

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis com 5 ml de solução contém 4 mg de ácido zoledrónico (sob a forma monohidratada).

Um ml de concentrado contém 0,8 mg de ácido zoledrónico (sob a forma monohidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)

Solução incolor e límpida.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

- Prevenção de complicações ósseas (fraturas patológicas, compressão medular, radiação ou cirurgia óssea, ou hipercalemia induzida por tumores) em doentes adultos com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo.
- Tratamento de doentes adultos com hipercalemia induzida por tumores (HIT).

### 4.2 Posologia e modo de administração

Ácido zoledrónico deve ser apenas prescrito e administrado a doentes por clínicos com experiência na administração de bifosfonatos intravenosos. O folheto informativo e o cartão de alerta para o doente devem ser entregues aos doentes tratados com ácido zoledrónico.

#### Posologia

#### *Prevenção de complicações ósseas em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo*

##### *Adultos e idosos*

A dose recomendada na prevenção de complicações ósseas em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo é de 4 mg de ácido zoledrónico, cada 3 a 4 semanas.

Deverá administrar-se também aos doentes um suplemento diário de 500 mg de cálcio e 400 UI de vitamina D, por via oral.

A decisão de tratar doentes com metástases ósseas para a prevenção de complicações ósseas, deve considerar que o início do efeito do tratamento é de 2-3 meses.

#### *Tratamento da HIT*

### *Adultos e idosos*

A dose recomendada na hipercalcemia (cálcio sérico corrigido para a albumina  $\geq 12,0$  mg/dl ou  $3,0$  mmol/l) é uma dose única de 4 mg de ácido zoledrónico.

### *Compromisso renal*

#### *HIT:*

Em doentes com HIT e disfunção renal grave, o tratamento com ácido zoledrónico deverá ser considerado apenas após avaliação dos riscos e benefícios respetivos. Os doentes com valores séricos de creatinina  $> 400$   $\mu\text{mol/l}$  ou  $4,5$  mg/dl foram excluídos dos ensaios clínicos. Não é necessário ajuste de dose em doentes com HIT e creatinina sérica  $< 400$   $\mu\text{mol/l}$  ou  $4,5$  mg/dl (ver secção 4.4).

#### *Prevenção de complicações ósseas em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo:*

No início do tratamento com ácido zoledrónico em doentes com mieloma múltiplo ou lesões ósseas metastáticas devidas a tumores sólidos, deverá determinar-se a depuração (clearance) da creatinina (CLcr) bem como os seus níveis séricos. A CLcr é calculada a partir da fórmula de Cockcroft-Gault. Não se recomenda a administração de ácido zoledrónico em doentes com disfunção renal grave prévia ao tratamento, a qual é definida para esta população como CLcr  $< 30$  ml/min. Nos ensaios clínicos realizados com ácido zoledrónico, foram excluídos os doentes com valores séricos de creatinina  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  ou  $3,0$  mg/dl.

Em doentes com metástases ósseas e disfunção renal ligeira a moderada prévia ao tratamento, a qual é definida para esta população como CLcr  $30$ – $60$  ml/min, recomenda-se a seguinte dose de ácido zoledrónico (ver também secção 4.4):

<b>Depuração da creatinina basal (ml/min)</b>	<b>Dose recomendada de Ácido zoledrónico*</b>
$> 60$	4,0 mg de ácido zoledrónico
50–60	3,5 mg* de ácido zoledrónico
40–49	3,3 mg* de ácido zoledrónico
30–39	3,0 mg* de ácido zoledrónico

\* Doses calculadas assumindo uma AUC pretendida de  $0,66$  (mg•h/l) (CLcr =  $75$  ml/min). É expectável que após administração de doses reduzidas em doentes com disfunção renal se atinja a mesma AUC que em doentes com depuração da creatinina de  $75$  ml/min.

Após início do tratamento, os valores séricos de creatinina deverão ser medidos previamente à administração de cada dose de ácido zoledrónico, devendo o tratamento ser interrompido em caso de agravamento da função renal. Nos ensaios clínicos definiu-se agravamento da função renal conforme se segue:

- Doentes com valores basais de creatinina sérica normais ( $< 1,4$  mg/dl ou  $< 124$   $\mu\text{mol/l}$ ), um aumento de  $0,5$  mg/dl ou  $44$   $\mu\text{mol/l}$ ;
- Doentes com valores basais de creatinina sérica anómalos ( $> 1,4$  mg/dl ou  $> 124$   $\mu\text{mol/l}$ ), um aumento de  $1,0$  mg/dl ou  $88$   $\mu\text{mol/l}$ .

Nos ensaios clínicos, o tratamento com ácido zoledrónico foi reiniciado apenas quando os níveis de creatinina retomaram o valor basal  $\pm 10\%$  (ver secção 4.4). O tratamento com ácido zoledrónico deve ser retomado com administração da dose utilizada previamente à interrupção.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia do ácido zoledrónico em crianças com 1 a 17 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

### Modo de administração

Via intravenosa.

Ácido Zoledrónico Hospira concentrado para solução para perfusão, posteriormente diluído em 100 ml (ver secção 6.6), deve ser administrado como uma perfusão intravenosa única em pelo menos 15 minutos.

Em doentes com compromisso da função renal ligeiro a moderado, recomenda-se a redução das doses de ácido zoledrónico (ver secção “Posologia” acima e secção 4.4).

### Instruções para preparação de doses reduzidas de Ácido Zoledrónico Hospira

Retirar um volume apropriado do concentrado conforme necessário:

- 4,4 ml para uma dose de 3,5 mg
- 4,1 ml para uma dose de 3,3 mg
- 3,8 ml para uma dose de 3,0 mg

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6. A quantidade de concentrado retirada deverá ser adicionalmente diluída em 100 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% p/v estéril (ver secção 4.4) ou de solução de glucose a 5% p/v. A dose deve ser administrada como uma perfusão intravenosa única durante não menos de 15 minutos.

Ácido Zoledrónico Hospira não deve ser misturado com soluções contendo cálcio ou outras soluções para perfusão contendo catiões divalentes, tais como solução lactato de Ringer, e deve ser administrado como uma solução intravenosa única, numa linha de perfusão independente.

Os doentes devem ser mantidos bem hidratados previamente e após administração de Ácido Zoledrónico Hospira.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa, a outros bifosfonatos, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Amamentação (ver secção 4.6).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Geral

A situação clínica dos doentes deve ser avaliada previamente à administração de ácido zoledrónico para assegurar que o seu grau de hidratação é adequado.

Em doentes em risco de sofrer insuficiência cardíaca deve ser evitada uma hidratação excessiva.

Os parâmetros metabólicos padrão relacionados com a hipercalcemia, tais como os níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio, devem ser cuidadosamente monitorizados após o início da terapêutica com ácido zoledrónico. Caso ocorra hipocalcemia, hipofosfatemia ou hipomagnesiemia, poderá ser necessário terapêutica suplementar de curta duração. Os doentes com hipercalcemia não tratada têm, geralmente, algum grau de compromisso da função renal, como tal, deve ser considerada uma monitorização cuidadosa da função renal.

Outros medicamentos contendo ácido zoledrónico como substância ativa estão disponíveis para a indicação na osteoporose e tratamento da doença de Paget no osso. Os doentes em tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira não devem ser tratados concomitantemente com estes medicamentos ou qualquer outro bifosfonato uma vez que os seus efeitos combinados são desconhecidos.

### Insuficiência renal

Em doentes com HIT e evidência de deterioração da função renal deverá avaliar-se se os potenciais benefícios do tratamento com ácido zoledrónico justificam os possíveis riscos.

Na decisão de se tratar doentes com metástases ósseas para prevenção de complicações ósseas deverá ter-se em conta que o início de efeito do tratamento ocorre em 2–3 meses.

O ácido zoledrónico foi associado a relatos de disfunção renal. Entre os fatores que poderão aumentar o potencial para deterioração da função renal incluem-se desidratação, disfunção renal prévia, tratamento múltiplo com ácido zoledrónico e outros bifosfonatos, bem como administração de outros medicamentos nefrotóxicos. Apesar de o risco diminuir com a dose de 4 mg de ácido zoledrónico administrada ao longo de 15 minutos, poderá ocorrer diminuição da função renal. Foi notificada deterioração renal, progressão para insuficiência renal e diálise em doentes após a dose inicial ou uma dose única de 4 mg de ácido zoledrónico. Apesar de menos frequentemente, em alguns doentes sujeitos a administração crónica de ácido zoledrónico nas doses recomendadas para prevenção de complicações ósseas também ocorre aumento dos níveis séricos de creatinina.

Os níveis séricos de creatinina deverão ser determinados previamente à administração de cada dose de ácido zoledrónico. Recomenda-se a utilização de doses reduzidas de ácido zoledrónico ao iniciar o tratamento em doentes com metástases ósseas e disfunção renal ligeira a moderada. Em doentes com evidência de diminuição da função renal durante o tratamento, deverá interromper-se o tratamento com ácido zoledrónico. Só se deverá retomar a administração de ácido zoledrónico quando os valores séricos da creatinina retornarem ao valor basal  $\pm$  10%. O tratamento com ácido zoledrónico deve ser retomado com a mesma dose administrada previamente à interrupção do tratamento.

Dado o potencial impacto do ácido zoledrónico na função renal, a falta de dados de segurança clínica em doentes com disfunção renal grave (definida nos ensaios clínicos como creatinina sérica  $\geq$  400  $\mu$ mol/l ou  $\geq$  4,5 mg/dl em doentes com HIT e  $\geq$  265  $\mu$ mol/l ou  $\geq$  3,0 mg/dl em doentes com cancro e metástases ósseas, respetivamente) no início do tratamento e os limitados dados farmacocinéticos disponíveis em doentes com disfunção renal grave no início do tratamento (depuração da creatinina  $<$  30 ml/min), não se recomenda a utilização de ácido zoledrónico em doentes com disfunção renal grave.

### Insuficiência hepática

Como apenas se encontram disponíveis dados clínicos limitados em doentes com insuficiência hepática grave, não podem ser dadas recomendações especiais para esta população de doentes.

### Osteonecrose

#### *Osteonecrose da mandíbula*

Foi notificada osteonecrose da mandíbula (ONM) pouco frequentemente em ensaios clínicos em doentes tratados com ácido zoledrónico. A experiência pós-comercialização e a literatura sugerem uma maior frequência na notificação de ONM com base no tipo de tumor (cancro da mama avançado, mieloma múltiplo). Um estudo demonstrou que ONM foi mais frequente em doentes com mieloma quando comparado com outros cancros (ver secção 5.1).

O início do tratamento ou de um novo ciclo de tratamento deve ser adiado nos doentes com lesões dos tecidos moles na boca não cicatrizadas, exceto em situações de emergência médica. É recomendado um exame dentário com odontologia preventiva adequada e uma avaliação individual do risco-benefício antes do tratamento com bifosfonatos em doentes com fatores de risco concomitantes.

Os seguintes fatores de risco devem ser considerados quando se avalia o risco individual de desenvolver ONM:

- Potência dos bifosfonatos (risco mais elevado para compostos muito potentes), via de administração (risco mais elevado para administração parentérica) e dose cumulativa do bifosfonato.
- Cancro, comorbilidades (p. ex., anemia, coagulopatias, infeção), tabagismo.
- Terapêuticas concomitantes: quimioterapia, medicamentos anti-angiogénicos (ver secção 4.5), radioterapia do pescoço e da cabeça, corticoesteroides.
- História de doença dentária, higiene oral deficiente, doença periodontal, procedimentos dentários invasivos (por exemplo, extrações dentárias) e dentaduras mal ajustadas.

Todos os doentes devem ser encorajados a manter uma boa higiene oral, submeter-se a exames dentários de rotina, e a comunicar imediatamente quaisquer sintomas orais, tais como a mobilidade dentária, dor ou inchaço ou não-cicatrização de feridas ou supuração durante o tratamento com ácido zoledrónico. Durante o tratamento, procedimentos dentários invasivos, devem ser realizados com precaução apenas após avaliação cuidadosa e evitados na proximidade do tratamento com ácido zoledrónico. Em doentes que desenvolvam osteonecrose da mandíbula durante o tratamento com bifosfonatos, a cirurgia dentária poderá exacerbar a situação. Caso seja necessário tratamento dentário, não há dados disponíveis sugestivos de que a interrupção do tratamento com bifosfonatos reduza o risco de osteonecrose da mandíbula.

O plano de monitorização para doentes que desenvolvem ONM deve ser elaborado em estreita colaboração entre o médico prescritor e um dentista ou um cirurgião oral, com experiência em ONM. Deve ser considerada a interrupção temporária do tratamento com ácido zoledrónico até à resolução da situação e os fatores de risco reduzidos quando possível.

#### *Osteonecrose de outros locais anatómicos*

Têm sido notificados casos de osteonecrose do canal auditivo externo com bifosfonatos, principalmente em associação com terapêutica a longo prazo. Os possíveis fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infeção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em doentes em tratamento com bifosfonatos e que apresentem sintomas do ouvido, incluindo infeções crónicas do ouvido.

Adicionalmente, tem havido relatos esporádicos de osteonecrose de outros locais, incluindo da anca e do fémur, relatados predominantemente em doentes adultos com cancro tratados com Ácido Zoledrónico Hospira.

#### Dor musculoesquelética

Durante a experiência após comercialização, foram notificadas dores ósseas, articulares e/ou musculares graves e por vezes incapacitantes, em doentes tratados com ácido zoledrónico. No entanto, estes relatos foram pouco frequentes. O tempo até início dos sintomas variou desde um dia até vários meses após o início do tratamento. A maioria dos doentes teve melhoria dos sintomas após a paragem do tratamento. Um subgrupo teve recorrência dos sintomas quando exposto a ácido zoledrónico ou a outro bifosfonato.

#### Fraturas atípicas do fémur

Foram notificadas fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas com o tratamento com bifosfonatos, principalmente em doentes a receber tratamento prolongado para a osteoporose. Estas fraturas transversas ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer local ao longo do fémur, desde imediatamente abaixo do pequeno trocanter até imediatamente acima da zona supracondiliana. Essas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na coxa ou virilha, muitas vezes associadas às características imagiológicas de fraturas de esforço, semanas ou meses antes de apresentarem uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes

bilaterais; portanto o fêmur contralateral deve ser observado em doentes tratados com bifosfonatos que tenham sofrido uma fratura do eixo femoral. Também foi notificada cicatrização deficiente destas fraturas. Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com bifosfonatos em doentes com suspeita de uma fratura atípica do fêmur na sequência da avaliação do doente, com base numa avaliação risco/benefício individual.

Durante o tratamento com bifosfonatos os doentes devem ser aconselhados a notificar qualquer dor na coxa, anca ou virilha e qualquer doente que apresente estes sintomas deve ser avaliado relativamente a uma fratura de fêmur incompleta.

### Hipocalcemia

Tem sido notificada hipocalcemia em doentes tratados com ácido zoledrónico. Têm sido notificadas arritmias cardíacas e reações adversas neurológicas (incluindo convulsões, hipoestesia e tetania) relacionadas com casos de hipocalcemia grave. Têm sido notificados casos de hipocalcemia grave requerendo hospitalização. Nalguns casos, a hipocalcemia pode representar risco de vida (ver secção 4.8). Recomenda-se precaução quando o ácido zoledrónico é administrado com medicamentos conhecidos por causarem hipocalcemia, uma vez que podem ter um efeito sinérgico, resultando em hipocalcemia grave (ver secção 4.5). Os níveis séricos de cálcio devem ser medidos e a hipocalcemia deve ser corrigida antes de se iniciar a terapêutica com ácido zoledrónico. Os doentes devem receber suplementos de cálcio e vitamina D adequados.

### Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose. Os doentes com dietas com baixo teor em sódio podem ser informados de que este medicamento é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento pode ser diluído com soluções contendo sódio (ver secção 4.2) e isto deve ser tido em consideração em relação à quantidade total de sódio de todas as fontes que será administrada ao doente.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Nos estudos clínicos, o ácido zoledrónico foi administrado concomitantemente com agentes anticancerosos, diuréticos, antibióticos e analgésicos de uso comum, sem ocorrência de interações clinicamente aparentes. O ácido zoledrónico não revela ligação apreciável às proteínas plasmáticas e não inibe as enzimas do P450 humano *in vitro* (ver secção 5.2), mas não foram realizados estudos formais de interação clínica.

Recomenda-se precaução quando os bifosfonatos são administrados com aminoglicosídeos, calcitonina ou diuréticos da ansa, 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 (ver secção 4.4).

Recomenda-se precaução quando o ácido zoledrónico for utilizado concomitantemente com outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos. Também deve ser prestada atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesiemia durante o tratamento.

Em doentes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal poderá aumentar quando utilizado ácido zoledrónico em associação com talidomida.

Recomenda-se precaução quando Ácido Zoledrónico Hospira é administrado com medicamentos antiangiogénicos, dada a observação de um aumento na incidência de osteonecrose da mandíbula em doentes tratados concomitantemente com estes medicamentos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização do ácido zoledrónico em mulheres grávidas. Os estudos de reprodução animal com ácido zoledrónico revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Ácido zoledrónico não deve ser utilizado durante a gravidez. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar uma gravidez.

