ácido zoledrônico também tem várias propriedades anti-tumorais 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 anti-angiogênica 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, que se verificou serem independentes da dose.
Após início da infusão de ácido zoledrônico, as concentrações plasmáticas de fármaco aumentaram rapidamente, atingindo o máximo no final do período de infusão, seguidas por uma rápida diminuição para < 10% do valor máximo após 4 horas e < 1% do valor máximo após 24 horas, com um período subseqüente prolongado de concentrações muito baixas, não excedendo 0,1% do valor máximo previamente à segunda infusão do fármaco no dia 28.
O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é eliminado em três fases: desaparecimento bifásico rápido da circulação sistêmica, com meia-vida $t_{1/2}$ alfa de 0,24 e $t_{1/2}$ beta de 1,87 horas, seguido de uma longa fase de eliminação, com meia-vida de eliminação terminal $t_{1/2}$ gama de 146 horas. Não ocorreu acúmulo de fármaco no plasma após administração de doses múltiplas do fármaco a cada 28 dias. O ácido zoledrônico não é metabolizado e é excretado inalterado por via renal. Durante as primeiras 24 horas, 39 ± 16% da dose administrada é recuperada na urina, enquanto a restante se encontra ligada principalmente ao tecido ósseo. Do tecido ósseo é liberado novamente para a circulação sistêmica, muito lentamente, e eliminado por via renal. O *clearance* (depuração) corpóreo total é de 5,04 ± 2,5 L/h, independentemente da dose, e não é afetado pelo sexo, idade, raça ou peso corporal. O aumento do tempo de infusão de 5 para 15 minutos provocou uma diminuição de 30% na concentração de ácido zoledrônico no final da infusão, no entanto não demonstrou alteração na área sob a curva, da concentração plasmática *versus* tempo.
Não estão disponíveis dados de farmacocinética para o ácido zoledrônico em pacientes com hipercalcemia ou em pacientes com insuficiência hepática. O ácido zoledrônico não inibe as enzimas do P450 humano *in vitro*, não demonstrou biotransformação, e em estudos em animais, menos de 3% da dose administrada foi recuperada nas fezes, sugerindo a não existência de um papel relevante da função hepática na farmacocinética do ácido zoledrônico.
O *clearance* (depuração) renal do ácido zoledrônico foi correlacionado com o *clearance* (depuração) da creatinina de forma significativamente positiva, em que o *clearance* (depuração) renal representa 75 ± 33% do *clearance* (depuração) da creatinina, a qual mostrou valores médios de 84 ± 29 mL/min (média de 22 a 143 mL/min) nos 64 pacientes com câncer estudados. A análise populacional mostrou que para um paciente com *clearance* (depuração) da creatinina de 20 mL/min (insuficiência renal grave), ou 50 mL/min (insuficiência moderada), estima-se um *clearance* (depuração) correspondente para o ácido zoledrônico de 37% ou 72%, respectivamente, daquele de um paciente com *clearance* (depuração) da creatinina de 84 mL/min. Os dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave são limitados [*clearance* (depuração) da creatinina < 30 mL/min].
O ácido zoledrônico não demonstra afinidade para os componentes celulares do sangue e a ligação às proteínas plasmáticas é baixa (aproximadamente 56%) e independente da concentração de ácido zoledrônico.

Dados de Segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda

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

Toxicidade subcrônica e crônica

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

Toxicidade na reprodução

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

Potencial mutagênico e carcinogênico

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

Tolerância local

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

RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

ZOMETA foi comparado ao placebo na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (SREs) em pacientes com câncer de próstata, 214 homens recebendo ZOMETA 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. ZOMETA 4 mg demonstrou vantagem significativa sobre o placebo na proporção de pacientes apresentando no mínimo um evento relacionado ao esqueleto (SRE) (38% para ZOMETA 4 mg *versus* 49% para placebo, p = 0,028), prolongando a mediana do tempo até o primeiro SRE (488 dias para ZOMETA 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 ZOMETA 4 mg *versus* 1,47 para placebo, p = 0,005). A análise de múltiplos eventos mostrou uma redução de 36% no risco de desenvolvimento de eventos relacionados ao esqueleto no grupo recebendo ZOMETA comparado ao grupo recebendo placebo (p = 0,002). A dor foi medida no início e periodicamente durante o estudo. Os pacientes recebendo ZOMETA 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 ZOMETA apresentaram menos fraturas patológicas. Os resultados do tratamento foram menos acentuados em pacientes com lesões blásticas. Os resultados de eficácia são fornecidos na Tabela 1.

