

**Zometa<sup>®</sup>**

**(ácido zoledrônico)**

Novartis Biociências SA

Zometa<sup>®</sup> solução injetável concentrada para  
infusão 4 mg/ 5mL

Zometa<sup>®</sup> solução injetável concentrada para  
infusão 4 mg/5mL + Solução Fisiológica

Zometa<sup>®</sup> solução para infusão “pronta para o  
uso” 4 mg/100 mL

**ZOMETA®**

ácido zoledrônico

**APRESENTAÇÕES**
**Zometa® 4 mg/ 5mL** – embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 mL de solução injetável concentrada para infusão.

**Zometa® 4 mg/5mL + Solução Fisiológica** - embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 mL de solução injetável concentrada para infusão + 1 bolsa Mini-Bag Viaflex® Plus de 100 mL com cloreto de sódio a 0,9%.

**Zometa® 4mg/100 mL** - embalagem contendo 1 frasco de 100 mL de solução para infusão “pronta para o uso”.

**VIA INTRAVENOSA**
**USO ADULTO**
**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de Zometa® 4 mg/ 5mL contém 4 mg de ácido zoledrônico (anidro), equivalente a 4,264 mg de ácido zoledrônico monohidratado.

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

Cada frasco-ampola de Zometa® 4 mg/ 5mL contém 5 mL de solução.

Cada bolsa Mini-Bag Viaflex® Plus contém 100 mL de cloreto de sódio a 0,9%.

*Excipientes:* cloreto de sódio e água para injetáveis.

Cada frasco de Zometa® 4mg/100 mL contém 4 mg de ácido zoledrônico (anidro), correspondente a 4,264 mg de ácido zoledrônico monohidratado.

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

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**
**1. INDICAÇÕES**

- Tratamento da hipercalcemia 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 hipercalcemia induzida por tumor) em pacientes com câncer metastático no osso.
- 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.

**2. 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 adultos 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 (pacientes com câncer da próstata tratados com terapêutica hormonal)

	<u>Qualquer SRE</u> <u>(+HIT)</u>		<u>Fraturas *</u>		<u>Radioterapia</u> <u>do osso</u>	
	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 adultos com outros tumores sólidos envolvendo os ossos, cuja mediana de sobrevivência era de apenas seis meses [134 pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (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 células não pequenas 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, exceto câncer de mama e de próstata)

	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

Em um terceiro estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, comparando Zometa® 4 mg a pamidronato 90 mg, 1122 pacientes adultos (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

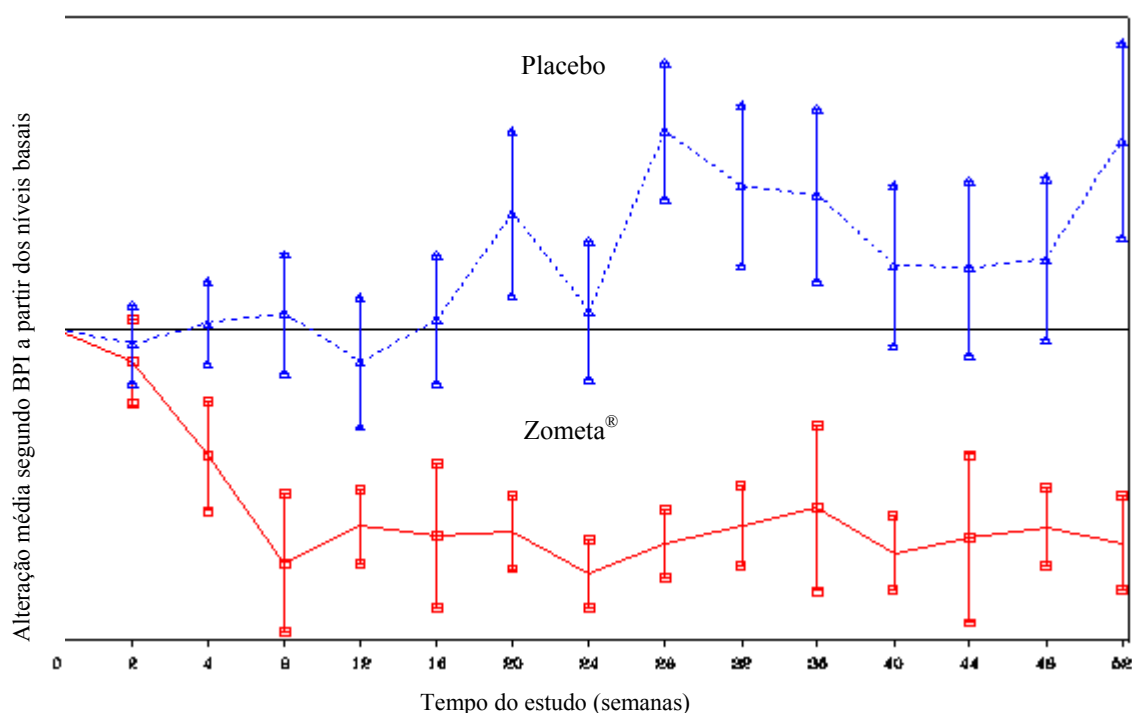
Nos estudos clínicos realizados em pacientes adultos com metástases ósseas ou lesões osteolíticas, o perfil de segurança global entre todos os grupos tratados (ácido zoledrônico 4 mg, e pamidronato 90 mg e placebo) foi semelhante no tipo e gravidade.