### Amamentação

Não é conhecido se o ácido zoledrónico é excretado para o leite materno. O ácido zoledrónico está contraindicado em mulheres a amamentar (ver secção 4.3).

### Fertilidade

O ácido zoledrónico foi avaliado em ratos para o estudo dos potenciais efeitos adversos na fertilidade da geração parental e F1. Isto resultou em efeitos farmacológicos exagerados que se considerou estarem relacionados com a inibição da metabolização do cálcio ósseo, resultando em hipocalcemia peri-parto, um efeito de classe dos bifosfonatos, distocia e término antecipado do estudo. Assim, estes resultados não permitem determinar um efeito definitivo do ácido zoledrónico na fertilidade de seres humanos.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

As reacções adversas, tais como tonturas e sonolência, podem ter influência na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, pelo que se recomenda precaução com a utilização de Ácido Zoledrónico Hospira quando se conduzir ou utilizar máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

No espaço de três dias após a administração de ácido zoledrónico, tem sido habitualmente notificada uma reacção de fase aguda, com sintomas que incluem dor óssea, febre, fadiga, artralgia, mialgia, calafrios e artrite com edema das articulações subsequente; estes sintomas geralmente desaparecem dentro de poucos dias (ver descrição das reacções adversas seleccionadas).

A seguir, são identificados os riscos importantes com ácido zoledrónico nas indicações aprovadas:

Compromisso da função renal, osteonecrose da mandíbula, reacção de fase aguda, hipocalcemia, fibrilação auricular, anafilaxia, doença pulmonar intersticial. As frequências para cada um dos riscos identificados são apresentadas na tabela 1.

### Listagem de reacções adversas

As seguintes reacções adversas, listadas na tabela 1, resultam dos ensaios clínicos e notificações pós-comercialização, predominantemente após tratamento crónico com ácido zoledrónico 4 mg:



**Tabela 1**

As reações adversas são classificadas de acordo com a sua frequência, primeiro as mais frequentes, usando a seguinte convenção: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

<b><i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i></b>	
Frequentes:	Anemia
Pouco frequentes:	Trombocitopenia, leucopenia
Raros:	Pancitopenia
<b><i>Doenças do sistema imunitário</i></b>	
Pouco frequentes:	Reação de hipersensibilidade
Raros:	Edema angioneurótico
<b><i>Perturbações do foro psiquiátrico</i></b>	
Pouco frequentes:	Ansiedade, alterações do sono
Raros:	Confusão
<b><i>Doenças do sistema nervoso</i></b>	
Frequentes:	Cefaleias
Pouco frequentes:	Tonturas, parestesias, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, tremores, sonolência
Muito raros:	Convulsões, hipoestesia e tetania (relacionadas com hipocalcemia)
<b><i>Afeções oculares</i></b>	
Frequentes:	Conjuntivite
Pouco frequentes:	Visão turva, esclerite e inflamação orbital
Raros:	Uveíte
Muito raros:	Episclerite
<b><i>Cardiopatias</i></b>	
Pouco frequentes:	Hipertensão, hipotensão, fibrilação auricular, hipotensão com síncope ou colapso circulatório
Raros:	Bradicardia, arritmia cardíaca (relacionada com hipocalcemia)
<b><i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i></b>	
Pouco frequentes:	Dispneia, tosse, broncoconstrição
Raros:	Doença pulmonar intersticial
<b><i>Doenças gastrointestinais</i></b>	
Frequentes:	Náuseas, vômitos, diminuição do apetite
Pouco frequentes:	Diarreia, obstipação, dor abdominal, dispepsia, estomatite, xerostomia
<b><i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i></b>	
Pouco frequentes:	Prurido, exantema (incluindo exantema eritematoso e maculopapular), hiperhidrose
<b><i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i></b>	
Frequentes:	Dor óssea, mialgia, artralgia, dor generalizada
Pouco frequentes:	Espasmos musculares, osteonecrose da mandíbula
Muito raros:	Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos) e de outros locais anatómicos incluindo do fêmur e da anca
<b><i>Doenças renais e urinárias</i></b>	
Frequentes:	Disfunção renal
Pouco frequentes:	Insuficiência renal aguda, hematúria, proteinúria
Raros:	Síndrome de <i>Fanconi</i> adquirida
<b><i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i></b>	
Frequentes:	Febre, síndrome tipo gripe (incluindo fadiga, arrepios, mal-estar, rubor)
Pouco frequentes:	Astenia, edema periférico, reações no local de administração (incluindo dor, irritação, tumefação, induração), dor torácica, aumento de peso, reação/choque anafilático, urticária

Raros:	Artrite e edema das articulações como sintoma de reação de fase aguda
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Muito frequentes:	Hipofosfatemia
Frequentes:	Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina e ureia, hipocalcemia
Pouco frequentes:	Hipomagnesemia, hipocaliemia
Raros:	Hipercaliemia, hipernatremia

### Descrição das reações adversas selecionadas

#### *Compromisso da função renal*

O ácido zoledrónico foi associado a notificações de disfunção renal. Numa análise agrupada de dados de segurança de estudos de registo de ácido zoledrónico para a prevenção de complicações ósseas em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo, a frequência de acontecimentos adversos de compromisso renal suspeitos, relacionados com ácido zoledrónico (reações adversas) foram as seguintes: mieloma múltiplo (3,2 %), cancro da próstata (3,1 %), cancro da mama (4,3 %), tumores sólidos do pulmão e outros (3,2 %). Os fatores que podem aumentar a deterioração na função renal incluem desidratação, compromisso renal pré-existente, múltiplos ciclos de ácido zoledrónico ou outros bifosfonatos, bem como a utilização concomitante de fármacos nefrotóxicos ou praticar um tempo de infusão inferior ao que atualmente é recomendado. A deterioração renal, a progressão para insuficiência renal e a diálise foram notificadas em doentes após a dose inicial ou uma dose única de 4 mg de ácido zoledrónico (ver secção 4.4).

#### *Osteonecrose da mandíbula*

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula, predominantemente em doentes oncológicos tratados com fármacos que inibem a reabsorção óssea, tais como o ácido zoledrónico (ver secção 4.4). Muitos destes doentes estavam também em tratamento com quimioterapia e corticosteroides e tinham sinais de infeção local incluindo osteomielite. A maioria das notificações referiam doentes oncológicos após extração dos dentes ou outro tipo de cirurgia dentária.

#### *Fibrilação auricular*

Num ensaio clínico de 3 anos, aleatorizado, controlado em dupla ocultação que avaliou a eficácia e segurança do ácido zoledrónico uma vez por dia vs. placebo no tratamento da osteoporose pós-menopáusia (OPM), a incidência total de fibrilhação auricular foi de 2,5% (96 em 3.862) e 1,9% (75 em 3.852) nos doentes medicados com ácido zoledrónico 5 mg e placebo, respetivamente. A taxa de acontecimentos adversos graves de fibrilhação auricular foi 1,3% (51 em 3.862) e 0,6% (22 em 3.852) nos doentes medicados com ácido zoledrónico 5 mg e placebo, respetivamente. O desequilíbrio observado neste ensaio clínico não foi verificado noutros ensaios com ácido zoledrónico, incluindo os de ácido zoledrónico 4 mg a cada 3-4 semanas em doentes oncológicos. O mecanismo subjacente ao aumento da incidência da fibrilhação auricular neste ensaio clínico não é conhecido.

#### *Reação de fase aguda*

Esta reação adversa ao fármaco consiste num conjunto de sintomas que incluem febre, mialgia, cefaleias, dor nas extremidades, náuseas, vômitos, diarreia, artralgia e artrite com edema das articulações subsequente. O tempo de manifestação é  $\leq 3$  dias pós-infusão de ácido zoledrónico e a reação é também referida utilizando termos como sintomas “gripais” ou “pós-administração”.

#### *Fraturas atípicas do fémur*

Durante a experiência pós-comercialização foram notificadas as seguintes reações (frequência raras): Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas (reação adversa da classe dos bifosfonatos).

#### *Reações adversas relacionadas com hipocalcemia*

A hipocalcemia é um risco importante identificado com ácido zoledrónico para as indicações aprovadas. Com base na revisão, tanto de casos identificados em ensaios clínicos como de casos após comercialização, existe evidência suficiente que suporta uma associação entre a terapêutica com ácido zoledrónico, a notificação do evento hipocalcemia e o desenvolvimento de arritmia cardíaca relacionada. Adicionalmente, existe evidência de uma associação entre hipocalcemia e acontecimentos neurológicos relacionados notificados incluindo; convulsões, hipoestesia e tetania (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

### **4.9 Sobredosagem**

A experiência clínica de intoxicação aguda com ácido zoledrónico é limitada. Foram notificadas administrações erróneas de doses até 48 mg de ácido zoledrónico. Os doentes que receberam doses mais elevadas do que as recomendadas (ver secção 4.2) devem ser cuidadosamente monitorizados, uma vez que foi observado compromisso da função renal (incluindo insuficiência renal) e alterações séricas dos eletrólitos. Na eventualidade de hipocalcemia, deve ser administrado gluconato de cálcio em perfusão, tal como indicado clinicamente.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos usados no tratamento de doenças ósseas, bifosfonatos, código ATC: M05 BA08

O ácido zoledrónico pertence à classe de bifosfonatos e atua principalmente no osso. É um inibidor da reabsorção óssea osteoclástica.

A ação seletiva dos bifosfonatos no osso é baseada na sua elevada afinidade para o 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 zoledrónico 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 zoledrónico também tem várias propriedades antitumorais que poderão 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 a nível da medula óssea e tornando-a menos propícia ao crescimento das células tumorais, atividade anti-angiogénica 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 medicamentos antineoplásicos, atividade antiadesão/invasão.

#### Resultados dos ensaios clínicos na prevenção de complicações ósseas em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo

No primeiro ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, o tratamento com 4 mg de ácido zoledrónico foi comparado ao tratamento com placebo relativamente à prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da próstata. O tratamento com 4 mg de ácido

zoledrónico diminuiu significativamente a proporção de doentes com pelo menos uma complicação óssea, retardou a mediana do tempo para ocorrência da primeira complicação óssea em mais de 5 meses e reduziu a incidência anual de complicações ósseas por doente – taxa de morbilidade óssea. A análise da ocorrência de complicações múltiplas mostrou uma redução de 36% no risco de desenvolvimento de complicações ósseas no grupo tratado com 4 mg de ácido zoledrónico comparativamente ao placebo. Os doentes tratados com 4 mg de ácido zoledrónico relataram aumento da dor inferior, comparativamente aos tratados com placebo, tendo as diferenças sido significativas nos meses 3, 9, 21 e 24. Os doentes tratados com 4 mg de ácido zoledrónico sofreram menos fraturas patológicas. Os efeitos do tratamento foram menos evidentes em doentes com lesões blásticas. Na tabela 2 disponibilizam-se os resultados de eficácia.

Num segundo estudo em doentes com tumores sólidos que não cancro da mama ou da próstata, o tratamento com 4 mg de ácido zoledrónico reduziu significativamente a proporção de doentes com uma complicação óssea, retardou a mediana do tempo para ocorrência da primeira complicação óssea em mais de 2 meses e reduziu a taxa de morbilidade óssea. A análise da ocorrência de complicações múltiplas mostrou uma redução de 30,7% no risco de desenvolvimento de complicações ósseas (SREs) no grupo tratado com 4 mg de ácido zoledrónico comparativamente ao placebo. Na tabela 3 disponibilizam-se os resultados de eficácia.

**Tabela 2: Resultados de eficácia (doentes com cancro da próstata tratados com terapêutica hormonal)**

	<u>Qualquer SRE (+HIT)</u>		<u>Fraturas*</u>		<u>Radioterapia óssea</u>	
	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporção de doentes com SREs (%)	38	49	17	25	26	33
Valor de p	0,028		0,052		0,119	
Mediana do tempo para SRE (dias)	488	321	NA	NA	NA	640
Valor de p	0,009		0,020		0,055	
Taxa de morbilidade óssea	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valor de p	0,005		0,023		0,060	
Redução do risco de complicações múltiplas ** (%)	36	-	N/A	N/A	N/A	N/A
Valor de p	0,002		N/A		N/A	

\* Inclui fraturas vertebrais e não vertebrais

\*\* Relativo a todas as complicações ósseas, número total bem como tempo para ocorrência de cada evento durante o ensaio clínico

NA = Não Atingido

N/A = Não aplicável

**Tabela 3: Resultados de eficácia (doentes com tumores sólidos que não cancro da mama ou da próstata)**

	Qualquer SRE (+HIT)		Fraturas*		Radioterapia óssea	
	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proporção de doentes com SREs (%)	39	48	16	22	29	34
Valor de p	0,039		0,064		0,173	
Mediana do tempo para SRE (dias)	236	155	NA	NA	424	307
Valor de p	0,009		0,020		0,079	
Taxa de morbilidade óssea	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valor de p	0,012		0,066		0,099	
Redução do risco de complicações múltiplas ** (%)	30,7	-	N/A	N/A	N/A	N/A
Valor de p	0,003		N/A		N/A	

\* Inclui fraturas vertebrais e não vertebrais

\*\* Relativo a todas as complicações ósseas, número total bem como tempo para ocorrência de cada evento durante o ensaio clínico

NA = Não Atingido

N/A = Não aplicável

Num terceiro estudo de fase III, aleatorizado e em dupla ocultação, comparou-se o tratamento com 4 mg de ácido zoledrónico *versus* 90 mg de pamidronato, administrado cada 3 a 4 semanas, em doentes com mieloma múltiplo ou cancro da mama e pelo menos uma lesão óssea. Os resultados demonstraram que o tratamento com 4 mg de ácido zoledrónico mostrou eficácia comparável ao tratamento com 90 mg de pamidronato na prevenção das complicações ósseas. A análise da ocorrência de complicações múltiplas mostrou uma redução significativa de 16% no grupo tratado com 4 mg de ácido zoledrónico, comparativamente ao grupo tratado com pamidronato. Na tabela 4 disponibilizam-se os resultados de eficácia.

**Tabela 4: Resultados de eficácia (doentes com cancro da mama e mieloma múltiplo)**

	Qualquer SRE (+HIT)		Fraturas*		Radioterapia óssea	
	Ácido zoledrónico 4 mg	Pamidronato 90 mg	Ácido zoledrónico 4 mg	Pamidronato 90 mg	Ácido zoledrónico 4 mg	Pamidronato 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proporção de doentes com SREs (%)	48	52	37	39	19	24
Valor de p	0,198		0,653		0,037	
Mediana do tempo para SRE (dias)	376	356	NA	714	NA	NA
Valor de p	0,151		0,672		0,026	

	Qualquer SRE (+HIT)		Fraturas*		Radioterapia óssea	
	Ácido zoledrónico 4 mg	Pamidronato 90 mg	Ácido zoledrónico 4 mg	Pamidronato 90 mg	Ácido zoledrónico 4 mg	Pamidronato 90 mg
Taxa de morbidade óssea	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valor de p	0,084		0,614		0,015	
Redução do risco de complicações múltiplas ** (%)	16	-	N/A	N/A	N/A	N/A
Valor de p	0,030		N/A		N/A	

\* Inclui fraturas vertebrais e não vertebrais

\*\* Relativo a todas as complicações ósseas, número total bem como tempo para ocorrência de cada evento durante o ensaio clínico

NA = Não Atingido

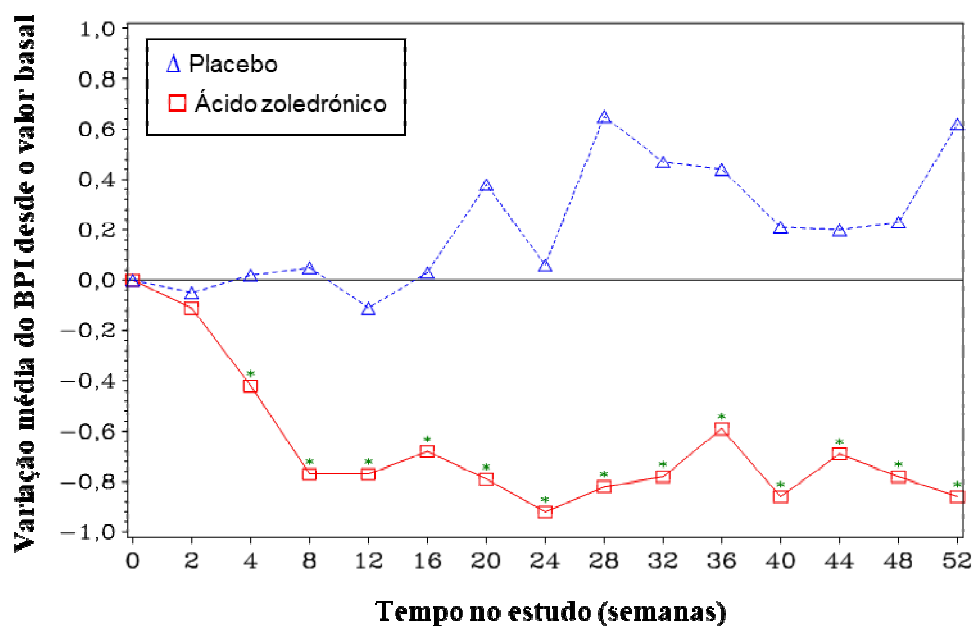
N/A = Não aplicável

O ácido zoledrónico 4 mg também foi estudado num ensaio duplo cego, randomizado e controlado por placebo composto por 228 doentes com metástases ósseas documentadas de cancro de mama, para avaliar os efeitos de ácido zoledrónico 4 mg no rácio da taxa de SRE, calculado como o número total de eventos SRE (excluindo hipercalcemia e ajustado para uma fratura prévia), dividido pelo período de risco total. Os doentes receberam doses de 4 mg, a cada 4 semanas durante um ano, de ácido zoledrónico ou placebo. Estes foram distribuídos equitativamente entre o grupo de tratamento com ácido zoledrónico e o grupo placebo.