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

	Qualquer SRE (+HIT)		Fraturas *		Radioterapia do osso	
	ZOMETA 4 mg	Placebo	ZOMETA 4 mg	Placebo	ZOMETA 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporção de pacientes com SREs (%)	38	49	17	25	26	33
valor p	0,028		0,052		0,119	
Mediana de tempo até SRE (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, ZOMETA reduziu o número de SREs e prolongou em mais de dois meses a mediana de tempo até um SRE na população de pacientes com outros tumores sólidos envolvendo os ossos, cuja mediana de sobrevida era de apenas seis meses [134 pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células (NSCLC), 123 com outros tumores sólidos tratados com ZOMETA *versus* 130 pacientes com NSCLC, 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. ZOMETA 4 mg reduziu a proporção de pacientes com SREs (39% para ZOMETA 4 mg *versus* 48% para placebo, p = 0,039), prolongou a mediana de tempo até o primeiro SRE (236 dias para ZOMETA 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 ZOMETA 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 ZOMETA comparado ao grupo recebendo placebo (p = 0,003). O efeito do tratamento em pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células pareceu ser menor do que nos pacientes com outros tumores sólidos. Os resultados de eficácia são fornecidos na Tabela 2.

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

	Qualquer SRE (+HIT)		Fraturas *		Radioterapia do osso	
	ZOMETA 4 mg	Placebo	ZOMETA 4 mg	Placebo	ZOMETA 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proporção de pacientes com SREs (%)	39	48	16	22	29	34
valor p	0,039		0,064		0,173	
Mediana de tempo até SRE (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

Num terceiro estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, comparando ZOMETA 4 mg a pamidronato 90 mg, 1122 pacientes (564 recebendo ZOMETA 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 ZOMETA 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 ZOMETA 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 ZOMETA 4 mg. Os resultados de eficácia são fornecidos na Tabela 3.

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

	Qualquer SRE (+HIT)		Fraturas *		Radioterapia do osso	
	ZOMETA 4 mg	pam. 90 mg	ZOMETA 4 mg	pam. 90 mg	ZOMETA 4 mg	pam. 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proporção de pacientes com SREs (%)	48	52	37	39	19	24
valor p	0,198		0,653		0,037	
Mediana de tempo até SRE (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 com metástases ósseas ou lesões osteolíticas, o perfil de segurança global entre todos os grupos tratados (ácido zoledrônico 4 mg, pamidronato 90 mg e placebo) foi semelhante no tipo e gravidade.