Zometa® 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 Zometa® na razão da taxa de eventos relacionados ao esqueleto (SRE), 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 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 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). 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 adultos 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 10º dia. Verificou-se uma normalização mais rápida do cálcio sérico corrigido no 4º dia para 8 mg de Zometa® e no 7º dia para 4 mg e 8 mg de Zometa®. Foram observadas as seguintes taxas de resposta: vide Tabela 4.

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

	4º dia	7º dia	10º 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 10º 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.

#### 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). [57] (dados em arquivo).
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). [58] (dados em arquivo).

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). [59] (dados em arquivo).

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). [60] (dados em arquivo).

5. Clinical data summary (Appendix 3 to Expert report on clinical documentation), updated Oct 02. Part I, Volume 2, Page 075 (Oct 02). [64] (dados em arquivo).

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. [96] (dados em arquivo).

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. [97] (dados em arquivo).

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. [1] (dados em arquivo).

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. [2] (dados em arquivo).

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. [4] (dados em arquivo).

11. Protocols 4244604036 and 44244604037, Pooled efficacy data analysis. Dec 99. Part IV, Volume 8, Page 001. [3] (dados em arquivo).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: bisfosfonato, código ATC: M05 BA08.

#### Farmacodinâmica

O ácido zoledrônico é um fármaco altamente potente pertencente a 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  $t_{1/2}$  alfa de 0,24 horas 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. 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, em que o clearance (depuração) renal representa  $75 \pm 33\%$  do clearance (depuração) da creatinina, a 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 Zometa® não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave (vide “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.

Em estudos de infusão intravenosa, tolerabilidade renal foi observada em ratos em doses de até 0,6 mg/kg e em cães de até 0,5 mg/kg, mas com intervalos de dosagem diferentes.

O achado mais frequente nos estudos de repetição de doses, consistiu num aumento primário na metafase 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**

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.

**- 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**

Zometa® 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 gestantes.**

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

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES****Geral**

Todos os pacientes, incluindo pacientes com insuficiência renal leve a moderada, devem ser avaliados 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 corrigidos pela albumina (vide “Indicações”), fosfato e magnésio, como a creatinina sérica, 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 como no produto Aclasta® (ácido zoledrônico). Pacientes tratados com Zometa® não devem ser tratados com Aclasta® concomitantemente. Zometa® 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 Zometa®, 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 Zometa® em relação aos riscos potenciais ao paciente (vide “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 Zometa® 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 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 frequente, 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 níveis de creatinina sérica devem ser mensurados 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 todos os pacientes, exceto pacientes com HIT. 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 (vide “Posologia e modo de usar”).

O uso do Zometa® 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 Zometa®. Em estudos clínicos, pacientes com insuficiência renal grave foram definidos como sendo aqueles com creatinina sérica basal  $\geq 400$  micromol/L ou  $\geq 4,5$  mg/dL para pacientes com HIT e  $\geq 265$  micromol/L ou  $\geq 3,0$  mg/dL para 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 “Farmacocinética”).

**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 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.

### **Fraturas atípicas do fêmur**

Fraturas do fêmur subtrocanterianas 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 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 Zometa®, que sofreram uma fratura femoral. A má cicatrização destas fraturas também foi relatada. A descontinuação da terapia com Zometa® 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 Zometa®, no entanto a causalidade com terapia de Zometa® não foi estabelecida.