A taxa de SRE (eventos/pessoas ano) foi de 0,628 para o ácido zoledrónico e 1,096 para o placebo. A proporção de doentes com pelo menos um SRE (excluindo hipercalcemia) foi 29,8% no grupo de tratamento com ácido zoledrónico *versus* 49,6% no grupo placebo (p=0,003). O tempo mediano de início de ação do primeiro SRE não foi atingido, no grupo de tratamento com ácido zoledrónico, no final do estudo e foi significativamente prolongado quando comparado com placebo (p=0,007). O ácido zoledrónico 4 mg reduziu em 41% o risco de SRE numa análise de múltiplos eventos (rácio de risco=0,59, p=0,019) comparado com placebo.

No grupo de tratamento com ácido zoledrónico foram observadas melhorias estatisticamente significativas às 4 semanas e cada medida de tempo subsequente durante o estudo, resultados estatisticamente significativos de melhoria da dor (utilizando o Inventário Breve de Dor, BPI), quando comparado com o placebo (Figura 1). Os valores de intensidade de dor com ácido zoledrónico foram consistentemente abaixo do valor basal e a redução da dor foi acompanhada por uma tendência de redução dos analgésicos.

**Figura 1. Variações médias do BPI desde o valor basal. As diferenças estatisticamente significativas estão marcadas (\*p<0,05) entre as comparações de tratamento (ácido zoledrónico vs. placebo)**



#### Estudo CZOL446EUS122/SWOG

O objetivo primário deste estudo observacional foi estimar a incidência cumulativa de osteonecrose da mandíbula (ONM) aos 3 anos em doentes com metástases ósseas a receber ácido zoledrónico. Foram realizados terapêutica de inibição de osteoclastos, outra terapêutica oncológica, e cuidados dentários, conforme clinicamente indicado, para uma melhor representação dos cuidados médicos de base comunitária e académica. Foi recomendado um exame dentário inicial embora não sendo mandatário.

Dos 3491 doentes avaliáveis, foram confirmados 87 casos de diagnóstico de ONM. A incidência total cumulativa estimada de ONM confirmada aos 3 anos foi de 2,8% (IC 95%: 2,3-3,5%). As taxas foram de 0,8% no ano 1 e 2,0% no ano 2. As taxas aos 3 anos confirmaram que a ONM foi mais frequente em doentes com mieloma (4,3%) e menos frequente em doentes com cancro da mama (2,4%). Os casos confirmados de ONM tiveram maior significância estatística em doentes com mieloma múltiplo ( $p=0,03$ ) do que em outros cancros combinados.

#### Resultados de ensaios clínicos no tratamento da HIT

Estudos clínicos na hipercalcemia induzida por tumores (HIT) demonstraram que o efeito do ácido zoledrónico caracteriza-se pela diminuição do cálcio sérico e da excreção urinária de cálcio. Em estudos de Fase I para determinação da dose, em doentes com hipercalcemia induzida por tumores (HIT) ligeira a moderada, as doses eficazes testadas encontraram-se no intervalo de, aproximadamente, 1,2–2,5 mg.

Para avaliar os efeitos de 4 mg de ácido zoledrónico *versus* pamidronato 90 mg, combinaram-se os resultados de dois estudos piloto multicêntricos em doentes com HIT numa análise pré-planeada. Verificou-se uma normalização mais rápida do cálcio sérico corrigido ao dia 4 para 8 mg de ácido zoledrónico e ao dia 7 para 4 mg e 8 mg de ácido zoledrónico. 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
Ácido zoledrónico 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Ácido zoledrónico 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%
*valores de p comparados com pamidronato			

O tempo médio para atingir a normocalcemia foi de 4 dias. O tempo médio para recaída (reaumento do cálcio sérico corrigido para a albumina  $\geq 2,9$  mmol/l) foi 30 a 40 dias para doentes tratados com ácido zoledrónico *versus* 17 dias para aqueles tratados com pamidronato 90 mg (valores de p: 0,001 para 4 mg e 0,007 para 8 mg de ácido zoledrónico). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as duas doses de ácido zoledrónico.

Em ensaios clínicos, 69 doentes que sofreram recaída ou que foram refratários ao tratamento inicial (ácido zoledrónico 4 mg, 8 mg ou pamidronato 90 mg), receberam repetição do tratamento com 8 mg de ácido zoledrónico. A taxa de resposta nestes doentes foi cerca de 52%. Uma vez que estes doentes receberam repetição do tratamento apenas com a dose de 8 mg, não existem dados disponíveis que permitam a comparação com a dose de 4 mg de ácido zoledrónico.

Em ensaios clínicos realizados em doentes com hipercalcemia induzida por tumores (TIH), o perfil global de segurança entre os três grupos de tratamento (ácido zoledrónico 4 e 8 mg e pamidronato 90 mg) foi semelhante nos tipos e gravidade.

#### População pediátrica

#### Resultados de ensaios clínicos no tratamento de osteogénese imperfeita grave em doentes pediátricos de 1 a 17 anos de idade

Os efeitos do ácido zoledrónico no tratamento de doentes pediátricos (de 1 a 17 anos) com osteogénese imperfeita grave (tipos I, III and IV) foram comparados com pamidronato por via intravenosa num estudo aberto, internacional, multicêntrico, aleatorizado com 74 e 76 doentes em cada grupo de tratamento, respetivamente. O período de tratamento do estudo foi de 12 meses precedidos por um período de seleção de 4 a 9 semanas, durante o qual foram tomados suplementos de vitamina D e cálcio elemental durante pelo menos 2 semanas. No programa clínico, os doentes de 1 a < 3 anos de idade receberam 0,025 mg/kg de ácido zoledrónico (até uma dose máxima única de 0,35 mg) de 3 em 3 meses, e os doentes de 3 a 17 anos de idade receberam 0,05 mg/kg de ácido zoledrónico (até uma dose máxima única de 0,83 mg) de 3 em 3 meses. Foi realizada uma extensão do estudo para verificar a segurança de longo termo geral e renal de ácido zoledrónico uma ou duas vezes por ano durante os 12 meses do período de extensão do tratamento em crianças que tivessem completado um ano de tratamento com ácido zoledrónico ou pamidronato no estudo principal.

O parâmetro de avaliação primário do estudo foi a alteração percentual na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar após 12 meses de tratamento. Os efeitos na DMO foram semelhantes, mas o desenho do estudo não era suficientemente robusto para estabelecer a não inferioridade da eficácia de ácido zoledrónico. Em particular, não houve evidência clara da eficácia na incidência de fraturas ou na dor. Os acontecimentos adversos de fratura dos ossos longos nas extremidades inferiores foram comunicadas em aproximadamente 24% (fémur) e 14% (tíbia) dos doentes tratados com ácido zoledrónico vs. 12% e 5% dos doentes com osteogénese imperfeita grave tratados com pamidronato, independentemente do tipo de doença e causalidade, no entanto a incidência global de fraturas foi comparável para os doentes tratados com ácido zoledrónico e pamidronato: 43% (32/74) vs. 41% (31/76). A interpretação do risco de fraturas está confundido pelo facto das fraturas serem acontecimentos frequentes em doentes com osteogénese imperfeita grave como parte do processo da doença.



O tipo de reações adversas observadas nesta população foi semelhante ao observado em adultos com doenças malignas com envolvimento ósseo (ver secção 4.8). As reações adversas listadas sob cada frequência são apresentadas na Tabela 6. A classificação convencionada utilizada é a seguinte: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 6: Reações adversas observadas em doentes pediátricos com osteogénese imperfeita grave<sup>1</sup>**

<b><i>Doenças do sistema nervoso</i></b>	
Frequentes:	Cefaleias
<b><i>Cardiopatias</i></b>	
Frequentes:	Taquicardia
<b><i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i></b>	
Frequentes:	Nasofaringite
<b><i>Doenças gastrointestinais</i></b>	
Muito frequentes:	Náuseas, vômitos
Frequentes:	Dor abdominal
<b><i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i></b>	
Frequentes:	Dor nas extremidades, artralgia, dor musculoesquelética
<b><i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i></b>	
Muito frequentes:	Febre, fadiga
Frequentes:	Reação de fase aguda, dor
<b><i>Exames complementares de diagnóstico</i></b>	
Muito frequentes:	Hipocalcemia
Frequentes:	Hipofosfatemia

<sup>1</sup> Os acontecimentos adversos que ocorreram com frequências  $< 5\%$  foram avaliados medicamente e foi demonstrado que esses casos eram consistentes com o perfil de segurança bem estabelecido de ácido zoledrónico (ver secção 4.8).

Em doentes pediátricos com osteogénese imperfeita grave, o ácido zoledrónico parece estar associado a riscos mais pronunciados de reações de fase aguda, hipocalcemia e taquicardia inexplicada, em comparação com o pamidronato, mas esta diferença diminuiu após as perfusões subsequentes.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo ácido zoledrónico em todos os sub-grupos da população pediátrica no tratamento da hipercalcemia induzida por tumores e na prevenção de complicações ósseas em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Perfusões únicas e múltiplas de 2, 4, 8 e 16 mg de ácido zoledrónico, com a duração de 5 e 15 minutos, em 64 doentes com metástases ósseas originaram os seguintes dados farmacocinéticos, que se verificou serem independentes da dose.

Após início da perfusão com ácido zoledrónico, as concentrações plasmáticas de ácido zoledrónico aumentaram rapidamente, atingindo o máximo no final do período de perfusão, 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 perfusão de ácido zoledrónico no dia 28.

O ácido zoledrónico administrado intravenosamente é eliminado por um processo trifásico: desaparecimento bifásico rápido da circulação sistémica, com semividas de  $t_{1/2\alpha}$  0,24 e  $t_{1/2\beta}$  1,87 horas,

seguido de uma longa fase de eliminação com uma semivida terminal de eliminação de  $t_{1/2\gamma}$  146 h. Não ocorreu acumulação de ácido zoledrónico no plasma, após administração de doses múltiplas a cada 28 dias. O ácido zoledrónico 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 libertado novamente para a circulação sistémica, muito lentamente, e eliminado por via renal. A depuração corporal total é  $5,04 \pm 2,5$  l/h, independentemente da dose, e não é afetada pelo sexo, idade, raça e peso corporal. O aumento do tempo de perfusão de 5 para 15 minutos causou uma diminuição de 30% da concentração do ácido zoledrónico no final da perfusão, mas não teve efeito na área sob a curva da concentração plasmática *versus* tempo.

A variabilidade entre doentes no que respeita aos parâmetros farmacocinéticos do ácido zoledrónico foi elevada, tal como observado com outros bifosfonatos.

Não estão disponíveis dados de farmacocinética para o ácido zoledrónico em doentes com hipercalcemia ou em doentes com insuficiência hepática. O ácido zoledrónico não inibe os enzimas do P450 humano *in vitro*, não revela biotransformação e em estudos em animais, menos de 3% da dose administrada foi recuperada nas fezes, sugerindo um papel não relevante da função hepática na farmacocinética do ácido zoledrónico.

A depuração renal do ácido zoledrónico foi correlacionada com a depuração da creatinina, a depuração renal representa  $75 \pm 33\%$  da depuração da creatinina, a qual mostrou valores médios de  $84 \pm 29$  ml/min (média de 22 a 143 ml/min) nos 64 doentes com cancro estudados. A análise populacional mostrou que para um doente com depuração da creatinina de 20 ml/min (disfunção renal grave), ou 50 ml/min (disfunção moderada), estima-se uma depuração correspondente para o ácido zoledrónico de 37% ou 72%, respetivamente, daquela de um doente com depuração da creatinina de 84 ml/min. Os dados disponíveis em doentes com insuficiência renal grave são limitados (depuração da creatinina < 30 ml/min).

Num estudo *in vitro*, o ácido zoledrónico demonstrou uma baixa afinidade para os componentes celulares do sangue humano, com um rácio de concentração média de sangue para plasma de 0,59 num intervalo de concentrações de 30 ng/ml a 5000 ng/ml. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa com a fração não ligada variando de 60% com 2 ng/ml a 77% com 2000 ng/ml de ácido zoledrónico.

### Populações especiais

#### Doentes pediátricos

Os dados limitados de farmacocinética em crianças com osteogénese imperfeita grave sugerem que a farmacocinética do ácido zoledrónico em crianças de 3 a 17 anos de idade é semelhante à dos adultos, nos mesmos níveis de dose de mg/kg. A idade, o peso corporal, o género e a depuração da creatinina parecem não ter efeito na exposição sistémica do ácido zoledrónico.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

### Toxicidade aguda

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

### Toxicidade subcrónica e crónica

O ácido zoledrónico foi bem tolerado quando administrado por via subcutânea a ratos e por via intravenosa a cães em doses diárias até 0,02 mg/kg, durante 4 semanas. A administração, até 52 semanas, de 0,001 mg/kg/dia por via subcutânea a ratos e 0,005 mg/kg uma vez a cada 2-3 dias por via intravenosa a cães foi igualmente bem tolerada.

Os achados mais frequentes em estudos de administração repetida consistiram no aumento da esponjosa primária nas metáfises dos ossos longos em animais em crescimento com praticamente todas as doses. Este achado refletiu a atividade farmacológica antirreabsorção do composto.

As margens de segurança relativas para efeitos renais foram estreitas nos estudos de longa duração com doses repetidas por via parentérica, realizados em animais. No entanto, os níveis cumulativos sem eventos adversos (NOAELs) em estudos de dose única (1,6 mg/kg) e de dose múltiplas (0,06-0,6 mg/kg/dia) com duração até um mês não indicaram efeitos renais em doses equivalentes ou excedendo a dose terapêutica humana mais elevada pretendida. A administração repetida de longa duração de doses de ácido zoledrónico superiores às doses terapêuticas mais elevadas pretendidas para humanos produziu efeitos toxicológicos noutros órgãos, incluindo o trato gastrointestinal, fígado, baço e pulmões, e nos locais das injeções intravenosas.

#### Toxicidade reprodutiva

O ácido zoledrónico foi teratogénico no rato em doses subcutâneas  $\geq 0,2$  mg/kg. Apesar de não se ter observado teratogenicidade ou fetotoxicidade no coelho, verificou-se toxicidade materna. Foi observada distocia na dose mais baixa (0,01 mg/kg peso corporal) testada em ratos.

#### Potencial mutagénico e carcinogénico

O ácido zoledrónico não foi mutagénico nos testes de mutagenicidade realizados e os testes de carcinogenicidade não forneceram quaisquer evidências de potencial carcinogénico.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol

Citrato de sódio

Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Para evitar potenciais incompatibilidades, Ácido Zoledrónico Hospira deve ser diluído com solução injetável de cloreto de sódio 0,9% p/v ou solução de glucose 5% p/v.

Este medicamento não deve ser misturado com soluções contendo cálcio ou outras soluções para perfusão contendo catiões divalentes, tais como solução lactato de Ringer, e deve ser administrado como uma solução intravenosa única, numa linha de perfusão independente.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

Após diluição: Sob o ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão diluída deve ser utilizada de imediato após a diluição. Se não for utilizada de imediato, a duração e condições de armazenagem anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não deve exceder as 24 horas a 2°C - 8°C. A solução refrigerada deve ser colocada à temperatura ambiente antes da administração.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Para condições de conservação de Ácido Zoledrónico Hospira após diluição, ver secção 6.3.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de vidro tipo I incolor de 6 ml ou de plástico de 5 ml, fechados com rolha de fluoropolímero revestido a halobutilo e selados com cápsula de alumínio e tampa de abertura fácil.

### Tamanho de embalagem

Ácido Zoledrónico Hospira é fornecido em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Previamente à administração, o conteúdo do frasco para injetáveis de 5 ml de concentrado ou o volume de concentrado necessário, deverá ser diluído com 100 ml de solução para perfusão isenta de cálcio (solução injetável de cloreto de sódio 0,9% p/v ou solução de glucose 5% p/v).

São disponibilizadas informações adicionais sobre o manuseamento de Ácido Zoledrónico Hospira, incluindo orientações sobre a preparação de doses reduzidas, na secção 4.2.

Devem ser seguidas as técnicas de assepsia durante a preparação da perfusão. Para uma única utilização.

Só a solução límpida sem partículas e incolor deve ser utilizada.

Os profissionais de saúde são aconselhados a não eliminar a solução de Ácido Zoledrónico Hospira não utilizada, no sistema de esgoto doméstico.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/800/001  
EU/1/12/800/002

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 19 de novembro de 2012  
Data da última renovação: 24 de agosto de 2017

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um saco com 100 ml de solução contém 4 mg de ácido zoledrónico (sob a forma mono-hidratada).