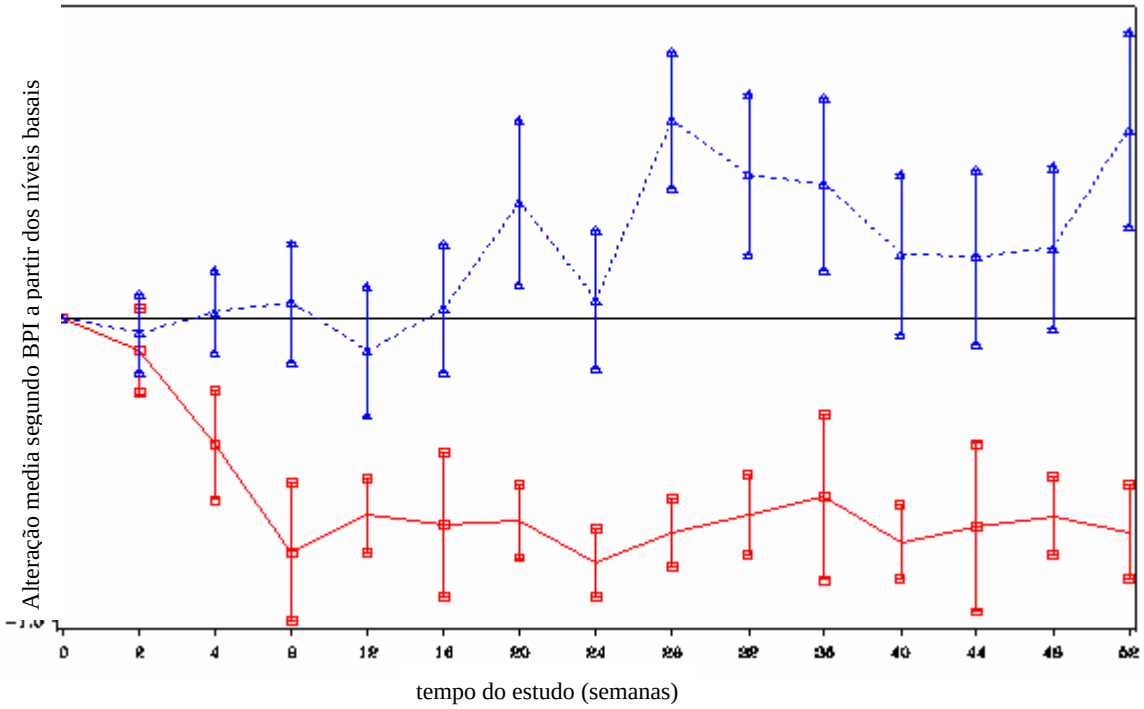
ZOMETA também foi estudado em um ensaio clínico placebo-controlado, randomizado, duplo-cego, em 228 pacientes com metástases ósseas decorrentes de câncer de mama visando avaliar o efeito de ZOMETA na razão da taxa de eventos relacionados ao esqueleto (ERE), calculado através do número total de eventos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

A razão da taxa de eventos relacionados ao esqueleto em um ano foi de 0,61, indicando que o tratamento com ZOMETA 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 ZOMETA *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 ZOMETA ao final do estudo não foi alcançado e foi significativamente prolongado quando comparado ao grupo placebo (p = 0,007). ZOMETA reduziu o risco de eventos relacionados ao esqueleto em 41% em análises de evento múltiplo (razão de risco = 0,59, p = 0,019) quando comparado ao grupo placebo.

No grupo tratado com ZOMETA, 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 subseqüente avaliação durante o estudo, enquanto que o escore de dor no grupo

placebo não alterou ou aumentou a partir do nível basal (Figura 1). ZOMETA inibiu a piora do escore analgésico mais que o grupo placebo. Adicionalmente, 71,8% dos pacientes tratados com ZOMETA *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.

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



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

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

	4° dia	7° dia	10° dia
ZOMETA 4 mg (N = 86)	45,3% (p = 0,104)	82,6% (p = 0,005)*	88,4% (p = 0,002)*
ZOMETA 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 10° dia, a taxa de resposta foi de 87 a 88% para os grupos em tratamento com ZOMETA *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 ZOMETA *versus* 17

dias para aqueles tratados com pamidronato 90 mg. Os resultados mostraram que o tempo para recaída em ambas as doses de ZOMETA foi estatisticamente superior ao do pamidronato 90 mg. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as duas doses de ZOMETA.
Nos estudos clínicos realizados em pacientes com hipercalcemia induzida por tumor, o perfil de segurança global entre todos os grupos tratados (ácido zoledrônico 4 e 8 mg e pamidronato 90 mg) foi semelhante no tipo e gravidade.

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

CONTRA-INDICAÇÕES
ZOMETA concentrado está contra-indicado em pacientes grávidas, lactantes, pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico ou outros bisfosfonatos ou a qualquer um dos componentes da formulação.