Durante o tratamento com Zometa® 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 Zometa®. 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 Zometa®. 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 Zometa é administrado com outras drogas que causam hipocalcemia, uma vez que o efeito dessa sinergia resulta em hipocalcemia grave (vide "Interações Medicamentosas"). O cálcio sérico deve ser mensurado e a hipocalcemia deve ser corrigida antes do início da terapia com Zometa. Os pacientes devem ser adequadamente suplementados com cálcio e vitamina D.

### **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 foi evidenciada 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 monitoração 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.

**Gravidez**

Estudos em ratos mostraram efeitos toxicológicos na reprodução. O risco potencial em humanos é desconhecido.

Zometa® não deve ser usado durante a gravidez (vide “Contraindicações”).

Zometa® 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.**

**Fertilidade**

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

**Mulheres em idade fértil**

Mulheres com idade fértil devem ser aconselhadas a evitar gravidez e advertidas do risco potencial para o feto durante uso do Zometa. Pode haver risco de dano fetal (por exemplo, anormalidades esqueléticas entre outras) se a mulher engravidar durante a terapêutica com bifosfonatos (vide “Contraindicações”). O impacto de variáveis sobre o risco, tais como, tempo entre interrupção do tratamento com bisfosfonatos à concepção, bisfosfonato em particular usado, e via de administração, não foi estabelecido.

**Lactação**

Não é conhecido se o ácido zoledrônico é excretado no leite humano. Zometa® não deve ser utilizado em lactantes (vide “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 Zometa® 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 “Advertências e Precauções”).

Recomenda-se precaução quando Zometa® é usado com outros fármacos potencialmente nefrotóxicos (vide “Reações adversas”).

**Outras interações a serem consideradas**

Recomenda-se precaução quando Zometa® é administrado com medicamentos antiangiogênicos uma vez que um aumento na incidência de osteonecrose da mandíbula foram observados em pacientes tratados concomitantemente com esses medicamentos.

**Ausência de interações**

Nos estudos clínicos, Zometa® 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 Zometa® foi necessário quando coadministrado com a talidomida, exceto em pacientes com insuficiência renal leve a moderada no início do estudo (vide “Posologia e modo de usar”). A coadministração de talidomida (100 ou 200 mg uma vez ao dia) com Zometa® (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**

O produto deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

Após o preparo, a solução para infusão de Zometa® deve ser de preferência, usada imediatamente. A solução de Zometa® é estável por 24 horas a 2 a 8 °C após diluição em 100 mL de solução fisiológica ou solução glicosada a 5%. 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.

**Zometa® 4 mg/ 5 mL:** o prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Zometa® 4 mg/ 5 mL + Solução Fisiológica na bolsa Mini-Bag Viaflex® Plus:** o prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação.

**Zometa® 4 mg/100 mL:** o prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Características físicas:

A solução de Zometa® é uma solução límpida incolor.

**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.**

**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**

Preparação de **Zometa® 4 mg/ 5mL + Solução Fisiológica na bolsa Mini-Bag Viaflex® Plus**: CONSULTAR O FOLHETO DE INSTRUÇÕES QUE ACOMPANHA O PRODUTO.

Zometa® apenas pode ser administrado ao paciente por um médico com experiência na administração de bisfosfonatos intravenosos.

Zometa® concentrado 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 de Zometa® para infusão deve ser administrada como uma infusão intravenosa por um período de não menos do que 15 minutos.

**Zometa® 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 Zometa®.

### **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 (pré-enchidos 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 e Zometa® solução “pronta para o uso” não devem ser misturados ou colocados 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 de Zometa® é uma infusão de 4 mg de Zometa®, 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)**

##### **Adultos e idosos**

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

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

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

O tratamento com Zometa® 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 “Advertências e precauções”).

##### **- Todos os outros pacientes adultos**

Ao iniciar o tratamento com Zometa®, 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. 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.

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 Zometa® recomendadas são as seguintes (vide “Advertências e precauções”):

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.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 Zometa® 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 Zometa® foi retomado somente quando o nível de creatinina voltou a 10% do valor basal (vide “Advertências e precauções”). 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® 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®, a cada 6 meses.

