

ZOMETA[®]
ácido zoledrônico**Formas farmacêuticas e apresentações**

Solução concentrada para infusão acondicionada em frasco-ampola de plástico incolor. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 mL.

USO ADULTO**Composição**

Cada frasco-ampola contém 4,264 mg de ácido zoledrônico monohidratado equivalente a 4 mg de ácido zoledrônico anidro.

Excipientes: manitol, citrato de sódio e água para injeção.

Cuidados de armazenagem

O produto deve ser mantido a temperatura ambiente (temperatura entre 15° e 30° C). A solução de ZOMETA para infusão deve ser de preferência utilizada imediatamente após o seu preparo. Se a solução não for utilizada imediatamente, a sua armazenagem deve ser em refrigerador entre 2 e 8°C. Mas o tempo total entre a reconstituição, diluição, armazenamento em refrigerador e final da administração não pode exceder 24 horas.

Prazo de validade

O prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS**Farmacodinâmica**

Grupo farmacoterapêutico: Bisfosfonato

O ácido zoledrônico pertence a uma nova classe de bisfosfonatos altamente potentes que atuam especificamente no osso. É um dos mais potentes inibidores da reabsorção óssea osteoclástica 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.

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 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, atividade anti-adesão/invasão.

Resultados dos estudos clínicos na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com tumores malignos avançados e comprometimento ósseo.

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 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. Menos pacientes recebendo Zometa apresentaram fraturas patológicas. Os efeitos do tratamento foram menos acentuados em pacientes com lesões blásticas. Os resultados de eficácia são fornecidos na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados de eficácia (paciente com câncer da próstata tratados com terapêutica hormonal)

	<u>Qualquer SRE (+TIH)</u>		<u>Fraturas *</u>		<u>Radioterapia 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	
<u>Taxa de morbidade esquelética</u>	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
valor p	0,005		0,023		0,060	
<u>Redução do risco de sofrer múltiplos eventos ** (%)</u>	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 sobrevivência era de apenas seis meses (134 pacientes com câncer de não-pequenas células do pulmão [NSCLC], 123 com outros tumores sólidos tratados com Zometa vs. 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 não-pequenas células do pulmão pareceu ser menor do que nos pacientes com outros tumores sólidos. Os resultados de eficácia são fornecidos na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de eficácia (pacientes com NSCLC e outros tumores sólidos)

	Qualquer SRE (+TIH)		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, 558 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. Após o tratamento inicial de 12 meses, 606 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 4.

Tabela 4: Resultados de eficácia (pacientes com câncer da mama e mieloma múltiplo)

	Qualquer SRE (+TIH)		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 na gravidade.

Resultados do estudo clínico no tratamento da HIT (Hipercalemia Induzida por Tumor)

Estudos clínicos na hipercalemia induzida por tumores (HIT) 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 piloto multicêntricos, em pacientes com HIT numa análise pré-planejada. Os resultados mostraram que ZOMETA 4 mg e 8 mg foram estatisticamente superior ao pamidronato 90 mg na proporção da resposta completa no 7º dia e 10º dia. Verificou-se uma normalização mais rápida do cálcio sérico corrigido no dia 4 para ZOMETA 8 mg e no dia 7 para ZOMETA 4 mg e 8 mg. Foram observadas as seguintes taxas de resposta:

Tabela 5: Proporção de respostas completas por dia nos estudos HIT combinados

	Dia 4	Dia 7	Dia 10
ZOMETA 4 mg (N = 86)	45,3% (p = 0,104)	82,6% (p = 0,05)*	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 comparados com o pamidronato

O tempo médio para atingir a normocalcemia foi de 4 dias. No 10º dia a média da resposta do grupo tratado com ZOMETA foi 87-88% *versus* 70% com pamidronato 90 mg. O tempo médio para recidiva (novo aumento do cálcio corrigido para a 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 (valores de p: 0,001 para 4 mg e 0,007 para 8 mg). Não houve diferença estatística significativa entre as

Nos estudos clínicos realizados em pacientes com hipercalcemia induzida por tumores (HIT), o perfil da segurança global entre os três grupos (ácido zoledrônico 4 mg e 8 mg e pamidronato 90 mg) foram similares nos tipos e na gravidade.

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 do fármaco aumentaram rapidamente, atingindo o máximo no final do período de infusão, seguindo-se uma rápida diminuição para < 10% do valor máximo após 4 horas e < 1% do valor máximo após 24 horas, com um período subsequente prolongado de concentrações muito baixas, não excedendo 0,1% do valor máximo previamente à segunda infusão do fármaco no dia 28.