Um ml de solução contém 0,04 mg de ácido zoledrónico (sob a forma mono-hidratada).

### Excipiente com efeito conhecido

Ácido Zoledrónico Hospira 4mg/100 ml contém 360 mg de sódio por dose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão

Solução incolor e límpida.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

- Prevenção de complicações ósseas (fraturas patológicas, compressão medular, radiação ou cirurgia óssea, ou hipercalcemia induzida por tumores) em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo.
- Tratamento de doentes adultos com hipercalcemia induzida por tumores (HIT).

### 4.2 Posologia e modo de administração

Ácido zoledrónico deve ser apenas prescrito e administrado a doentes por clínicos com experiência na administração de bifosfonatos intravenosos. O folheto informativo e o cartão de alerta para o doente devem ser entregues aos doentes tratados com ácido zoledrónico.

#### Posologia

#### *Prevenção de complicações ósseas em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo*

##### *Adultos e idosos*

A dose recomendada na prevenção de complicações ósseas em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo é de 4 mg de ácido zoledrónico a cada 3 a 4 semanas.

Deverá administrar-se também aos doentes um suplemento diário de 500 mg de cálcio e 400 UI de vitamina D, por via oral.

A decisão de tratar doentes com metástases ósseas para a prevenção de complicações ósseas, deve considerar que o início do efeito do tratamento é de 2-3 meses.

## Tratamento da HIT

### *Adultos e idosos*

A dose recomendada na hipercalcemia (cálcio sérico corrigido para a albumina  $\geq 12,0$  mg/dl ou  $3,0$  mmol/l) é de uma dose única de 4 mg de ácido zoledrónico.

### *Compromisso renal*

#### *HIT:*

Em doentes com HIT e disfunção renal grave, o tratamento com ácido zoledrónico deverá ser considerado apenas após avaliação dos riscos e benefícios respetivos. Os doentes com valores séricos de creatinina  $> 400$   $\mu\text{mol/l}$  ou  $4,5$  mg/dl foram excluídos dos ensaios clínicos. Não é necessário ajuste de dose em doentes com HIT e creatinina sérica  $< 400$   $\mu\text{mol/l}$  ou  $4,5$  mg/dl (ver secção 4.4).

#### *Prevenção de complicações ósseas em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo:*

No início do tratamento com ácido zoledrónico em doentes com mieloma múltiplo ou lesões ósseas metastáticas devidas a tumores sólidos, deverá determinar-se a depuração da creatinina (CLcr) bem como os seus níveis séricos. A CLcr é calculada a partir da fórmula de Cockcroft-Gault. Não se recomenda a administração de ácido zoledrónico em doentes com disfunção renal grave prévia ao tratamento, a qual é definida para esta população como CLcr  $< 30$  ml/min. Nos ensaios clínicos realizados com ácido zoledrónico, foram excluídos os doentes com valores séricos de creatinina  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  ou  $3,0$  mg/dl.

Em doentes com função renal normal (definida como CLcr  $> 60$  ml/min), ácido zoledrónico 4 mg/100 ml solução para perfusão pode ser administrado diretamente sem qualquer preparação adicional. Em doentes com metástases ósseas e disfunção renal ligeira a moderada prévia ao tratamento, a qual é definida para esta população como CLcr 30–60 ml/min, recomenda-se a redução das doses de Ácido Zoledrónico Hospira (ver também secção 4.4).

<b>Depuração da creatinina basal (ml/min)</b>	<b>Dose recomendada de Ácido zoledrónico*</b>
$> 60$	4,0 mg de ácido zoledrónico
50–60	3,5 mg* de ácido zoledrónico
40–49	3,3 mg* de ácido zoledrónico
30–39	3,0 mg* de ácido zoledrónico

\* Doses calculadas assumindo uma AUC pretendida de  $0,66$  (mg•h/l) (CLcr =  $75$  ml/min.). É expectável que após administração de doses reduzidas em doentes com disfunção renal se atinja a mesma AUC que em doentes com depuração da creatinina de  $75$  ml/min.

Após início do tratamento, os valores séricos de creatinina deverão ser medidos previamente à administração de cada dose de Ácido Zoledrónico Hospira, devendo o tratamento ser interrompido em caso de agravamento da função renal. Nos ensaios clínicos, definiu-se agravamento da função renal conforme se segue:

- Doentes com valores basais de creatinina sérica normais ( $< 1,4$  mg/dl ou  $< 124$   $\mu\text{mol/l}$ ), um aumento de  $0,5$  mg/dl ou  $44$   $\mu\text{mol/l}$ ;
- Doentes com valores basais de creatinina sérica anómalos ( $> 1,4$  mg/dl ou  $> 124$   $\mu\text{mol/l}$ ), um aumento de  $1,0$  mg/dl ou  $88$   $\mu\text{mol/l}$ .

Nos ensaios clínicos, o tratamento com ácido zoledrónico foi reiniciado apenas quando os níveis de creatinina retomaram o valor basal  $\pm 10\%$  (ver secção 4.4). O tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira deve ser retomado com a administração da dose utilizada previamente à interrupção.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia do ácido zoledrónico em crianças com 1 a 17 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

### Método de administração

Via intravenosa

Ácido Zoledrónico Hospira solução para perfusão deve ser administrado como uma perfusão intravenosa única em pelo menos 15 minutos.

Em doentes com função renal normal, definida como  $CL_{cr} > 60$  ml/min, ácido zoledrónico 4 mg/100ml solução para perfusão não deve ser adicionalmente diluído.

Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, recomenda-se a redução das doses de Ácido Zoledrónico Hospira (ver secção “Posologia” acima e secção 4.4).

Para preparar doses reduzidas para doentes com valores basais de  $CL_{cr} \leq 60$  ml/min, consulte a tabela 1 abaixo. Retire do saco o volume de Ácido Zoledrónico Hospira indicado, antes da administração.

**Tabela 1: Preparação de doses reduzidas de Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml solução para perfusão**

<b>Depuração da creatinina basal (ml/min)</b>	<b>Retirar a seguinte quantidade de Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml de solução para perfusão (ml)</b>	<b>Dose ajustada (mg de ácido zoledrónico)</b>
50–60	12,0	3,5
40–49	18,0	3,3
30–39	25,0	3,0

Ácido Zoledrónico Hospira não deve ser misturado com outras soluções para perfusão e deve ser administrado como uma solução intravenosa única numa linha de perfusão independente.

Doentes devem ser mantidos bem hidratados antes e após a administração de Ácido Zoledrónico Hospira.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa, a outros bifosfonatos, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Amamentação (ver secção 4.6).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Geral

A situação clínica dos doentes deve ser avaliada previamente à administração de ácido zoledrónico para assegurar que o seu grau de hidratação é adequado.

Em doentes em risco de sofrer insuficiência cardíaca deve ser evitada uma hidratação excessiva.

Os parâmetros metabólicos padrão relacionados com a hipercalcemia, tais como os níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio, devem ser cuidadosamente monitorizados após o início da terapêutica com

ácido zoledrónico. Caso ocorra hipocalcemia, hipofosfatemia ou hipomagnesiemia, poderá ser necessária terapêutica suplementar de curta duração. Os doentes com hipercalcemia não tratada têm, geralmente, algum grau de compromisso da função renal, como tal, deve ser considerada uma monitorização cuidadosa da função renal.

Outros medicamentos contendo ácido zoledrónico como substância ativa estão disponíveis para a indicação na osteoporose e tratamento da doença de Paget no osso. Os doentes em tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira não devem ser tratados concomitantemente com ácido zoledrónico ou qualquer outro bifosfonato, uma vez que os seus efeitos combinados são desconhecidos.

### Insuficiência renal

Em doentes com HIT e evidência de deterioração da função renal deverá avaliar-se se os potenciais benefícios do tratamento com ácido zoledrónico justificam os possíveis riscos.

Na decisão de se tratar doentes com metástases ósseas para prevenção de complicações ósseas deverá ter-se em conta que o início de efeito do tratamento ocorre em 2–3 meses.

O ácido zoledrónico foi associado a relatos de disfunção renal. Entre os fatores que poderão aumentar o potencial para deterioração da função renal incluem-se desidratação, disfunção renal prévia, tratamento múltiplo com ácido zoledrónico e outros bifosfonatos, bem como administração de outros medicamentos nefrotóxicos. Apesar de o risco diminuir com a dose de 4 mg de ácido zoledrónico administrado ao longo de 15 minutos, poderá ocorrer diminuição da função renal. Foi notificada deterioração renal, progressão para insuficiência renal e diálise em doentes após a dose inicial ou uma dose única de 4 mg de ácido zoledrónico. Apesar de menos frequentemente, em alguns doentes sujeitos a administração crónica de ácido zoledrónico nas doses recomendadas para prevenção de complicações ósseas também ocorre aumento dos níveis séricos de creatinina.

Os níveis séricos de creatinina deverão ser determinados previamente à administração de cada dose de ácido zoledrónico. Recomenda-se a utilização de doses reduzidas de ácido zoledrónico ao iniciar o tratamento em doentes com metástases ósseas e disfunção renal ligeira a moderada. Em doentes com evidência de diminuição da função renal durante o tratamento, deverá interromper-se o tratamento com ácido zoledrónico. Só se deverá retomar a administração de ácido zoledrónico quando os valores séricos da creatinina retornarem ao valor basal  $\pm 10\%$ . O tratamento com ácido zoledrónico deve ser retomado com a mesma dose administrada previamente à interrupção do tratamento.

Dado o potencial impacto do ácido zoledrónico na função renal, a falta de dados de segurança clínica em doentes com disfunção renal grave (definida nos ensaios clínicos como creatinina sérica  $\geq 400 \mu\text{mol/l}$  ou  $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$  em doentes com HIT e  $\geq 265 \mu\text{mol/l}$  ou  $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$  em doentes com cancro e metástases ósseas, respetivamente) no início do tratamento e os limitados dados farmacocinéticos disponíveis em doentes com disfunção renal grave no início do tratamento (depuração da creatinina  $< 30 \text{ ml/min}$ ), não se recomenda a utilização de ácido zoledrónico em doentes com disfunção renal grave.

### Insuficiência hepática

Como apenas se encontram disponíveis dados clínicos limitados em doentes com insuficiência hepática grave, não podem ser dadas recomendações especiais para esta população de doentes.

### Osteonecrose

#### *Osteonecrose da mandíbula*

Foi notificada osteonecrose da mandíbula (ONM) pouco frequentemente em ensaios clínicos em doentes tratados com ácido zoledrónico. A experiência pós-comercialização e a literatura sugerem uma maior frequência na notificação de ONM com base no tipo de tumor (cancro da mama avançado,



mieloma múltiplo). Um estudo demonstrou que ONM foi mais frequente em doentes com mieloma quando comparado com outros cancros (ver secção 5.1).

O início do tratamento ou de um novo ciclo de tratamento deve ser adiado nos doentes com lesões dos tecidos moles na boca não cicatrizadas, exceto em situações de emergência médica. É recomendado um exame dentário com odontologia preventiva adequada e uma avaliação individual do risco-benefício antes do tratamento com bifosfonatos em doentes com fatores de risco concomitantes.

Os seguintes fatores de risco devem ser considerados quando se avalia o risco individual de desenvolver ONM:

- Potência dos bifosfonatos (risco mais elevado para compostos muito potentes), via de administração (risco mais elevado para administração parentérica) e dose cumulativa do bifosfonato.
- Cancro, comorbilidades (p. ex., anemia, coagulopatias, infeção), tabagismo.
- Terapêuticas concomitantes: quimioterapia, medicamentos anti-angiogénicos (ver secção 4.5), radioterapia do pescoço e da cabeça, corticoesteroides.
- História de doenças dentárias, higiene oral deficiente, doença periodontal, procedimentos dentários invasivos (por exemplo, extrações dentárias) e dentaduras mal ajustadas.

Todos os doentes devem ser encorajados a manter uma boa higiene oral, submeter-se a exames dentários de rotina, e a comunicar imediatamente quaisquer sintomas orais, tais como a mobilidade dentária, dor ou inchaço ou não-cicatrização de feridas ou supuração durante o tratamento com ácido zoledrónico.

Durante o tratamento, os procedimentos dentários invasivos devem ser realizados com precaução apenas após avaliação cuidadosa e evitados na proximidade do tratamento com ácido zoledrónico. Em doentes que desenvolvam osteonecrose da mandíbula durante o tratamento com bifosfonatos, a cirurgia dentária poderá exacerbar a situação. Caso seja necessário tratamento dentário, não há dados disponíveis sugestivos de que a interrupção do tratamento com bifosfonatos reduza o risco de osteonecrose da mandíbula.

O plano de monitorização para doentes que desenvolvem ONM deve ser elaborado em estreita colaboração entre o médico prescritor e um dentista ou um cirurgião oral, com experiência em ONM. Deve ser considerada a interrupção temporária do tratamento com ácido zoledrónico até à resolução da situação e os fatores de risco reduzidos quando possível.

#### *Osteonecrose de outros locais anatómicos*

Têm sido notificados casos de osteonecrose do canal auditivo externo com bifosfonatos, principalmente em associação com terapêutica a longo prazo. Os possíveis fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infeção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em doentes em tratamento com bifosfonatos e que apresentem sintomas do ouvido, incluindo infeções crónicas do ouvido.

Adicionalmente, tem havido relatos esporádicos de osteonecrose de outros locais, incluindo da anca e do fémur, relatados predominantemente em doentes adultos com cancro tratados com Ácido Zoledrónico Hospira.

#### Dor musculoesquelética

Durante a experiência após comercialização, foram notificadas dores ósseas, articulares e/ou musculares graves e por vezes incapacitantes, em doentes tratados com ácido zoledrónico. No entanto, estes relatos foram pouco frequentes. O tempo até início dos sintomas variou desde um dia até vários meses após o início do tratamento. A maioria dos doentes teve melhoria dos sintomas após a paragem do tratamento. Um subgrupo teve recorrência dos sintomas quando exposto a ácido zoledrónico ou a outro bifosfonato.

## Fraturas atípicas do fêmur

Foram notificadas fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas com o tratamento com bifosfonatos, principalmente em doentes a receber tratamento prolongado para a osteoporose. Estas fraturas transversas ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer local ao longo do fêmur, desde imediatamente abaixo do pequeno trocanter até imediatamente acima da zona supracondiliana. Essas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na coxa ou virilha, muitas vezes associadas às características imagiológicas de fraturas de esforço, semanas ou meses antes de apresentarem uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais; portanto o fêmur contralateral deve ser observado em doentes tratados com bifosfonatos que tenham sofrido uma fratura do eixo femoral. Também foi notificada cicatrização deficiente destas fraturas. Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com bifosfonatos em doentes com suspeita de uma fratura atípica do fêmur na sequência da avaliação do doente, com base numa avaliação risco/benefício individual.

Durante o tratamento com bifosfonatos os doentes devem ser aconselhados a notificar qualquer dor na coxa, anca ou virilha e qualquer doente que apresente estes sintomas deve ser avaliado relativamente a uma fratura de fêmur incompleta.

## Hipocalcemia

Tem sido notificada hipocalcemia em doentes tratados com ácido zoledrónico. Têm sido notificadas arritmias cardíacas e reações adversas neurológicas (incluindo convulsões, hipoestesia e tetania) relacionadas com casos de hipocalcemia grave. Têm sido notificados casos de hipocalcemia grave requerendo hospitalização. Nalguns casos, a hipocalcemia pode representar risco de vida (ver secção 4.8). Recomenda-se precaução quando o ácido zoledrónico é administrado com medicamentos conhecidos por causarem hipocalcemia, uma vez que podem ter um efeito sinérgico, resultando em hipocalcemia grave (ver secção 4.5). Os níveis séricos de cálcio devem ser medidos e a hipocalcemia deve ser corrigida antes de se iniciar a terapêutica com ácido zoledrónico. Os doentes devem receber suplementos de cálcio e vitamina D adequados.

## Excipientes

Este medicamento contém 360 mg de sódio por dose, equivalente a 18% da ingestão diária máxima recomendada (IDR) pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Nos estudos clínicos, o ácido zoledrónico foi administrado concomitantemente com agentes anticancerosos, diuréticos, antibióticos e analgésicos de uso comum, sem ocorrência de interações clinicamente aparentes. O ácido zoledrónico não revela ligação apreciável às proteínas plasmáticas e não inibe as enzimas do P450 humano *in vitro* (ver secção 5.2), mas não foram realizados estudos formais de interação clínica.

Recomenda-se precaução quando os bifosfonatos são administrados com aminoglicósidos, calcitonina ou diuréticos da ansa, 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 (ver secção 4.4).

Recomenda-se precaução quando o ácido zoledrónico for utilizado concomitantemente com outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos. Também deve ser prestada atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesiemia durante o tratamento.

Em doentes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal poderá aumentar quando utilizado ácido zoledrónico em associação com talidomida.

Recomenda-se precaução quando Ácido Zoldrónico Hospira é administrado com medicamentos anti-angiogénicos, dada a observação de um aumento na incidência de osteonecrose da mandíbula em

doentes tratados concomitantemente com estes medicamentos.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização do ácido zoledrónico em mulheres grávidas. Os estudos de reprodução animal com ácido zoledrónico revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O ácido zoledrónico não deve ser utilizado durante a gravidez. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar uma gravidez.