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

Instruções para preparo de doses reduzidas de ZOMETA
Retire um volume apropriado da solução concentrada necessária, como segue:

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

Após preparo, a solução para infusão de ZOMETA deve ser, de preferência, usada imediatamente. Se a solução não for usada imediatamente, a armazenagem antes do uso é de responsabilidade do profissional de saúde e deve estar sob refrigeração entre 2 a 8°C. Permita que a solução refrigerada alcance a temperatura ambiente antes da administração.
O tempo total entre a diluição, armazenagem sob refrigeração e o final da administração não deve exceder 24 horas.
A solução contendo ZOMETA é dada como uma infusão intravenosa única de não menos do que 15 minutos. Deve-se avaliar a condição de hidratação dos pacientes antes e após a administração de ZOMETA para assegurar que estes estejam adequadamente hidratados.
Estudos com frascos de vidro, vários tipos de bolsas de infusão e cateteres de infusão feitos de polivinilcloridrato, polietileno e polipropileno (preenchidos com solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%) não mostraram incompatibilidade com ZOMETA.
Considerando que não há dados disponíveis sobre a compatibilidade de ZOMETA com outras substâncias administradas por via intravenosa, ZOMETA não deve ser misturado com

outros medicamentos/substâncias e deve ser sempre administrado por um cateter separado de infusão.
A quantidade retirada de solução concentrada deve ser diluída em 100 mL de solução estéril de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%. A dose deve ser administrada como uma infusão intravenosa única durante pelo menos 15 minutos.
O produto deve ser mantido à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). A solução de ZOMETA é estável por 24 horas a 2 a 8°C após diluição em 100 mL de solução fisiológica salina ou solução glicosada a 5%.
Após diluição asséptica, o produto diluído deve ser de preferência utilizado imediatamente. Se a solução não for utilizada imediatamente, a duração e conservação anterior à utilização é da responsabilidade do profissional de saúde.

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

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

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

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

Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com metástases ósseas:
Ao iniciar o tratamento com ZOMETA em pacientes com mieloma múltiplo ou lesões ósseas metastáticas de tumores sólidos, 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 *Crockcroft-Gault*. ZOMETA 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 ZOMETA, pacientes com creatinina sérica > 265 micromol/L ou > 3,0 mg/dL foram excluídos.
Para pacientes apresentando metástases ósseas com insuficiência renal leve a moderada antes do início da terapia, definida para esta população como CrCl 30 a 60 mL/min, as doses de ZOMETA recomendadas são as seguintes (veja "Advertências"):

Clearance de creatinina basal (mL/min)	Dose recomendada de ZOMETA
> 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 ZOMETA e o tratamento deve ser interrompido se a função renal estiver deteriorada. Nos estudos clínicos, comprometimento da função renal foi definido como segue:
- Para pacientes com nível basal normal de creatinina (< 1,4 mg/dL), aumento de ≥ 0,5 mg/dL.
- Para pacientes com nível basal de creatinina anormal (> 1,4 mg/dL), um aumento de ≥ 1,0 mg/dL.

Nos estudos clínicos, o tratamento com ZOMETA foi retomado somente quando o nível de creatinina voltou a 10% do valor basal (veja "Advertências").
ZOMETA 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 ZOMETA. O concentrado deve ser posteriormente diluído com 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%, administrado por infusão intravenosa durante pelo menos 15 minutos, a cada 3 meses.

Prevenção da perda óssea decorrente do tratamento antineoplásico a base de hormônios em pacientes com câncer de mama:
A dose recomendada é de 4 mg de ZOMETA. O concentrado deve ser posteriormente diluído com 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%, administrado por infusão intravenosa durante pelo menos 15 minutos, a cada 6 meses.