O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é eliminado em três fases: desaparecimento bifásico rápido da circulação sistêmica, com meia-vida de 0,24 e 1,87 horas, seguido de uma longa fase de eliminação, com meia vida de eliminação terminal 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, $39 \pm 16\%$ 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, e não é afetada pelo sexo, idade, raça ou peso corporal. O aumento do tempo de infusão de 5 para 15 minutos provocou uma diminuição 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 nos 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 $75 \pm 33\%$ 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 renal moderada), estima-se um *clearance* (depuração) correspondente para o ácido zoledrônico de 37% ou 72%, respectivamente, aquele de um paciente com *clearance* (depuração) da creatinina de 84 mL/min. Os dados 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 sua concentração.

Dados de Segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda

A dose única, não letal, intravenosa, mais elevada, foi de 10 mg/kg de peso 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 ser teratogênico no rato em doses subcutâneas \geq 0,2 mg/kg. Apesar de não se ter 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.

Indicações

- Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (fraturas patológicas, compressão espinhal, radioterapia/cirurgia nos ossos ou hipercalcemia induzida por tumor) em pacientes com tumor maligno avançado com comprometimento ósseo.
- Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor.

Contra-indicações

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

Precauções e advertências

Antes da administração de ZOMETA, o paciente deve ser avaliado para assegurar se está adequadamente hidratado.

Os parâmetros metabólicos 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, a terapia suplementar de curto prazo poderá ser necessária.

Pacientes com HIT (Hipercalcemia Induzida por Tumor) e comprometimento evidente das funções renais, deve ser avaliado apropriadamente, levando em consideração todos os potenciais benefícios da continuidade do tratamento com ZOMETA em relação aos riscos potenciais ao paciente.

Os bisfosfonatos têm sido associados com relatos de disfunção renal. Fatores que podem aumentar o potencial de disfunção renal incluem disfunção preexistente, administração crônica de ZOMETA na dose de 8 mg ou no uso com intervalos de administração mais curtos do que os recomendáveis.

Apesar de ser pouco freqüente, o aumento da creatinina sérica também ocorreu em alguns pacientes com a administração crônica de ZOMETA nas doses recomendadas.

Tal e qual em outros bisfosfonatos, é recomendada a monitoração da função renal, por exemplo, medição da creatinina sérica antes de cada dose de ZOMETA. Em todos os pacientes com metástases ósseas, a dose deve ser interrompida, em caso de deterioração da função renal. Nos estudos clínicos, ZOMETA foi retomado somente quando o nível de creatinina voltou a 10% do valor basal.

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 severo (definido em estudos clínicos como creatinina sérica = 400 µmol/L ou = 4,5 mg/dL para pacientes com TIH e = 265 µmol/L ou = 3,0 mg/dL para pacientes com câncer e metástases ósseas, respectivamente) no basal e a quantidade limitada de dados farmacocinéticos em pacientes com comprometimento renal severo no basal (*clearance* de creatinina < 30 mL/min), o uso de ZOMETA não é recomendado em pacientes com comprometimento renal severo.

Uma vez que apenas limitados dados clínicos encontram-se disponíveis aos pacientes com insuficiência hepática grave, nenhuma recomendação específica pode ser dada para esta população de pacientes.

Para os pacientes com risco de sofrer insuficiência cardíaca deve ser evitada uma hidratação excessiva.

A segurança e eficácia do ZOMETA em pacientes pediátricos não foram estabelecidos.

Gravidez e lactação

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

Não é conhecido se o ácido zoledrônico é excretado no leite humano. ZOMETA não deve ser utilizado em lactantes.

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.

Interações medicamentosas e outras formas de interações

Nos estudos clínicos, o ZOMETA foi administrado concomitantemente com agentes anticancerígenos, diuréticos, antibióticos e analgésicos de uso comum, sem ocorrência de interações clinicamente aparentes. O ácido zoledrônico não apresenta ligação importante às proteínas plasmáticas e às 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 outro medicamento potencialmente nefrotóxico. Também deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia durante o tratamento.

Em pacientes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal pode ser aumentado quando bisfosfonatos intravenosos como ZOMETA, são usados em combinação com a talidomida.

Reações adversas

A frequência das reações adversas com Zometa 4 mg está baseada principalmente nos dados coletados de tratamentos crônicos. As reações adversas relacionadas ao uso do Zometa são semelhantes àquelas relatadas para outros bisfosfonatos e podem ocorrer em aproximadamente um terço dos pacientes. A administração intravenosa está associada mais comumente a uma síndrome semelhante à gripe em cerca de 9% dos pacientes, incluindo dor óssea (9,1%), febre (7,2%), fadiga (4,1%) e rigidez (2,9%). Casos ocasionais de artralgia e mialgia em aproximadamente 3% dos pacientes, têm sido relatados. Não existe informação disponível sobre a reversão destes efeitos adversos.