##### Amamentação

Não é conhecido se o ácido zoledrónico é excretado para o leite materno. O ácido zoledrónico está contraindicado em mulheres a amamentar (ver secção 4.3).

##### Fertilidade

O ácido zoledrónico foi avaliado em ratos para o estudo dos potenciais efeitos adversos na fertilidade da geração parental e F1. Isto resultou em efeitos farmacológicos exagerados que se considerou estarem relacionados com a inibição da metabolização do cálcio ósseo, resultando em hipocalcemia peri-parto, um efeito de classe dos bifosfonatos, distocia e término antecipado do estudo. Assim, estes resultados não permitem determinar um efeito definitivo do ácido zoledrónico na fertilidade de seres humanos.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

As reacções adversas, tais como tonturas e sonolência, podem ter influência na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, pelo que se recomenda precaução com a utilização de ácido zoledrónico quando se conduzir ou utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

No espaço de três dias após a administração de ácido zoledrónico, tem sido habitualmente notificada uma reacção de fase aguda, com sintomas que incluem dor óssea, febre, fadiga, artralgia, mialgia, calafrios e artrite com edema das articulações subsequente; estes sintomas geralmente desaparecem dentro de poucos dias (ver descrição das reacções adversas seleccionadas).

A seguir, são identificados os riscos importantes com ácido zoledrónico nas indicações aprovadas:

Compromisso da função renal, osteonecrose da mandíbula, reacção de fase aguda, hipocalcemia, fibrilação auricular, anafilaxia, doença pulmonar intersticial. As frequências para cada um dos riscos identificados são apresentadas na tabela 2.

##### Listagem de reacções adversas

As seguintes reacções adversas, listadas na tabela 2, resultam dos ensaios clínicos e notificações pós-comercialização, predominantemente após tratamento crónico com ácido zoledrónico 4 mg:

#### **Tabela 2**

As reacções adversas são classificadas de acordo com a sua frequência, primeiro as mais frequentes, usando a seguinte convenção: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes

( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

<b><i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i></b>	
Frequentes:	Anemia
Pouco frequentes:	Trombocitopenia, leucopenia
Raros:	Pancitopenia
<b><i>Doenças do sistema imunitário</i></b>	
Pouco frequentes:	Reação de hipersensibilidade
Raros:	Edema angioneurótico
<b><i>Perturbações do foro psiquiátrico</i></b>	
Pouco frequentes:	Ansiedade, alterações do sono
Raros:	Confusão
<b><i>Doenças do sistema nervoso</i></b>	
Frequentes:	Cefaleias
Pouco frequentes:	Tonturas, parestesias, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, tremores, sonolência
Muito raros:	Convulsões, hipoestesia e tetania (relacionadas com hipocalcemia)
<b><i>Afeções oculares</i></b>	
Frequentes:	Conjuntivite
Pouco frequentes:	Visão turva, esclerite e inflamação orbital
Raros:	Uveíte
Muito raros:	Episclerite
<b><i>Cardiopatias</i></b>	
Pouco frequentes:	Hipertensão, hipotensão, fibrilação auricular, hipotensão com síncope ou colapso circulatório
Raros:	Bradycardia, arritmia cardíaca (relacionada com hipocalcemia)
<b><i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i></b>	
Pouco frequentes:	Dispneia, tosse, broncoconstrição
Raros:	Doença pulmonar intersticial
<b><i>Doenças gastrointestinais</i></b>	
Frequentes:	Náuseas, vômitos, diminuição do apetite
Pouco frequentes:	Diarreia, obstipação, dor abdominal, dispepsia, estomatite, xerostomia
<b><i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i></b>	
Pouco frequentes:	Prurido, exantema (incluindo exantema eritematoso e maculopapular), hiperhidrose
<b><i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i></b>	
Frequentes:	Dor óssea, mialgia, artralgia, dor generalizada
Pouco frequentes:	Espasmos musculares, osteonecrose da mandíbula
Muito raros:	Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos) e de outros locais anatómicos incluindo do fêmur e da anca
<b><i>Doenças renais e urinárias</i></b>	
Frequentes:	Disfunção renal
Pouco frequentes:	Insuficiência renal aguda, hematúria, proteinúria
Raros:	Síndrome de <i>Fanconi</i> adquirida
<b><i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i></b>	
Frequentes:	Febre, síndrome tipo gripe (incluindo fadiga, arrepios, mal-estar, rubor)
Pouco frequentes:	Astenia, edema periférico, reações no local de administração (incluindo dor, irritação, tumefação, induração), dor torácica, aumento de peso, reação/choque anafilático urticária
Raros:	Artrite e edema das articulações como sintoma de reação de fase aguda

<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	
Muito frequentes:	Hipofosfatemia
Frequentes:	Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina e ureia, hipocalcemia
Pouco frequentes:	Hipomagnesemia, hipocaliemia
Raros:	Hipercaliemia, hipernatremia

### Descrição das reações adversas selecionadas

#### *Compromisso da função renal*

O ácido zoledrónico foi associado a notificações de disfunção renal. Numa análise agrupada de dados de segurança de estudos de registo de ácido zoledrónico para a prevenção de complicações ósseas em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo, a frequência de acontecimentos adversos de compromisso renal suspeitos, relacionados com ácido zoledrónico (reações adversas) foram as seguintes: mieloma múltiplo (3,2%), cancro da próstata (3,1%), cancro da mama (4,3%), tumores sólidos do pulmão e outros (3,2%). Os fatores que podem aumentar a deterioração na função renal incluem desidratação, compromisso renal pré-existente, múltiplos ciclos de ácido zoledrónico ou outros bifosfonatos, bem como a utilização concomitante de fármacos nefrotóxicos ou praticar um tempo de infusão inferior ao que atualmente é recomendado. A deterioração renal, a progressão para insuficiência renal e a diálise foram notificadas em doentes após a dose inicial ou uma dose única de 4 mg de ácido zoledrónico (ver secção 4.4).

#### *Osteonecrose da mandíbula*

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula, predominantemente em doentes oncológicos tratados com fármacos que inibem a reabsorção óssea, tais como o ácido zoledrónico (ver secção 4.4). Muitos destes doentes estavam também em tratamento com quimioterapia e corticosteroides e tinham sinais de infeção local incluindo osteomielite. A maioria das notificações referia doentes oncológicos após extração dos dentes ou outro tipo de cirurgia dentária.

#### *Fibrilação auricular*

Num ensaio clínico de 3 anos, aleatorizado, controlado em dupla ocultação que avaliou a eficácia e segurança do ácido zoledrónico uma vez por dia vs. placebo no tratamento da osteoporose pós-menopáusia (OPM), a incidência total de fibrilhação auricular foi de 2,5% (96 em 3.862) e 1,9% (75 em 3.852) nos doentes medicados com ácido zoledrónico 5 mg e placebo, respetivamente. A taxa de acontecimentos adversos graves de fibrilhação auricular foi 1,3% (51 em 3.862) e 0,6% (22 em 3.852) nos doentes medicados com ácido zoledrónico 5 mg e placebo, respetivamente. O desequilíbrio observado neste ensaio clínico não foi verificado noutros ensaios com ácido zoledrónico, incluindo os de ácido zoledrónico 4 mg a cada 3-4 semanas em doentes oncológicos. O mecanismo subjacente ao aumento da incidência da fibrilhação auricular neste ensaio clínico não é conhecido.

#### *Reação de fase aguda*

Esta reação adversa ao fármaco consiste num conjunto de sintomas que incluem febre, mialgia, cefaleias, dor nas extremidades, náuseas, vômitos, diarreia, artralgia e artrite com edema das articulações subsequente. O tempo de manifestação é  $\leq 3$  dias pós-infusão de ácido zoledrónico, e a reação é também referida utilizando termos como sintomas “gripais” ou “pós-administração”.

#### *Fraturas atípicas do fémur*

Durante a experiência pós-comercialização foram notificadas as seguintes reações (frequência raros) Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas (reação adversa da classe dos bifosfonatos).

#### *Reações adversas relacionadas com hipocalcemia*

A hipocalcemia é um risco importante identificado com ácido zoledrónico para as indicações aprovadas. Com base na revisão, tanto de casos identificados em ensaios clínicos como de casos após

comercialização, existe evidência suficiente que suporta uma associação entre a terapêutica com ácido zoledrónico, a notificação do evento hipocalcemia e o desenvolvimento de arritmia cardíaca relacionada. Adicionalmente, existe evidência de uma associação entre hipocalcemia e acontecimentos neurológicos relacionados notificados incluindo; convulsões, hipoestesia e tetania (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

### **4.9 Sobredosagem**

A experiência clínica de intoxicação aguda com ácido zoledrónico é limitada. Foram notificadas administrações erróneas de doses até 48 mg de ácido zoledrónico. Os doentes que receberam doses mais elevadas do que as recomendadas devem ser cuidadosamente monitorizados, uma vez que foi observado compromisso da função renal (incluindo insuficiência renal) e alterações séricas dos eletrólitos. Na eventualidade de hipocalcemia, deve ser administrado gluconato de cálcio em perfusão, tal como indicado clinicamente.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos usados no tratamento de doenças ósseas, bifosfonatos, código ATC: M05 BA08

O ácido zoledrónico pertence à classe de bifosfonatos e atua principalmente no osso. É um inibidor da reabsorção óssea osteoclástica.

A ação seletiva dos bifosfonatos no osso é baseada na sua elevada afinidade para o 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 zoledrónico 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 zoledrónico também tem várias propriedades antitumorais que poderão 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 a nível da medula óssea e tornando-a menos propícia ao crescimento das células tumorais, atividade anti-angiogénica 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 medicamentos antineoplásicos, atividade antiadesão/invasão.

#### Resultados dos ensaios clínicos na prevenção de complicações ósseas em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo

No primeiro ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, o tratamento com 4 mg de ácido zoledrónico foi comparado ao tratamento com placebo relativamente à prevenção de complicações ósseas em doentes com cancro da próstata. O tratamento com 4 mg de ácido zoledrónico diminuiu significativamente a proporção de doentes com pelo menos uma complicação óssea, retardou a mediana do tempo para ocorrência da primeira complicação óssea em mais de 5

meses e reduziu a incidência anual de complicações ósseas por doente – taxa de morbidade óssea. A análise da ocorrência de complicações múltiplas mostrou uma redução de 36% no risco de desenvolvimento de complicações ósseas no grupo tratado com 4 mg de ácido zoledrónico comparativamente ao placebo. Os doentes tratados com 4 mg de ácido zoledrónico relataram aumento da dor inferior, comparativamente aos tratados com placebo, tendo as diferenças sido significativas nos meses 3, 9, 21 e 24. Os doentes tratados com 4 mg de ácido zoledrónico sofreram menos fraturas patológicas. Os efeitos do tratamento foram menos evidentes em doentes com lesões blásticas. Na tabela 3 disponibilizam-se os resultados de eficácia.

Num segundo estudo em doentes com tumores sólidos que não cancro da mama ou da próstata, o tratamento com 4 mg de ácido zoledrónico reduziu significativamente a proporção de doentes com uma complicação óssea, retardou a mediana do tempo para ocorrência da primeira complicação óssea em mais de 2 meses e reduziu a taxa de morbidade óssea. A análise da ocorrência de complicações múltiplas mostrou uma redução de 30,7% no risco de desenvolvimento de complicações ósseas (SREs) no grupo tratado com 4 mg de ácido zoledrónico comparativamente ao placebo. Na tabela 4 disponibilizam-se os resultados de eficácia.

**Tabela 3: Resultados de eficácia (doentes com cancro da próstata tratados com terapêutica hormonal)**

	Qualquer SRE (+HIT)		Fraturas*		Radioterapia óssea	
	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporção de doentes com SREs (%)	38	49	17	25	26	33
Valor de p	0,028		0,052		0,119	
Mediana do tempo para SRE (dias)	488	321	NA	NA	NA	640
Valor de p	0,009		0,020		0,055	
Taxa de morbidade óssea	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valor de p	0,005		0,023		0,060	
Redução do risco de complicações múltiplas ** (%)	36	-	N/A	N/A	N/A	N/A
Valor de p	0,002		N/A		N/A	

\* Inclui fraturas vertebrais e não vertebrais

\*\* Relativo a todas as complicações ósseas, número total bem como tempo para ocorrência de cada evento durante o ensaio clínico

NA = Não Atingido

N/A = Não aplicável

**Tabela 4: Resultados de eficácia (doentes com tumores sólidos que não cancro da mama ou da próstata)**

	Qualquer SRE (+HIT)		Fraturas*		Radioterapia óssea	
	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo	Ácido zoledrónico 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proporção de doentes com SREs (%)	39	48	16	22	29	34
Valor de p	0,039		0,064		0,173	
Mediana do tempo para SRE (dias)	236	155	NA	NA	424	307
Valor de p	0,009		0,020		0,079	
Taxa de morbilidade óssea	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valor de p	0,012		0,066		0,099	
Redução do risco de complicações múltiplas ** (%)	30,7	-	N/A	N/A	N/A	N/A
Valor de p	0,003		N/A		N/A	

\* Inclui fraturas vertebrais e não vertebrais

\*\* Relativo a todas as complicações ósseas, número total bem como tempo para ocorrência de cada evento durante o ensaio clínico

NA = Não Atingido

N/A = Não aplicável

Num terceiro estudo de fase III, aleatorizado e em dupla ocultação, comparou-se o tratamento com 4 mg de ácido zoledrónico *versus* 90 mg de pamidronato, administrado a cada 3 a 4 semanas, em doentes com mieloma múltiplo ou cancro da mama e pelo menos uma lesão óssea. Os resultados demonstraram que o tratamento com 4 mg de ácido zoledrónico mostrou eficácia comparável ao tratamento com 90 mg de pamidronato na prevenção das complicações ósseas. A análise da ocorrência de complicações múltiplas mostrou uma redução significativa de 16% no grupo tratado com 4 mg de ácido zoledrónico, comparativamente ao grupo tratado com pamidronato. Na tabela 5 disponibilizam-se os resultados de eficácia.



**Tabela 5: Resultados de eficácia (doentes com cancro da mama e mieloma múltiplo)**

	Qualquer SRE (+HIT)		Fraturas*		Radioterapia óssea	
	Ácido zoledrónico 4 mg	Pamidronato 90 mg	Ácido zoledrónico 4 mg	Pamidronato 90 mg	Ácido zoledrónico 4 mg	Pamidronato 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proporção de doentes com SREs (%)	48	52	37	39	19	24
Valor de p	0,198		0,653		0,037	
Mediana do tempo para SRE (dias)	376	356	NA	714	NA	NA
Valor de p	0,151		0,672		0,026	
Taxa de morbilidade óssea	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valor de p	0,084		0,614		0,015	
Redução do risco de complicações múltiplas ** (%)	16	-	N/A	N/A	N/A	N/A
Valor de p	0,030		N/A		N/A	

\* Inclui fraturas vertebrais e não vertebrais

\*\* Relativo a todas as complicações ósseas, número total bem como tempo para ocorrência de cada evento durante o ensaio clínico

NA = Não Atingido

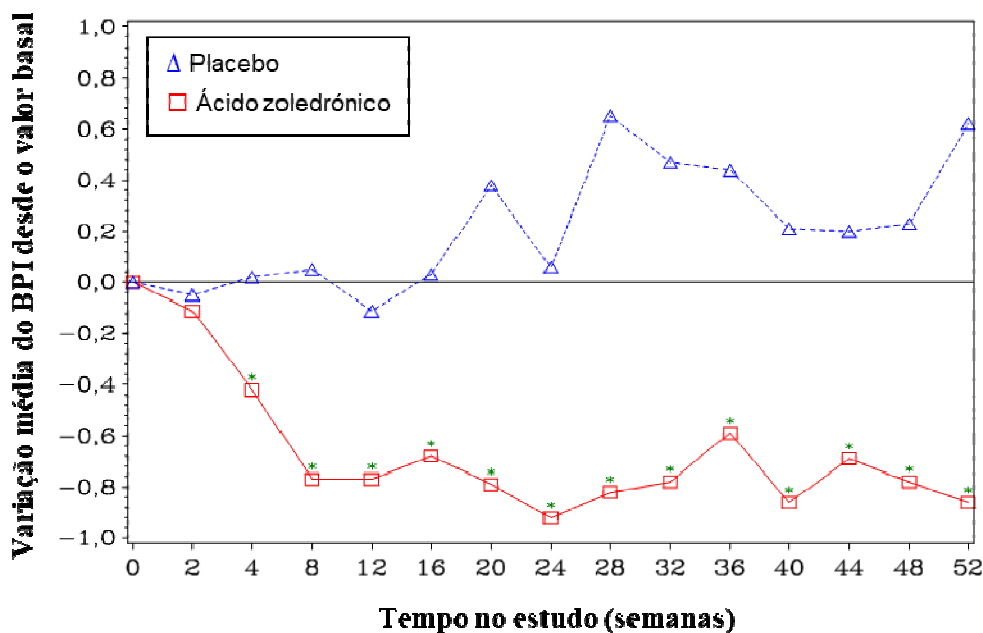
N/A = Não aplicável

O ácido zoledrónico 4 mg também foi estudado num ensaio duplo cego, randomizado e controlado por placebo composto por 228 doentes com metástases ósseas documentadas de cancro da mama, para avaliar os efeitos de ácido zoledrónico 4 mg no rácio da taxa de SRE, calculado como o número total de eventos SRE (excluindo hipercalcemia e ajustado para uma fratura prévia), dividido pelo período de risco total. Os doentes receberam doses de 4 mg, a cada 4 semanas durante um ano, de ácido zoledrónico ou placebo. Estes foram distribuídos equitativamente entre o grupo de tratamento com ácido zoledrónico e o grupo placebo.