ADVERTÊNCIAS
Geral
O paciente deve ser avaliado anteriormente à administração de ZOMETA para assegurar a correta hidratação deste.
Hidratação excessiva deve ser evitada em pacientes com risco de sofrer insuficiência cardíaca.
Os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalcemia, tais como os níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio, devem ser cuidadosamente monitorados após o início da terapêutica com ZOMETA.
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.
ZOMETA contém o mesmo princípio ativo encontrado no produto ACLASTA (ácido zoledrônico). Pacientes tratados com ZOMETA não devem ser tratados com ACLASTA concomitantemente.
Insuficiência renal
Pacientes com HIT (hipercalcemia induzida por tumor) com evidente comprometimento da função renal, devem ser avaliados apropriadamente levando-se em consideração todos os potenciais benefícios da continuidade do tratamento com ZOMETA em relação aos riscos potenciais ao paciente.
A decisão de tratar pacientes com metástases ósseas para prevenção de eventos relacionados ao esqueleto deve considerar que o início do efeito do tratamento é 2 a 3 meses.
Os bisfosfonatos têm sido associados com relatos de disfunção renal. Fatores que podem aumentar o potencial de disfunção renal incluem desidratação, disfunção preexistente, várias aplicações de ZOMETA ou outros bisfosfonatos, bem como o uso de drogas nefrotóxicas ou o uso com intervalos de administração mais curtos do que os recomendáveis. Embora o risco com a administração de ZOMETA 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 ZOMETA. Apesar de ser pouco freqüente, o aumento da creatinina sérica também ocorreu em alguns pacientes com a administração crônica de ZOMETA nas doses recomendadas para prevenção de eventos relacionados ao esqueleto.
Os pacientes devem ter seus níveis de creatinina sérica avaliados antes de cada dose de ZOMETA. Ao iniciar o tratamento em pacientes com metástases ósseas, com insuficiência renal leve ou moderada, doses menores de ZOMETA são recomendadas. Em pacientes que mostram evidência de deterioração na função renal durante o tratamento, ZOMETA deve ser retomado somente quando o nível de creatinina voltar a 10% do valor basal (veja "Posologia" e "Modo de usar").
Considerando-se o impacto potencial dos bisfosfonatos, incluindo ZOMETA, sobre a função renal, a falta de maiores dados clínicos de segurança em pacientes com comprometimento renal grave (definido em estudos clínicos como creatinina sérica $\geq$ 400 micromol/L ou $\geq$ 4,5 mg/dL para pacientes com HIT e $\geq$ 265 micromol/L ou $\geq$ 3,0 mg/dL para pacientes com câncer e metástases ósseas, respectivamente) e a quantidade limitada de dados farmacocinéticos em pacientes com comprometimento renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min), o uso de ZOMETA não é recomendado em pacientes com comprometimento renal severo.
Insuficiência hepática
Como se encontra disponível apenas dados clínicos limitados em pacientes com insuficiência hepática grave, não podem ser dadas recomendações especiais para esta população de pacientes.
Osteonecrose da mandíbula
A osteonecrose de mandíbula foi relatada predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo ZOMETA. Muitos destes pacientes também estavam recebendo quimioterapia e corticosteróides. Muitos tiveram infecção local incluindo osteomielite.
A experiência pós comercialização e a literatura sugerem uma freqüência 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 com câncer devem manter uma boa higiene oral e devem ter uma avaliação oral com prevenção odontológica antes do tratamento com bisfosfonatos.
Quando em tratamento, se possível, estes pacientes devem evitar procedimentos odontológicos invasivos. Para pacientes que desenvolveram osteonecrose 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.

Dores músculo-esqueléticas

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

Gravidez

ZOMETA enquadra-se na categoria D de risco na gravidez.

Nos estudos de reprodução animal, o ácido zoledrônico foi administrado por via subcutânea a ratos e coelhos. Verificou-se ser teratogênico em doses ≥ 0,2 mg/kg de peso corpóreo nos ratos. Nos coelhos, não foi encontrada teratogenicidade ou fetotoxicidade mas encontrou-se toxicidade materna.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. O médico deve ser informado em caso de gravidez.

Lactação

Não é conhecido se o ácido zoledrônico é excretado no leite humano. ZOMETA não deve ser utilizado em lactantes (veja “Contra-indicações”).

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

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em Idosos

Estudos clínicos de ZOMETA 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 foram evidenciadas em pacientes idosos, que receberam ZOMETA, quando comparados aos pacientes mais jovens. Estudos clínicos controlados de ZOMETA no tratamento de mieloma múltiplo e metástases ósseas de tumores sólidos em pacientes com idade acima de 65 anos, revelaram eficácia e segurança similares em pacientes mais idosos e mais jovens. Devido à diminuição da função renal ocorrer comumente em idosos, cuidado especial deve ser tomado na monitorização da função renal.

Uso em Crianças

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos como ZOMETA são administrados com aminoglicosídeos, uma vez que estes agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido.