Freqüentemente, a redução da excreção de cálcio renal é acompanhada por uma diminuição nos níveis de fosfato sérico em aproximadamente 20% dos pacientes, ao qual é assintomática, não requerendo tratamento. O cálcio sérico pode cair a níveis hipocalcêmicos assintomáticos em aproximadamente 3% dos pacientes.

Reações gastrointestinais, tais como náuseas (5,8%) e vômitos (2,6%) foram relatadas após infusão intravenosa de ZOMETA. Ocasionalmente, foram descritas em menos de 1% dos pacientes, após infusão intravenosa de ZOMETA, reações no local da injeção tais como rubor ou inchaço.

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%.

Tem havido alguns relatos de comprometimento da função renal (2,3%) embora a etiologia pareça ser multifatorial, na maioria dos casos.

Com base na análise agrupada dos estudos placebo-controlados, anemia severa (Hb <8,0 g/dL) foi relatada em 5,2% dos pacientes recebendo Zometa 4 mg versus 4,2% dos pacientes recebendo placebo.

Na HIT, a frequência de reações adversas medicamentosas com a repetição do tratamento na dose de 8 mg, foi semelhante à obtida com a administração crônica de 4 mg, excetuando a ocorrência de insuficiência renal (3,1%) e hipocalcemia (6%) que foram ligeiramente superiores, o que se poderá explicar pela existência de outros fatores de agravamento presentes nesta população de pacientes, gravemente doentes.

As seguintes reações adversas, listadas na Tabela 1, resultam dos estudos clínicos após tratamento crônico com ácido zoledrônico:

TABELA 1

As reações adversas são classificadas de acordo com a sua frequência, primeiro as mais frequentes, usando a seguinte convenção: Muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, < 1/10), pouco comum $\geq 1/1.000$, < 1/100), rara ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), muito rara (< 1/10.000) incluindo relatos isolados.

Alterações sanguíneas e do sistema linfático:

Comum	Anemia
Pouco comum	Trombocitopenia, leucopenia
Raro	Pancitopenia

Alteração do sistema nervoso:

Comum	Cefaléia
Pouco comum	Tontura, parestesias, alteração do paladar, hipoestesia, hiperestesia, tremores

Alterações psiquiátricas:

Pouco comum	Ansiedade, alteração do sono
Raro	Confusão

Alterações oculares:

Comum	Conjuntivite
Pouco comum	Visão turva
Muito raras	uveíte, episclerite

Alterações gastrintestinais:

Comum	Náuseas, vômito, anorexia
Pouco comum	Diarréia, obstipação (constipação), dor abdominal, dispepsia, estomatite, boca seca

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco comum	Dispneia, tosse
-------------	-----------------

Alterações da pele e tecido subcutâneo:

Pouco comum	Prurido, rash (erupção cutânea) incluindo rash eritematoso e macular, hiper-hidrose
-------------	---

Alterações musculoesquelética, do tecido conjuntivo e ósseo

Comum	Dor óssea, mialgia, artralgia, dor generalizada
Pouco comum	Cãibras musculares

Alterações cardiovasculares:

Pouco Freqüentes	Hipertensão
Raro	Bradycardia

Alterações renais e urinárias:

Comum	Insuficiência renal
Pouco comum	Insuficiência renal aguda, hematuria, proteinúria

Alterações do sistema imunológico:

Pouco comum	Reação de hipersensibilidade
Raros	Edema angioneurótico

Alterações gerais e do local da administração:

Comum	Febre, síndrome tipo gripe (incluindo fadiga, arrepios, mal estar, rubor)
Pouco comum	Astenia, edema periférico, reação no local de administração (incluindo dor, irritação, tumefação, endureção), dor torácica, aumento de peso

Alterações laboratoriais:

Muito comum	Hipofosfatemia
Comum	Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina e uréia, hipocalcemia
Pouco comum	Hipomagnesemia, hipocalcemia
Raro	Hipercalcemia, hipernatremia

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

Pós-marketing: alguns casos raros de osteonecrose (principalmente de mandíbula) tem sido reportados em pacientes tratados com bisfosfonatos. 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 condições co-mórbidas (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.

Posologia e modo de administração**Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com tumor ósseo avançado**Adultos e idosos

A dose recomendada na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com tumor ósseo avançado é de 4 mg de ZOMETA, solução para infusão, reconstituída e posteriormente diluída (diluída com 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%), administrado por infusão intravenosa durante 15 minutos, cada 3 ou 4 semanas.