A taxa de SRE (eventos/pessoas ano) foi de 0,628 para o ácido zoledrónico e 1,096 para o placebo. A proporção de doentes com pelo menos um SRE (excluindo hipercalcemia) foi 29,8% no grupo de tratamento com ácido zoledrónico *versus* 49,6% no grupo placebo (p=0,003). O tempo mediano de início de ação do primeiro SRE não foi atingido, no grupo de tratamento com ácido zoledrónico, no final do estudo e foi significativamente prolongado quando comparado com placebo (p=0,007). O ácido zoledrónico 4 mg reduziu em 41% o risco de SRE numa análise de múltiplos eventos (rácio de risco=0,59, p=0,019) comparado com placebo.

No grupo de tratamento com ácido zoledrónico foram observadas melhorias estatisticamente significativas às 4 semanas e cada medida de tempo subsequente durante o estudo, resultados estatisticamente significativos de melhoria da dor (utilizando o Inventário Breve de Dor, BPI), quando comparado com o placebo (Figura 1). Os valores de intensidade de dor com ácido zoledrónico foram consistentemente abaixo do valor basal e a redução da dor foi acompanhada por uma tendência de redução dos analgésicos.

**Figura 1. Variações médias do BPI desde o valor basal. As diferenças estatisticamente significativas estão marcadas (\* $p < 0,05$ ) entre as comparações de tratamento (ácido zoledrónico vs. placebo)**



#### Estudo CZOL446EUS122/SWOG

O objetivo primário deste estudo observacional foi estimar a incidência cumulativa de osteonecrose da mandíbula (ONM) aos 3 anos em doentes com metástases ósseas a receber ácido zoledrónico. Foram realizados terapêutica de inibição de osteoclastos, outra terapêutica oncológica, e cuidados dentários, conforme clinicamente indicado, para uma melhor representação dos cuidados médicos de base comunitária e académica. Foi recomendado um exame dentário inicial embora não sendo mandatário.

Dos 3491 doentes avaliáveis, foram confirmados 87 casos de diagnóstico de ONM. A incidência total cumulativa estimada de ONM confirmada aos 3 anos foi de 2,8% (IC 95%: 2,3-3,5%). As taxas foram de 0,8% no ano 1 e 2,0% no ano 2. As taxas aos 3 anos confirmaram que a ONM foi mais frequente em doentes com mieloma (4,3%) e menos frequente em doentes com cancro da mama (2,4%). Os casos confirmados de ONM tiveram maior significância estatística em doentes com mieloma múltiplo ( $p=0,03$ ) do que em outros cancros combinados.

#### Resultados de ensaios clínicos no tratamento da HIT

Estudos clínicos na hipercalcemia induzida por tumores (HIT) demonstraram que o efeito do ácido zoledrónico caracteriza-se pela diminuição do cálcio sérico e da excreção urinária de cálcio. Em estudos de Fase I para determinação da dose, em doentes com hipercalcemia induzida por tumores (HIT) ligeira a moderada, as doses eficazes testadas encontraram-se no intervalo de, aproximadamente, 1,2–2,5 mg.

Para avaliar os efeitos de 4 mg de ácido zoledrónico *versus* pamidronato 90 mg, combinaram-se os resultados de dois estudos piloto multicêntricos em doentes com HIT numa análise pré-planeada. Verificou-se uma normalização mais rápida do cálcio sérico corrigido ao dia 4 para 8 mg de ácido zoledrónico e ao dia 7 para 4 mg e 8 mg de ácido zoledrónico. Foram observadas as seguintes taxas de resposta:

**Tabela 6: Proporção de respostas completas por dia nos estudos HIT combinados**

	Dia 4	Dia 7	Dia 10
Ácido zoledrónico 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Ácido zoledrónico 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%
* valores de p comparados com pamidronato			

O tempo médio para atingir a normocalcemia foi de 4 dias. O tempo médio para recaída (reaumento do cálcio sérico corrigido para a albumina  $\geq 2,9$  mmol/l) foi 30 a 40 dias para doentes tratados com ácido zoledrónico *versus* 17 dias para aqueles tratados com pamidronato 90 mg (valores de p: 0,001 para 4 mg e 0,007 para 8 mg de ácido zoledrónico). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as duas doses de ácido zoledrónico.

Em ensaios clínicos, 69 doentes que sofreram recaída ou que foram refratários ao tratamento inicial (ácido zoledrónico 4 mg, 8 mg ou pamidronato 90 mg), receberam repetição do tratamento com 8 mg de ácido zoledrónico. A taxa de resposta nestes doentes foi cerca de 52%. Uma vez que estes doentes receberam repetição do tratamento apenas com a dose de 8 mg, não existem dados disponíveis que permitam a comparação com a dose de 4 mg de ácido zoledrónico.

Em ensaios clínicos realizados em doentes com hipercalcemia induzida por tumores (TIH), o perfil global de segurança entre os três grupos de tratamento (ácido zoledrónico 4 e 8 mg e pamidronato 90 mg) foi semelhante nos tipos e gravidade.

#### População pediátrica

##### Resultados de ensaios clínicos no tratamento de osteogénese imperfeita grave em doentes pediátricos de 1 a 17 anos de idade

Os efeitos do ácido zoledrónico no tratamento de doentes pediátricos (de 1 a 17 anos) com osteogénese imperfeita grave (tipos I, III and IV) foram comparados com pamidronato por via intravenosa num estudo aberto, internacional, multicêntrico, aleatorizado com 74 e 76 doentes em cada grupo de tratamento, respetivamente. O período de tratamento do estudo foi de 12 meses precedidos por um período de seleção de 4 a 9 semanas, durante o qual foram tomados suplementos de vitamina D e cálcio elemental durante pelo menos 2 semanas. No programa clínico, os doentes de 1 a < 3 anos de idade receberam 0,025 mg/kg de ácido zoledrónico (até uma dose máxima única de 0,35 mg) de 3 em 3 meses, e os doentes de 3 a 17 anos de idade receberam 0,05 mg/kg de ácido zoledrónico (até uma dose máxima única de 0,83 mg) de 3 em 3 meses. Foi realizada uma extensão do estudo para verificar a segurança de longo termo geral e renal de ácido zoledrónico uma ou duas vezes por ano durante os 12 meses do período de extensão do tratamento em crianças que tivessem completado um ano de tratamento com ácido zoledrónico ou pamidronato no estudo principal.

O parâmetro de avaliação primário do estudo foi a alteração percentual na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar após 12 meses de tratamento. Os efeitos na DMO foram semelhantes, mas o desenho do estudo não era suficientemente robusto para estabelecer a não inferioridade da eficácia do ácido zoledrónico. Em particular, não houve evidência clara da eficácia na incidência de fraturas ou na dor. Os acontecimentos adversos de fratura dos ossos longos nas extremidades inferiores foram comunicadas em aproximadamente 24% (fémur) e 14% (tíbia) dos doentes tratados com ácido zoledrónico vs. 12% e 5% dos doentes com osteogénese imperfeita grave tratados com pamidronato, independentemente do tipo de doença e causalidade, no entanto a incidência global de fraturas foi comparável para os doentes tratados com ácido zoledrónico e pamidronato: 43% (32/74) vs. 41% (31/76). A interpretação do risco de fraturas está confundido pelo facto das fraturas serem acontecimentos frequentes em doentes com osteogénese imperfeita grave como parte do processo da doença.

O tipo de reações adversas observadas nesta população foi semelhante ao observado em adultos com doenças malignas com envolvimento ósseo (ver secção 4.8). As reações adversas listadas sob cada frequência são apresentadas na tabela 7. A classificação convencionada utilizada é a seguinte: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 7: Reações adversas observadas em doentes pediátricos com osteogénese imperfeita grave<sup>1</sup>**

<b><i>Doenças do sistema nervoso</i></b>	
Frequentes:	Cefaleias
<b><i>Cardiopatias</i></b>	
Frequentes:	Taquicardia
<b><i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i></b>	
Frequentes:	Nasofaringite
<b><i>Doenças gastrointestinais</i></b>	
Muito frequentes:	Vómitos, náuseas
Frequentes:	Dor abdominal
<b><i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i></b>	
Frequentes:	Dores nas extremidades, artralgia, dor musculoesquelética
<b><i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i></b>	
Muito frequentes:	Pirexia, fadiga
Frequentes:	Reação de fase aguda, dor
<b><i>Exames complementares de diagnóstico</i></b>	
Muito frequentes:	Hipocalcemia
Frequentes:	Hipofosfatemia

<sup>1</sup> Os acontecimentos adversos que ocorreram com frequências  $< 5\%$  foram avaliados medicamente e foi demonstrado que esses casos eram consistentes com o perfil de segurança bem estabelecido de ácido zoledrónico (ver secção 4.8).

Em doentes pediátricos com osteogénese imperfeita grave, o ácido zoledrónico parece estar associado a riscos mais pronunciados de reações de fase aguda, hipocalcemia e taquicardia inexplicada, em comparação com o pamidronato, mas esta diferença diminuiu após as perfusões subsequentes.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo ácido zoledrónico em todos os sub-grupos da população pediátrica no tratamento da hipercalcemia induzida por tumores e na prevenção de complicações ósseas em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Perfusões únicas e múltiplas de 2, 4, 8 e 16 mg de ácido zoledrónico, com a duração de 5 e 15 minutos, em 64 doentes com metástases ósseas originaram os seguintes dados farmacocinéticos, que se verificou serem independentes da dose.

Após início da perfusão com ácido zoledrónico, as concentrações plasmáticas de ácido zoledrónico aumentaram rapidamente, atingindo o máximo no final do período de perfusão, 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 perfusão de ácido zoledrónico no dia 28.

O ácido zoledrónico administrado intravenosamente é eliminado por um processo trifásico: desaparecimento bifásico rápido da circulação sistémica, com semividas de  $t_{1/2\alpha}$  0,24 e  $t_{1/2\beta}$  1,87 horas,

seguido de uma longa fase de eliminação com uma semivida terminal de eliminação de  $t_{1/2\gamma}$  146 h. Não ocorreu acumulação de ácido zoledrónico no plasma após administração de doses múltiplas do fármaco a cada 28 dias. O ácido zoledrónico 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 libertado novamente para a circulação sistémica, muito lentamente, e eliminado por via renal. A depuração corporal total é  $5,04 \pm 2,5$  l/h, independentemente da dose, e não é afetada pelo sexo, idade, raça e peso corporal. O aumento do tempo de perfusão de 5 para 15 minutos causou uma diminuição de 30% da concentração do ácido zoledrónico no final da perfusão, mas não teve efeito na área sob a curva da concentração plasmática *versus* tempo.

A variabilidade entre doentes no que respeita aos parâmetros farmacocinéticos do ácido zoledrónico foi elevada, tal como observado com outros bifosfonatos.

Não estão disponíveis dados de farmacocinética para o ácido zoledrónico em doentes com hipercalcemia ou em doentes com insuficiência hepática. O ácido zoledrónico não inibe os enzimas do P450 humano *in vitro*, não revela biotransformação e, em estudos em animais, menos de 3% da dose administrada foi recuperada nas fezes, sugerindo um papel não relevante da função hepática na farmacocinética do ácido zoledrónico.

A depuração renal do ácido zoledrónico foi correlacionada com a depuração da creatinina, a depuração renal representa  $75 \pm 33\%$  da depuração da creatinina, a qual mostrou valores médios de  $84 \pm 29$  ml/min (média de 22 a 143 ml/min) nos 64 doentes com cancro estudados. A análise populacional mostrou que para um doente com depuração da creatinina de 20 ml/min (disfunção renal grave), ou 50 ml/min (disfunção moderada), estima-se uma depuração correspondente para o ácido zoledrónico de 37% ou 72%, respetivamente, daquela de um doente com depuração da creatinina de 84 ml/min. Os dados disponíveis em doentes com insuficiência renal grave são limitados (depuração da creatinina < 30 ml/min).

Num estudo *in vitro*, o ácido zoledrónico demonstrou uma baixa afinidade para os componentes celulares do sangue humano, com um rácio de concentração média de sangue para plasma de 0,59 num intervalo de concentrações de 30 ng/ml a 5000 ng/ml. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa com a fração ligada variando de 60% com 2 ng/ml a 77% com 2000 ng/ml de ácido zoledrónico.

### Populações especiais

#### Doentes pediátricos

Os dados limitados de farmacocinética em crianças com osteogénese imperfeita grave sugerem que a farmacocinética do ácido zoledrónico em crianças de 3 a 17 anos de idade é semelhante à dos adultos, nos mesmos níveis de dose de mg/kg. A idade, o peso corporal, o género e a depuração da creatinina parecem não ter efeito na exposição sistémica do ácido zoledrónico.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

### Toxicidade aguda

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

### Toxicidade subcrónica e crónica

O ácido zoledrónico foi bem tolerado quando administrado por via subcutânea a ratos e por via intravenosa a cães em doses diárias até 0,02 mg/kg, durante 4 semanas. A administração, até 52 semanas, de 0,001 mg/kg/dia por via subcutânea a ratos e 0,005 mg/kg uma vez a cada 2-3 dias por via intravenosa a cães foi igualmente bem tolerada.

Os achados mais frequentes em estudos de administração repetida consistiram no aumento da esponjosa primária nas metáfises dos ossos longos em animais em crescimento com praticamente todas as doses. Este achado refletiu a atividade farmacológica antirreabsorção do composto.

As margens de segurança relativas para efeitos renais foram estreitas nos estudos de longa duração com doses repetidas por via parentérica, realizados em animais. No entanto, os níveis cumulativos sem eventos adversos (NOAELs) em estudos de dose única (1,6 mg/kg) e de dose múltiplas (0,06-0,6 mg/kg/dia) com duração até um mês não indicaram efeitos renais em doses equivalentes ou excedendo a dose terapêutica humana mais elevada pretendida. A administração repetida de longa duração de doses de ácido zoledrónico superiores às doses terapêuticas mais elevadas pretendidas para humanos produziu efeitos toxicológicos noutros órgãos, incluindo o trato gastrointestinal, fígado, baço e pulmões, e nos locais das injeções intravenosas.

#### Toxicidade reprodutiva

O ácido zoledrónico foi teratogénico no rato em doses subcutâneas  $\geq 0,2$  mg/kg. Apesar de não se ter observado teratogenicidade ou fetotoxicidade no coelho, verificou-se toxicidade materna. Foi observada distocia na dose mais baixa (0,01 mg/kg peso corporal) testada em ratos.

#### Potencial mutagénico e carcinogénico

O ácido zoledrónico não foi mutagénico nos testes de mutagenicidade realizados e os testes de carcinogenicidade não forneceram quaisquer evidências de potencial carcinogénico.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol  
Citrato de sódio  
Cloreto de sódio  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com soluções contendo cálcio, e deve ser administrado como uma solução intravenosa única, numa linha de perfusão independente.

### **6.3 Prazo de validade**

Saco fechado: 2 anos.

Após a primeira abertura: Sob o ponto de vista microbiológico, a solução deve ser utilizada de imediato. Se não for utilizada de imediato, a duração e condições de armazenagem anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não deve exceder as 24 horas a 2°C - 8°C. A solução refrigerada deve ser colocada à temperatura ambiente antes da administração.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Para condições de conservação de Ácido Zoledrónico Hospira após a primeira abertura, ver secção 6.3.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Sacos de 100 ml de polipropileno com fecho de rosca com tampa, com uma capa de poliéster/polipropileno.

### Tamanho de embalagem

Ácido Zoledrónico Hospira é fornecido em embalagens contendo 1 saco.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Devem ser seguidas as técnicas de assepsia durante a preparação da perfusão. Para uma única utilização.

Só a solução límpida sem partículas e incolor deve ser utilizada.

Os profissionais de saúde são aconselhados a não eliminar a solução de Ácido Zoledrónico Hospira não utilizada, no sistema de esgoto doméstico.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/800/003

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 19 de novembro de 2012

Data da última renovação: 24 de agosto de 2017

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido Zoledrónico Hospira 5 mg/100 ml solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um saco de 100 ml de solução contém 5 mg de ácido zoledrónico (sob a forma mono-hidratada)

Um ml de solução contém 0,05 mg de ácido zoledrónico anidro (sob a forma mono-hidratada)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão

Solução límpida e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da doença óssea de Paget em adultos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

O doente deverá ser adequadamente hidratado previamente à administração de Ácido Zoledrónico Hospira. Este procedimento é particularmente importante em idosos ( $\geq 65$  anos) e em doentes medicados com diuréticos.

Recomenda-se a toma de quantidades adequadas de cálcio e vitamina D em associação com o tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira.