Recomenda-se precaução quando ZOMETA é usado com outros fármacos potencialmente nefrotóxicos. Também, deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia durante o tratamento.
Em pacientes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal pode ser aumentado quando bisfosfonatos como ZOMETA são utilizados em combinação com a talidomida.
Estudos realizados com frascos de vidro, certos tipos de bolsas de infusão e sistemas de infusão feitos de cloreto de polivinil, polietileno e polipropileno (preenchidos com solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%) não mostraram incompatibilidades com ZOMETA.
Para evitar potencial incompatibilidade, ZOMETA concentrado deve ser diluído com solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%.
ZOMETA concentrado não deve ser misturado com solução contendo cálcio, tais como solução de *Ringer*.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
Os valores das freqüências das reações adversas ao ZOMETA 4 mg baseiam-se principalmente em dados obtidos com tratamento crônico. As reações adversas ao ZOMETA 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 ZOMETA ou com pamidronato 90 mg. A administração intravenosa tem sido mais habitualmente associada com uma síndrome semelhante à gripe em cerca de 9% dos pacientes, incluindo dor óssea, febre, fadiga e arrepios. Ocasionalmente, foram reportados casos de artralgia e mialgia em aproximadamente 3% dos pacientes.
Freqüentemente, a redução da excreção de cálcio renal é acompanhada por uma diminuição nos níveis de fosfato sérico em aproximadamente 20% dos pacientes, a qual é assintomática, não requerendo tratamento. O cálcio sérico pode cair para níveis hipocalcêmicos assintomáticos em aproximadamente 3% dos pacientes.
Reações gastrintestinais, tais como náuseas (5,8%) e vômitos (2,6%) foram relatadas após infusão intravenosa de ZOMETA. Ocasionalmente foram descritas reações locais tais como rubor ou inchaço e/ou dor no local da injeção em menos de 1% dos pacientes.
Foi relatada anorexia em 1,5% dos pacientes tratados com ZOMETA 4 mg.
Foram observados poucos casos de *rash* (erupção cutânea) ou prurido (abaixo de 1%). Tal como com outros bisfosfonatos, foram descritos casos de conjuntivite em aproximadamente 1%.
Houve alguns relatos de comprometimento da função renal (2,3%); entretanto, outros fatores de risco nesta população de pacientes podem ter contribuído também. Com base na análise agrupada dos estudos placebo-controlados, anemia grave (Hb < 8,0 g/dL) foi relatada em 5,2% dos pacientes recebendo ZOMETA 4 mg *versus* 4,2% dos pacientes recebendo placebo.
As seguintes reações adversas, listadas na Tabela 5, resultam dos estudos clínicos predominantemente após tratamento crônico com ácido zoledrônico:

Tabela 5
As reações adversas são classificadas de acordo com a sua freqüência, primeiro as mais freqüentes, usando a seguinte convenção:

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

Alterações sangüíneas e do sistema linfático	
Comum	Anemia

Pouco comuns	Trombocitopenia e leucopenia
Rara	Pancitopenia
Alterações do sistema nervoso	
Comum	Cefaléia
Pouco comuns	Tontura, parestesias, alteração do paladar, hipoestesia, hiperestesia e tremores
Alterações psiquiátricas	
Pouco comuns	Ansiedade e alteração do sono
Rara	Confusão
Alterações oculares	
Comum	Conjuntivite
Pouco comum	Visão turva
Muito raras	Uveíte, episclerite
Alterações gastrintestinais	
Comuns	Náuseas, vômito, anorexia
Pouco comuns	Diarréia, obstipação (constipação), dor abdominal, dispepsia, estomatite e boca seca
Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco comuns	Dispnéia e tosse
Alterações da pele e tecido subcutâneo	
Pouco comuns	Prurido, *rash* (erupção cutânea - incluindo *rash* eritematoso e macular) e hiper-hidrose
Alterações músculo-esquelética, do tecido conjuntivo e ósseo	
Comuns	Dor óssea, mialgia, artralgia, dor generalizada
Pouco comum	Cãibras musculares
Alterações cardiovasculares	
Pouco comuns	Hipertensão, hipotensão
Rara	Bradicardia
Alterações renais e urinárias	
Comum	Insuficiência renal
Pouco comuns	Insuficiência renal aguda, hematúria e proteinúria