#### **- Preparo de doses reduzidas de Zometa®**

Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, definida como CrCL 30 a 60 mL/min, é recomendado doses reduzidas de Zometa®, exceto pacientes com HIT (vide “Posologia”).

##### **Zometa® concentrado 4 mg/5 mL**

Para preparar doses reduzidas de Zometa® 4mg/5mL solução injetável concentrada para infusão, 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 diluição asséptica, o produto diluído deve ser de preferência utilizado imediatamente. Se a solução não for utilizada imediatamente, a solução deve ser armazenada entre 2 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 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.

##### **Zometa® 4 mg/100 mL**

Zometa® 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 Zometa® 4 mg/100 mL solução para infusão, extrair o volume correspondente de Zometa 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 Zometa 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 Zometa (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 Zometa<sup>®</sup> 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 Zometa<sup>®</sup> 4 mg baseiam-se principalmente em dados obtidos com tratamento crônico. As reações adversas ao Zometa<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.

Em até três dias após a administração de Zometa<sup>®</sup>, 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 “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 Zometa<sup>®</sup>. 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 Zometa<sup>®</sup> 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 Zometa<sup>®</sup> 4 mg.

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	Bradicardia, 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
<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, endurecimento, 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	Hipercalcemia 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 Zometa<sup>®</sup>, 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) ou estabelecer uma relação causal de exposição ao fármaco.

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 subtrocanterianas e diafisária atípicas (reação adversa à classe dos bisfosfonatos, incluindo Zometa<sup>®</sup>).

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

#### **- Insuficiência da função renal**

Zometa<sup>®</sup> foi associado a relatos de comprometimento da função renal. Em uma análise conjunta dos dados de segurança de estudos clínicos de registro de Zometa<sup>®</sup> 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 Zometa<sup>®</sup> (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 Zometa® 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 Zometa® (vide “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”).

#### **- Osteonecrose da mandíbula**

Casos de osteonecrose (principalmente de mandíbula) têm sido relatados predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo Zometa® (incomum). Muitos destes pacientes 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, 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 “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 Zometa®, 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 Zometa® (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.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. 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, 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**

MS – 1.0068.0154

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

**Zometa® 4 mg/ 5 mL e Zometa® 4 mg/ 100 mL**

#### **Importado por:**

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

**Zometa® 4 mg/ 5 mL+ Solução Fisiológica (Mini-Bag Viaflex® Plus)**

**Embalado por:** Novartis Biociências S.A., Taboão da Serra, SP.

**Solução Fisiológica (Mini-Bag Viaflex® Plus)**

**Fabricado por:** Baxter Hospitalar Ltda., São Paulo, SP.

Zometa® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça  
Viaflex® e Baxter: são marcas de Baxter International Inc.

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**  
**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



Código da bula: CDS 16.01.14

Tracking number: 2013-PSB/GLC- 0659-s  
VPS5



**ANEXO B**  
**HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/07/2013	0588073/13-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	- Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS2	4 mg/ 5mL – solução injetável  4 mg/ 5mL – solução injetável + solução fisiológica
17/01/2014	0040209/14-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2012	012144/81-9	Inclusão de nova concentração no País	02/12/2013	- Apresentações; - Cuidados de Armazenamento do medicamento; - Posologia e Modo de Usar.	VPS3	4 mg/100 mL solução injetável
11/02/2014	0106272/14-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	- Características farmacológicas; - Advertências e Precauções; - Interações medicamentosas; - Reações adversas; - Dizeres Legais: Alt. Farm. Resp	VPS4	4 mg/ 5mL – solução injetável  4 mg/ 5mL – solução injetável + solução fisiológica  4 mg/100 mL solução injetável

Zometa®/solução injetável concentrada para infusão 4 mg/ 5mL, solução injetável concentrada para infusão 4 mg/5mL + Solução Fisiológica e solução para infusão “pronta para o uso” 4 mg/100 mL

23/04/2014	n/a	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	- Cuidados de armazenamento do medicamento (Retificação do Prazo de validade)	VPS5	4 mg/100 mL solução injetável
------------	-----	---	-----	-----	-----	-----	---	------	-------------------------------

Zometa®/solução injetável concentrada para infusão 4 mg/ 5mL, solução injetável concentrada para infusão 4 mg/5mL + Solução Fisiológica e solução para infusão “pronta para o uso” 4 mg/100 mL