Para o tratamento da doença de Paget, o ácido zoledrónico deve ser prescrito apenas por médicos com experiência no tratamento da doença óssea de Paget. A dose recomendada é de uma perfusão intravenosa única de 5 mg de ácido zoledrónico. Em doentes com doença de Paget, recomenda-se veementemente a administração de suplementos de cálcio correspondentes a, pelo menos, 500 mg de cálcio elementar duas vezes por dia, durante, pelo menos, os 10 dias subsequentes à administração de Ácido Zoledrónico Hospira (ver secção 4.4).

Repetição do tratamento na doença de Paget: Após tratamento inicial com ácido zoledrónico em doentes com doença de Paget, foi observado um extenso período de remissão da doença nos doentes que responderam ao tratamento. A repetição do tratamento em doentes que recidivaram consiste numa perfusão intravenosa adicional de ácido zoledrónico 5 mg após um intervalo de um ano ou mais desde o tratamento inicial. A informação disponível sobre a repetição do tratamento na doença óssea de Paget é limitada (ver secção 5.1).

#### Populações Especiais

*Doentes com compromisso renal*



O ácido zoledrónico está contraindicado em doentes com depuração da creatinina < 35 ml/min (ver secção 4.3 e 4.4).

Não é necessário ajuste de dose em doentes com depuração da creatinina  $\geq$  35 ml/min.

#### *Doentes com compromisso hepático*

Não é necessário ajuste de dose (ver secção 5.2).

#### *Idosos ( $\geq$ 65 anos)*

Não é necessário ajuste de dose pois a biodisponibilidade, distribuição e eliminação foram similares em doentes idosos e em doentes jovens.

#### *População pediátrica*

Ácido Zoledrónico Hospira não deve ser em crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Não existem dados disponíveis para crianças menores de 5 anos de idade. Os dados atualmente disponíveis para crianças de 5 a 17 anos encontram-se descritos na secção 5.1.

#### Modo de administração

Uso intravenoso.

Ácido Zoledrónico Hospira (5 mg em 100 ml de solução preparada para perfusão) é administrado através de uma via de perfusão independente ventilada (com reservatório conta-gotas), a uma velocidade de perfusão constante. O tempo de perfusão não deve ser inferior a 15 minutos. Para informação sobre a perfusão de Ácido Zoledrónico Hospira, ver secção 6.6.

O folheto informativo e o cartão de alerta para o doente devem ser entregues aos doentes tratados com Ácido Zoledrónico Hospira.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer bifosfonato, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com hipocaliémia (ver secção 4.4).
- Compromisso renal grave com depuração de creatinina < 35 ml/min (ver secção 4.4).
- Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Função renal

O uso de Ácido Zoledrónico Hospira está contraindicado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 35 ml/min) devido a um risco aumentado de insuficiência renal nesta população.

Foi observado compromisso renal após a administração de ácido zoledrónico (ver secção 4.8), especialmente em doentes com insuficiência renal pré-existente ou com outros riscos incluindo idade avançada, o uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, terapêutica diurética concomitante (ver secção 4.5), ou desidratação após a administração de ácido zoledrónico. Foi observado compromisso renal em doentes, após uma administração única. A insuficiência renal que requer diálise ou com um

desfecho fatal, ocorreu raramente em doentes com compromisso renal subjacente ou com qualquer um dos fatores de risco descritos anteriormente.

Devem-se ter em consideração as seguintes precauções para minimizar o risco de reações adversas renais:

- A depuração da creatinina deve ser calculada com base no peso corporal atual, utilizando a fórmula de *Cockcroft-Gault*, antes da administração de cada dose de Ácido Zoledrónico Hospira.
- Um aumento transitório da creatinina sérica pode ser mais elevado em doentes com compromisso da função renal subjacente.
- Deve-se considerar a monitorização da creatinina sérica em doentes considerados em risco.
- O ácido zoledrónico deve ser utilizado com precaução quando administrado concomitantemente com outros medicamentos que possam comprometer a função renal (ver secção 4.5).
- Os doentes, especialmente, os doentes idosos e aqueles que recebem terapêuticas diuréticas, devem ser devidamente hidratados antes da administração de ácido zoledrónico.
- Uma dose única de ácido zoledrónico não deve exceder 5 mg e a duração da perfusão deve ser de pelo menos 15 minutos (ver secção 4.2).

### Hipocalcemia

As situações de hipocalcemia prévias deverão ser tratadas através da ingestão adequada de cálcio e de vitamina D, antes de se iniciar o tratamento com ácido zoledrónico (ver secção 4.3). Outras perturbações do metabolismo mineral também deverão estar resolvidas (por ex., diminuição da reserva de paratiroide, malabsorção intestinal de cálcio). O médico deve considerar a monitorização clínica destes doentes.

A aceleração do ciclo de remodelação óssea é uma característica da doença óssea de Paget. Devido ao rápido início de ação do ácido zoledrónico sobre o ciclo de remodelação óssea, poderá desenvolver-se hipocalcemia transitória, por vezes sintomática, tendo expressão máxima nos primeiros 10 dias após a perfusão de Ácido zoledrónico (ver secção 4.8).

Recomenda-se a ingestão de quantidades adequadas de cálcio e vitamina D em associação com o tratamento com o ácido zoledrónico. Além disso, em doentes com doença de Paget, recomenda-se veementemente a administração de suplementos de cálcio correspondentes a, pelo menos, 500 mg de cálcio elementar duas vezes por dia, durante, pelo menos, os 10 dias subsequentes à administração de ácido zoledrónico (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser informados sobre os sintomas de hipocalcemia e devem ser sujeitos a monitorização clínica adequada durante o período de risco. Recomenda-se a determinação dos níveis séricos de cálcio antes da administração de ácido zoledrónico em doentes com doença de Paget.

Foram notificados não frequentemente dor óssea incapacitante grave e ocasional, dor articular e/ou muscular em doentes a tomar bifosfonatos, incluindo ácido zoledrónico (ver secção 4.8).

### Osteonecrose da mandíbula (ONM)

Têm sido notificados casos de ONM, após comercialização, em doentes tratados com ácido zoledrónico para osteoporose (ver secção 4.8).

O início do tratamento ou de um novo ciclo de tratamento deve ser adiado nos doentes com lesões dos tecidos moles na boca não cicatrizadas. É recomendado um exame dentário com odontologia preventiva e uma avaliação individual do risco-benefício antes do tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira em doentes com fatores de risco concomitantes.

Quando se avalia o risco de um doente desenvolver ONM deve ter-se em consideração o seguinte:

- Potência do medicamento que inibe a reabsorção óssea (maior risco para os compostos muito potentes), via de administração (maior risco para administração parentérica) e dose cumulativa

- de terapêutica de reabsorção óssea.
- Cancro, comorbilidades (p. ex., anemia, coagulopatias, infeção), tabagismo.
- Terapêuticas concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, medicamentos anti-angiogénicos, radioterapia de cabeça e do pescoço.
- Má higiene oral, doença periodontal, próteses dentárias mal ajustadas, antecedentes de doença dentária, procedimentos dentários invasivos, por exemplo, extrações dentárias.

Todos os doentes devem ser encorajados a manter uma boa higiene oral, submeter-se a exames dentários de rotina, e a comunicar imediatamente quaisquer sintomas orais, tais como a mobilidade dentária, dor ou inchaço, não-cicatrização de feridas ou supuração durante o tratamento com o ácido zoledrónico. Durante o tratamento, os procedimentos dentários invasivos devem ser realizados com precaução e evitados na proximidade do tratamento com ácido zoledrónico.

O plano de monitorização para doentes que desenvolvem ONM deve ser elaborado em estreita colaboração entre o médico prescriptor e um dentista ou um cirurgião oral, com experiência em ONM. Deve ser considerada a interrupção temporária do tratamento com ácido zoledrónico até à resolução da situação e os fatores de risco reduzidos quando possível.

#### Osteonecrose do canal auditivo externo

Têm sido notificados casos de osteonecrose do canal auditivo externo com bifosfonatos, principalmente em associação com terapêutica a longo prazo. Os possíveis fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infeção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em doentes em tratamento com bifosfonatos e que apresentem sintomas do ouvido, incluindo infeções crónicas do ouvido.

#### Fraturas atípicas do fémur

Foram notificadas fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas com o tratamento com bifosfonatos, principalmente em doentes a receber tratamento prolongado para a osteoporose. Estas fraturas transversas ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer local ao longo do fémur, desde imediatamente abaixo do pequeno trocanter até imediatamente acima da zona supracondiliana. Essas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na coxa ou virilha, muitas vezes associadas às características imagiológicas de fraturas de esforço, semanas ou meses antes de apresentarem uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais; portanto o fémur contralateral deve ser observado em doentes tratados com bifosfonatos que tenham sofrido uma fratura do eixo femoral. Também foi notificada cicatrização deficiente destas fraturas. Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com bifosfonatos em doentes com suspeita de uma fratura atípica do fémur na sequência da avaliação do doente, com base numa avaliação risco/benefício individual.

Durante o tratamento com bifosfonatos os doentes devem ser aconselhados a notificar qualquer dor na coxa, anca ou virilha e qualquer doente que apresente estes sintomas deve ser avaliado relativamente a uma fratura de fémur incompleta.

#### Reações de fase aguda

Foram observadas reações de fase aguda (APRs) ou sintomas pós-dose como febre, mialgia, sintomas de gripe, artralgia e dor de cabeça, a maioria dos quais ocorreu dentro de três dias após a administração de Ácido Zoledrónico Hospira.

Às vezes as APRs podem ser graves ou de duração prolongada. A incidência dos sintomas pós-dose pode ser reduzida com a administração de paracetamol ou ibuprofeno logo após a administração de Ácido Zoledrónico Hospira. Também é aconselhável adiar o tratamento se o doente estiver clinicamente instável devido a uma condição médica aguda e uma APR pode ser problemática (ver secção 4.8).

## Geral

Estão disponíveis, para indicações oncológicas, outros medicamentos que contêm ácido zoledrónico como substância ativa. Os doentes que são tratados com Ácido Zoledrónico Hospira não devem ser tratados concomitantemente com os medicamentos referidos ou com qualquer outro bifosfonato, uma vez que se desconhecem os efeitos associados a estes medicamentos.

## Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose. Os doentes com dietas com baixo teor em sódio podem ser informados de que este medicamento é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação com outros medicamentos. O ácido zoledrónico não é metabolizado a nível sistémico e não tem efeito sobre as enzimas do citocromo P450 humano *in vitro* (ver secção 5.2). O ácido zoledrónico não se liga extensivamente às proteínas plasmáticas (ligação de aproximadamente 43-55%), portanto, não é provável a ocorrência de interações resultantes da deslocação de medicamentos com extensa ligação às proteínas.

O ácido zoledrónico é eliminado por excreção renal. Recomenda-se precaução na utilização de ácido zoledrónico em associação com fármacos que possam alterar significativamente a função renal (por ex., aminoglicósidos ou diuréticos que possam provocar desidratação) (ver secção 4.4).

Em doentes com compromisso renal, a exposição sistémica a medicamentos usados concomitantemente e que são excretados primariamente através dos rins pode aumentar.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar

O ácido zoledrónico não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar.

#### Gravidez

Ácido Zoledrónico Hospira está contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). Não existem dados suficientes sobre a utilização do ácido zoledrónico em mulheres grávidas. Os estudos de reprodução animal com ácido zoledrónico revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

#### Amamentação

Ácido Zoledrónico Hospira está contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3). Desconhece-se se o ácido zoledrónico é excretado no leite humano.

#### Fertilidade

O ácido zoledrónico foi estudado em ratos relativamente a potenciais efeitos adversos na fertilidade dos pais e na geração F1. Foram observados efeitos farmacológicos exagerados que foram considerados estar relacionados com a inibição do composto na mobilização do cálcio do esqueleto, resultando em hipocalcemia periparturiente, um efeito de classe dos bifosfonatos, distocia e finalização precoce do estudo. Consequentemente estes resultados impediram a determinação de um efeito definitivo de ácido zoledrónico na fertilidade nos humanos.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Reações adversas, como tonturas, podem afetar a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

A percentagem total de doentes que apresentaram reações adversas foi de 44,7%, 16,7% e 10,2% após a primeira, segunda e terceira perfusões, respetivamente. A incidência das reações adversas após a administração da primeira perfusão foram: pirexia (17,1%), mialgias (7,8%), sintomas semelhantes aos da gripe (6,7%), artralgias (4,8%) e cefaleias (5,1%), ver abaixo “reações de fase aguda”.

##### Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas na tabela 1 estão listadas de acordo com o sistema MedDRA de classes de órgãos e categorias de frequência. As categorias de frequência são definidas usando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1**

<b><i>Infeções e infestações</i></b>	<i>Pouco frequentes</i>	Gripe, nasofaringite
<b><i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i></b>	<i>Pouco frequentes</i>	Anemia
<b><i>Doenças do sistema imunitário</i></b>	<i>Desconhecido**</i>	Reações de hipersensibilidade, incluindo casos raros de broncospasmo, urticária e angioedema, e casos muito raros de reação/choque anafilático
<b><i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i></b>	<i>Frequentes</i>	Hipocalcemia*
	<i>Pouco frequentes</i>	Diminuição do apetite
	<i>Raros</i>	Hipofosfatemia
<b><i>Perturbações do foro psiquiátrico</i></b>	<i>Pouco frequentes</i>	Insónia
<b><i>Doenças do sistema nervoso</i></b>	<i>Frequentes</i>	Cefaleias, tonturas
	<i>Pouco frequentes</i>	Letargia, parestesias, sonolência, tremor, síncope, disgeusia
<b><i>Afeções oculares</i></b>	<i>Frequentes</i>	Hiperemia ocular
	<i>Pouco frequentes</i>	Conjuntivite, dor ocular
	<i>Raros</i>	Uveíte, episclerite, irite
	<i>Desconhecido**</i>	Esclerite e paroftalmia
<b><i>Afeções do ouvido e do labirinto</i></b>	<i>Pouco frequentes</i>	Vertigens
<b><i>Cardiopatias</i></b>	<i>Frequentes</i>	Fibrilhação auricular
	<i>Pouco frequentes</i>	Palpitações
<b><i>Vasculopatias</i></b>	<i>Pouco frequentes</i>	Hipertensão, rubor
	<i>Desconhecido**</i>	Hipotensão (alguns doentes tinham fatores de risco subjacentes)
<b><i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i></b>	<i>Pouco frequentes</i>	Tosse, dispneia
<b><i>Doenças gastrointestinais</i></b>	<i>Frequentes</i>	Náuseas, vômitos, diarreia
	<i>Pouco frequentes</i>	Dispepsia, dor abdominal superior, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, obstipação, xerostomia, esofagite,

		dor de dentes, gastrite#
<b><i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i></b>	<i>Pouco frequentes</i>	Erupção cutânea, hiperidrose, prurido, eritema
<b><i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i></b>	<i>Frequentes</i>	Mialgia, artralgia, dor óssea, raquialgia, dor nas extremidades
	<i>Pouco frequentes</i>	Dor de pescoço, rigidez muscular, edema articular, espasmos musculares, dor no peito musculoesquelética, dor muscular, rigidez articular, artrite, fraqueza muscular
	<i>Raros</i>	Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas† (reação adversa da classe dos bifosfonatos)
	<i>Muito raros</i>	Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos)
	<i>Desconhecido**</i>	Osteonecrose da mandíbula (ver secções 4.4 e 4.8 Efeitos de classe)
<b><i>Doenças renais e urinárias</i></b>	<i>Pouco frequentes</i>	Aumento da creatinina sérica, polaquiúria, proteinúria
	<i>Desconhecido**</i>	Compromisso renal. Foram notificados casos raros de insuficiência renal que requer diálise e casos raros com um desfecho fatal em doentes com disfunção renal pré-existente ou outros fatores de risco tais como idade avançada, o uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, terapêutica com diuréticos ou desidratação no período após a perfusão (ver secções 4.4 e 4.8 Efeitos de classe)
<b><i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i></b>	<i>Muito frequentes</i>	Pirexia
	<i>Frequentes</i>	Sintomas semelhantes aos da gripe, arrepios, fadiga, astenia, dor, mal estar, reação no local de perfusão
	<i>Pouco frequentes</i>	Edema periférico, sede, reação de fase aguda, dor no peito não cardíaca
	<i>Desconhecido**</i>	Desidratação secundária a reações de fase aguda (sintomas que ocorrem após a toma da dose tais como pirexia, vômitos e diarreia)
<b><i>Exames complementares de diagnóstico</i></b>	<i>Frequentes</i>	Aumento nos níveis da proteína C-reativa
	<i>Pouco frequentes</i>	Diminuição dos níveis sanguíneos de cálcio
# Observado em doentes a tomar concomitantemente glucocorticosteróides.		
* Comum apenas na doença de Paget.		

\*\* Baseado em notificações após comercialização. A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

† Identificados durante a experiência pós-comercialização.