Alterações do sistema imunológico	
Pouco comum	Reação de hipersensibilidade
Rara	Edema angioneurótico
Alterações gerais e do local de administração	
Comuns	Febre, síndrome tipo gripe (incluindo fadiga, arrepios, mal-estar e rubor)
Pouco comuns	Astenia, edema periférico, reação no local de administração (incluindo dor, irritação, tumefação, enduração), dor torácica e aumento de peso
Alterações laboratoriais	
Muito comum	Hipofosfatemia
Comuns	Aumento dos níveis sangüíneos de creatinina e uréia, hipocalcemia
Pouco comuns	Hipomagnesemia, hipocalemia
Raras	Hipercalemia, hipernatremia

Apesar de não observada com ZOMETA, a administração de bisfosfonatos foi associada com broncoconstrição em pacientes asmáticos sensíveis ao ácido acetilsalicílico.
Em um estudo clínico controlado duplo-cego, randomizado, com duração de três anos que avaliou a eficácia e segurança do ácido zoledrônico 5 mg uma vez ao ano *vs* placebo no tratamento de osteoporose na pós-menopausa (OPM), a incidência geral de fibrilação atrial foi de 2,5% (96 de 3862) e 1,9% (75 de 3852) em pacientes recebendo ácido zoledrônico 5 mg e placebo, respectivamente. A taxa de eventos adversos graves de fibrilação atrial foi de 1,3% (51 de 3862) e 0,6% (22 de 3852) em pacientes recebendo ácido zoledrônico 5 mg e placebo, respectivamente. O desequilíbrio observado neste estudo clínico não foi observado em outros estudos clínicos com ácido zoledrônico, incluindo aqueles com ZOMETA (ácido zoledrônico) 4 mg a cada 3-4 semanas em pacientes oncológicos. O mecanismo por trás da incidência aumentada de fibrilação atrial neste único estudo clínico é desconhecido.
Experiência pós-comercialização:
As seguintes reações adversas foram reportadas durante o uso após o registro do ZOMETA. Considerando que estes relatos são provenientes de uma população de tamanho incerto e sujeitos a diversos fatores influenciadores, não é possível estimar com segurança sua freqüência ou estabelecer uma relação causal de exposição a droga. Casos de osteonecrose (principalmente de mandíbula) têm sido relatados predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo ZOMETA (pouco comum). Muitos destes pacientes tiveram sinais de infecção local incluindo osteomielite e a maioria dos relatos referem-se a pacientes com câncer seguido de extrações de dentes ou outras cirurgias dentárias. Osteonecrose de mandíbula tem fatores de risco múltiplos bem documentados incluindo um diagnóstico de câncer, terapias concomitantes (por ex. quimioterapia, radioterapia, corticosteróides) e comorbidades (por ex. anemia, coagulopatias, infecção, doença oral preexistente). Embora não possa ser determinada a causalidade, é prudente evitar cirurgias dentárias, pois a recuperação pode ser prolongada (veja “Advertências”). Os dados sugerem uma freqüência maior de relatos de osteonecrose de mandíbula baseada no tipo de tumor (câncer de mama avançado, mieloma múltiplo).
Em casos muito raros, os seguintes eventos foram reportados: hipotensão levando a síncope ou colapso circulatório, principalmente em pacientes com fatores de risco, fibrilação atrial, sonolência, broncoconstrição, reação anafilática/choque e urticária.

SUPERDOSE
A experiência clínica com superdose aguda de ZOMETA 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, deve-se administrar infusões de gluconato de cálcio conforme indicado clinicamente.

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

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
USO RESTRITO A HOSPITAIS

® = Marca registrada de Novartis AG, Basiléia, Suíça.

Reg. MS - 1.0068.0154
Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira – CRF-SP 23.873

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

Importado por: Novartis Biociências S.A.
Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 – Taboão da Serra – SP
CNPJ: 56.994.502/0098-62 – Indústria Brasileira

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

BPI 15.01.2008
2007-PSB/GLC-0113-s