Suplementos orais de cálcio 500 mg e vitamina D 400 UI, devem ser administrados diariamente aos pacientes, [desde o início do tratamento](#).

Tratamento da HITAdultos 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 em solução para infusão reconstituída e posteriormente diluída (diluída em 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%), administrada em infusão intravenosa única, durante 15 minutos.

O paciente deve ser avaliado anteriormente à administração de ZOMETA para assegurar a correta hidratação do mesmo.

Tratamento posterior (re-tratamento)

Os pacientes que revelam uma resposta inicial completa (normalização do cálcio sérico = 2,7 mmol/L), e recidivam ou aqueles refratários ao tratamento inicial podem receber um tratamento posterior com ZOMETA 8 mg em infusão intravenosa de 15 minutos, dose única. Contudo, há que decorrer no mínimo uma semana antes da repetição do tratamento para permitir uma resposta completa à dose inicial. Nos estudos clínicos 69 pacientes receberam novo tratamento com ZOMETA 8 mg.

A solução para infusão é preparada através da reconstituição de dois frascos-ampolas de ZOMETA 4 mg, combinando-as e depois diluindo com 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%. A taxa de resposta observada nestes pacientes tratados pela segunda vez foi de 52%.

O tempo médio para um tratamento posterior é de 30 dias com uma dose de 4 mg e 40 dias com uma dose de 8 mg de ZOMETA.

Insuficiência renal**Tratamento da HIT**

Não é necessário o ajuste de dose em pacientes com HIT apresentando comprometimento renal leve a moderado (creatinina sérica < 400 μ mol/L ou $< 4,5$ mg/dL para esta população). A função renal deve ser cuidadosamente monitorada em todos os pacientes recebendo Zometa, e uma possível deterioração da função renal deve ser avaliada antes de reiniciar o tratamento com Zometa (vide “Advertências e Precauções”).

Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com neoplasias ósseas avançadas:

Não é necessário o ajuste da dose antes da terapia ser iniciada em pacientes com metástases ósseas, que apresentem comprometimento renal leve a moderado (definido em estudos clínicos como creatinina sérica < 265 µmol/L ou < 3,0 mg/dL para esta população). Como a experiência clínica em pacientes com metástases ósseas e comprometimento renal severo (definido em estudos clínicos como creatinina sérica = 265 µmol/L ou = 3,0 mg/dL) é limitada, nenhuma recomendação de dose pode ser feita para esta população de pacientes.

Tal e qual para outros bisfosfonatos, o monitoramento da função renal é recomendado, por exemplo, medição da creatinina sérica antes da administração de cada dose de ZOMETA. Em todos os pacientes com deterioração da função renal, a administração do ZOMETA deve ser interrompida. Na pesquisa clínica, a deterioração da função renal foi definida como segue:

- Para pacientes com valor basal normal de creatinina, aumento de 0,5 mg/dL.
- Para pacientes com o valor basal de creatinina anormal, um aumento de 1,0 mg/dL

Nos estudos clínicos, o tratamento de ZOMETA foi retomado somente quando o nível de creatinina voltou a 10% do valor basal.

Para informações sobre a reconstituição e diluição de ZOMETA, ver seção Instruções de utilização e manipulação.

Instruções para uso e manuseio

ZOMETA 4 mg/ 5 mL solução concentrada para infusão destina-se exclusivamente à administração intravenosa. Antes da administração, 5 mL do concentrado proveniente de um frasco deve ser posteriormente diluído com 100 mL de uma solução para infusão livre de cálcio (solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%). Se refrigerado, a solução deve alcançar a temperatura ambiente antes da administração.

Se uma dose de 8 mg for requerida (re-tratamento), 10 mL do concentrado, correspondendo a dois frascos, devem ser posteriormente diluídos com 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%.

Superdosagem

Não há experiência de intoxicação aguda com ZOMETA. Os pacientes que receberam doses mais elevadas do que as recomendadas devem ser cuidadosamente monitorados. Na eventualidade de hipocalcemia clinicamente significativa, a reversão pode ser conseguida com uma infusão de gluconato de cálcio.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Reg. MS - 1.0068.0154
Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873
Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça
Importado e Distribuído por:
Novartis Biociências S.A.
Av. Ibirama, 518 - Complexos 441 / 3 - Taboão da Serra, SP
CNPJ: 56.994.502/0098-62
Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

Única concessionária no Brasil de Novartis AG, Basileia, Suíça; resultante da fusão de Ciba-Geigy e Sandoz.

BPI – 23.05.2002 + 23.10.2002 + 26.04.2004