## Descrição das reações adversas selecionadas

### *Fibrilhação auricular*

No ensaio HORIZON - Pivotal Fracture Trial [PFT] (ver secção 5.1), a incidência total de fibrilhação auricular foi de 2,5% (96 em 3.862) e 1,9% (75 em 3.852) nos doentes medicados com ácido zoledrónico e placebo, respetivamente. A taxa de acontecimentos adversos graves de fibrilhação auricular foi superior no grupo de doentes a receber ácido zoledrónico (1,3%) (51 em 3.862) comparativamente ao grupo de doentes a receber placebo (0,6%) (22 em 3.852). O mecanismo subjacente ao aumento da incidência da fibrilhação auricular não é conhecido. Nos ensaios na osteoporose (PFT, HORIZON - Recurrent Fracture Trial [RFT]), as incidências combinadas de fibrilhação auricular foram comparáveis entre ácido zoledrónico (2,6%) e placebo (2,1%). Para acontecimentos adversos graves de fibrilhação auricular, a incidência combinada foi de 1,3% para ácido zoledrónico e 0,8% para placebo.

### *Efeitos de classe*

#### *Compromisso renal*

O ácido zoledrónico foi associado ao compromisso renal manifestado como deterioração da função renal (isto é, aumento da creatinina sérica) e em casos raros de insuficiência renal aguda. Foi observado compromisso renal após administração do ácido zoledrónico, especialmente em doentes com disfunção prévia da função renal ou com fatores de risco adicionais (por ex., idade avançada, doentes oncológicos sujeitos a quimioterapia, tratamento concomitante com medicamentos nefrotóxicos, tratamento concomitante com diuréticos, desidratação grave), a maioria dos quais recebeu uma dose de 4 mg a cada 3-4 semanas, tendo sido também observada em doentes após uma dose única.

Em ensaios clínicos na osteoporose, a alteração da depuração da creatinina (determinada anualmente antes da toma) e a incidência da falência e compromisso renal foi comparável em ambos os grupos de tratamento com ácido zoledrónico e placebo durante os três anos. Verificou-se um aumento transitório da creatinina sérica, observado durante 10 dias em 1,8% dos doentes tratados com ácido zoledrónico *versus* 0,8% dos doentes tratados com placebo.

#### *Hipocalcemia*

Em ensaios clínicos na osteoporose, observou-se uma diminuição significativa dos níveis séricos de cálcio (menos de 1,87 mmol/l) em cerca de 0,2% dos doentes tratados com ácido zoledrónico. Não foram observados casos de hipocalcemia sintomática.

Nos estudos na doença de Paget, foi observada hipocalcemia sintomática em aproximadamente 1% dos doentes, tendo sido resolvida em todos.

Com base em análises laboratoriais, verificou-se uma diminuição transitória e assintomática dos níveis de cálcio abaixo do intervalo de referência considerado normal (menos de 2,10 mmol/l) em 2,3% dos doentes tratados com ácido zoledrónico num ensaio clínico de grande dimensão comparativamente a 21% dos doentes tratados com ácido zoledrónico nos estudos na doença óssea de Paget. A frequência da hipocalcemia foi muito inferior após as perfusões subsequentes.

No ensaio clínico na osteoporose pós-menopáusia, no ensaio na prevenção de fraturas clínicas após fratura da anca, e nos ensaios na doença de Paget, todos os doentes receberam suplementos adequados de vitamina D e cálcio (ver também secção 4.2). No ensaio para a prevenção de fraturas clínicas após uma fratura recente da anca, os níveis de vitamina D não foram determinados por rotina, mas a maioria

dos doentes tomaram uma dose de carga de vitamina D antes da administração de ácido zoledrónico (ver secção 4.2).

#### *Reações locais*

Num ensaio clínico de grande dimensão, após a administração do ácido zoledrónico foram notificadas reações locais no local da perfusão, tais como rubor, edema e/ou dor (0,7%).

#### *Osteonecrose da mandíbula*

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula, predominantemente em doentes oncológicos tratados com medicamentos inibidores da reabsorção óssea, incluindo o ácido zoledrónico (ver secção 4.4). Num ensaio clínico de grande dimensão, em 7.736 doentes, foi notificada osteonecrose da mandíbula num doente tratado com ácido zoledrónico e num doente tratado com placebo. Têm sido notificados casos de ONM após comercialização de ácido zoledrónico.

#### *Reações de fase aguda*

A percentagem geral de doentes que notificaram reações de fase aguda ou sintomas pós-dose (incluindo casos graves) após a administração de ácido zoledrónico é a seguinte (frequências provenientes do estudo no tratamento da osteoporose pós-menopausa): febre (18,1%), mialgia (9,4%), sintomas de gripe (7,8%), artralgia (6,8%) e cefaleias (6,5%), a maioria dos quais ocorreu nos primeiros 3 dias após a administração de ácido zoledrónico. A maioria desses sintomas era de natureza ligeira a moderada e ficou resolvida até 3 dias após o início do evento. A incidência destes sintomas diminuiu com doses anuais subsequentes de ácido zoledrónico. A percentagem de doentes que sofreram reações adversas foi mais baixa num estudo de menor dimensão (19,5%, 10,4%, 10,7% após a primeira, segunda e terceira perfusão, respetivamente), onde foi utilizada profilaxia contra reações adversas (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### **4.9 Sobredosagem**

A experiência clínica acerca da sobredosagem aguda é limitada. Os doentes tratados com doses superiores às recomendadas deverão ser cuidadosamente monitorizados. Caso ocorra sobredosagem com hipocalcemia clinicamente significativa, poderá conseguir-se reversão da situação através da administração oral de suplementos de cálcio e/ou com uma perfusão intravenosa de gluconato de cálcio.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos usados no tratamento de doenças ósseas, bifosfonatos, código ATC: M05BA08

#### Mecanismo de ação

O ácido zoledrónico pertence à classe dos bifosfonatos que contêm nitrogénio e atua principalmente sobre o osso. É um inibidor da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos.



## Efeitos farmacodinâmicos

A ação seletiva dos bifosfonatos no osso é baseada na sua afinidade elevada para o osso mineralizado.

O alvo molecular principal do ácido zoledrónico no osteoclasto é a enzima farnesil pirofosfato sintase. A ação de duração prolongada do ácido zoledrónico é atribuída à sua elevada afinidade para o local ativo da enzima farnesil pirofosfato sintase (FPF) e à sua forte afinidade de ligação ao mineral ósseo.

O tratamento com ácido zoledrónico diminuiu rapidamente a elevada taxa de *turnover* ósseo pós-menopáusica, tendo o nível mais baixo dos marcadores de reabsorção óssea sido observado aos 7 dias, e dos marcadores de formação óssea às 12 semanas. Atingindo o nível mais baixo, os marcadores estabilizaram no intervalo pré-menopáusico. Não ocorreu redução progressiva dos marcadores de *turnover* ósseo com a toma anual repetida.

## Eficácia clínica no tratamento da doença óssea de Paget

O ácido zoledrónico foi estudado em doentes de ambos os sexos e de idade superior a 30 anos, com doença óssea de Paget principalmente ligeira a moderada (mediana dos níveis séricos de fosfatase alcalina 2,6–3,0 vezes superior aos valores máximos do intervalo de referência para a idade dos doentes, à data de inclusão no ensaio), conforme confirmado por evidência radiográfica.

A eficácia de uma perfusão de 5 mg de ácido zoledrónico *versus* doses diárias de 30 mg de risedronato, administrado durante 2 meses, foi demonstrada em dois ensaios comparativos de 6 meses. Após 6 meses, o ácido zoledrónico mostrou taxas de resposta e de normalização da fosfatase alcalina sérica (FAS) de 96% (169/176) e 89% (156/176) comparativamente a 74% (127/171) e 58% (99/171) para o risedronato (todos os  $p < 0,001$ ).

Numa análise interina aos 6 meses, observou-se diminuição similar nos índices de gravidade da dor e de alteração das atividades diárias devida à dor, relativamente aos valores basais, tanto para ácido zoledrónico como para risedronato.

Os doentes que apresentaram resposta terapêutica no final do estudo de 6 meses foram selecionados para um estudo observacional alargado. Após observação por um período médio de 3,8 anos desde a primeira administração, dos 153 doentes tratados com ácido zoledrónico e 115 doentes tratados com risedronato que foram incluídos no estudo observacional alargado, a proporção de doentes que terminou o período de observação prolongado devido à necessidade de repetição do tratamento (avaliação clínica) foi mais elevada para o risedronato (48 doentes, ou 41,7%) em comparação com o ácido zoledrónico (11 doentes ou 7,2%). O tempo médio de finalização do período de observação prolongado devido à necessidade de repetição do tratamento para a doença óssea de Paget, desde a administração inicial foi mais longo para o ácido zoledrónico (7,7 anos) do que para o risedronato (5,1 anos).

Seis doentes que atingiram resposta terapêutica 6 meses após o tratamento com ácido zoledrónico e que, mais tarde, tiveram uma recaída da doença durante o período de observação prolongado, repetiram o tratamento com ácido zoledrónico após um tempo médio de 6,5 anos desde o tratamento inicial até à repetição do tratamento. Cinco dos 6 doentes tiveram valores de FAS normais ao mês 6 (última observação realizada, *Last Observation Carried Forward* - LOCF).

Procedeu-se à avaliação histológica do osso em 7 doentes com doença de Paget, 6 meses após tratamento com 5 mg de ácido zoledrónico. Os resultados da biópsia óssea mostraram qualidade óssea normal sem evidência de diminuição da remodelação óssea e sem evidência de deficiências ao nível da mineralização. Estes resultados foram consistentes com evidência de normalização do ciclo de remodelação óssea obtida através de marcadores bioquímicos.

## População pediátrica

Um estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo foi efetuado em doentes pediátricos

com idade entre 5 e 17 anos tratados com glucocorticoides que apresentavam diminuição da densidade mineral óssea (*score-Z* da DMO da coluna lombar de 0,5 ou menos) e fratura de baixo impacto/fragilidade. A população de doentes aleatorizada neste estudo (população ITT) incluiu doentes com vários subtipos de condições reumáticas, doença inflamatória intestinal ou distrofia muscular de Duchenne. O estudo foi planeado para incluir 92 doentes; no entanto, apenas 34 doentes foram incluídos e aleatorizados para receber uma perfusão intravenosa de ácido zoledrónico por via intravenosa de 0,05 mg/kg (max. 5 mg) ou placebo por um ano. Todos os doentes receberam vitamina D e cálcio como terapêutica de base.

A perfusão de ácido zoledrónico resultou num aumento na diferença média do *score-Z* da DMO da coluna lombar pelo método dos mínimos quadrados (*least square - LS*) de 0,41 no mês 12 em relação ao valor basal e comparado com o placebo (IC 95%: 0,02, 0,81; 18 e 16 doentes, respetivamente). Nenhum efeito no *score-Z* da DMO da coluna lombar foi evidente após 6 meses de tratamento. Ao mês 12, foi observada uma redução estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) em três marcadores de *turnover* ósseo (P1NP, BSAP, NTX) no grupo do ácido zoledrónico, em comparação com o grupo placebo. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no conteúdo mineral ósseo total entre os doentes tratados com ácido zoledrónico *versus* placebo aos 6 ou 12 meses. Não há evidências claras que estabeleça uma ligação entre mudanças na DMO e prevenção de fraturas em crianças com estrutura óssea em crescimento.

Não foram observadas novas fraturas vertebrais no grupo do ácido zoledrónico em comparação com duas novas fraturas observadas no grupo placebo.

As reações adversas notificadas com maior frequência após a perfusão do ácido zoledrónico foram artralguas (28%), pirexia (22,2%), vômitos (22%), cefaleias (22%), náuseas (17%), mialgias (17%), dor (17%), diarreia (11%) e hipocalcemia (11%).

Mais doentes reportaram efeitos adversos graves no grupo do ácido zoledrónico do que no grupo placebo (5 [27,8%] doentes *versus* 1 [6,3%] doente).

Na extensão aberta de 12 meses do estudo principal mencionado acima, nenhuma nova fratura clínica foi observada. No entanto, 2 doentes, um em cada um dos grupos principais de tratamento do estudo (grupo ácido zoledrónico: 1/9, 11,1% e grupo placebo: 1/14, 7,1%), apresentaram novas fraturas morfométricas vertebrais. Não houve novas descobertas de segurança.

Não podem ser estabelecidos dados de segurança a longo prazo nesta população a partir destes estudos.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo ácido zoledrónico em todos os sub-grupos da população pediátrica na doença óssea de Paget (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Os seguintes dados farmacocinéticos, independentes da dose, foram obtidos em 64 doentes após perfusões únicas e múltiplas durante 5 e 15 minutos de doses de 2, 4, 8 e 16 mg de ácido zoledrónico.

### Distribuição

Após o início da perfusão de ácido zoledrónico, as concentrações plasmáticas da substância ativa aumentaram rapidamente, atingindo um valor máximo no final do período de perfusão, seguido de uma rápida diminuição para < 10% do valor máximo 4 horas depois, e para < 1% do valor máximo 24 horas depois, e com um período subsequente prolongado de concentrações muito baixas, não superiores a 0,1% dos níveis máximos.

### Eliminação

O ácido zoledrónico administrado por via intravenosa é eliminado por um processo trifásico: rápido desaparecimento bifásico da circulação sistémica, com tempos de semivida  $t_{1/2\alpha}$  de 0,24 horas e  $t_{1/2\beta}$  1,87 horas, seguido de uma longa fase de eliminação com um tempo de semivida de eliminação terminal  $t_{1/2\gamma}$  de 146 horas. Não ocorreu acumulação da substância ativa no plasma após administração de doses múltiplas, a cada 28 dias. As fases iniciais de eliminação ( $\alpha$  e  $\beta$ , com os valores de  $t_{1/2}$  acima mencionados) representam possivelmente a fixação rápida no osso e a excreção renal.

O ácido zoledrónico não é metabolizado e é excretado por via renal na forma inalterada. Durante as primeiras 24 horas,  $39 \pm 16\%$  da dose administrada é eliminada na urina, enquanto que o restante liga-se principalmente ao tecido ósseo. Esta fixação ao osso é comum para todos os bifosfonatos e é presumivelmente uma consequência da analogia estrutural com o pirofosfato. Tal como com outros bifosfonatos, o tempo de retenção do ácido zoledrónico nos ossos é muito longo. É libertado do tecido ósseo, muito lentamente, de novo para a circulação sistémica e eliminado por via renal. A depuração total é de  $5,04 \pm 2,5$  l/h, independentemente da dose, sexo, idade, raça ou peso corporal. A variação intra- e interindividual relativamente à depuração plasmática de ácido zoledrónico foi de 36% e 34%, respetivamente. O aumento do tempo de perfusão de 5 para 15 minutos, provocou uma diminuição de 30% na concentração de ácido zoledrónico no final da perfusão, no entanto, não teve efeito sobre a área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo.

#### Relações farmacocinética/farmacodinâmica

Não foram realizados estudos de interação com o ácido zoledrónico e outros medicamentos. Visto o ácido zoledrónico não ser metabolizado no ser humano e ter demonstrado pouca ou nenhuma capacidade de ação direta e/ou de inibição irreversível das enzimas do citocromo P450 de forma dependente do metabolismo, é pouco provável que o ácido zoledrónico reduza a depuração metabólica de substâncias que sejam metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450. O ácido zoledrónico não se liga extensivamente às proteínas plasmáticas (ligação de aproximadamente 43-55%) e a ligação é independente da concentração. Portanto, não é provável que ocorram interações resultantes da deslocação de fármacos com extensa ligação às proteínas.

#### Populações especiais (ver secção 4.2)

##### *Compromisso renal*

A depuração renal do ácido zoledrónico correlacionou-se com a depuração da creatinina, sendo que a depuração renal representou  $75 \pm 33\%$  da depuração da creatinina, a qual teve um valor médio de  $84 \pm 29$  ml/min (variação de 22 a 143 ml/min) nos 64 doentes estudados. A ocorrência de ligeiros aumentos na  $AUC_{(0-24h)}$ , de cerca de 30% a 40% em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, comparativamente com um doente com função renal normal, e a ausência de acumulação do fármaco após administração de doses múltiplas, independentemente da função renal, sugere que não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ( $Cl_{cr} = 50-80$  ml/min) e moderado até um valor de depuração de creatinina de 35 ml/min. O uso de ácido zoledrónico é contraindicado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina  $< 35$  ml/min) devido a um risco aumentado de insuficiência renal nesta população.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Toxicidade aguda

A dose intravenosa única não letal mais elevada foi de 10 mg/kg peso corporal no ratinho e de 0,6 mg/kg no rato. Nos estudos de dose única administrada por perfusão no cão, a dose de 1,0 mg/kg (6 vezes a exposição terapêutica humana recomendada, com base na AUC) administrada ao longo de 15 minutos foi bem tolerada, sem efeitos renais.

#### Toxicidade sub-crónica e crónica

Nos estudos de administração por perfusão intravenosa, a tolerabilidade renal do ácido zoledrónico no rato foi demonstrada para a dose de 0,6 mg/kg, por perfusão intravenosa durante 15 minutos, com intervalos de 3 dias, num total de 6 administrações (para uma dose cumulativa que corresponde a níveis de AUC de 6 vezes a exposição terapêutica humana), enquanto que a dose de 0,25 mg/kg administrada por perfusão durante 15 minutos, com 2–3 semanas de intervalo (dose cumulativa correspondente a 7 vezes a exposição terapêutica humana), foi bem tolerada no cão. Nos estudos de administração por bólus intravenoso, a dose bem tolerada diminuiu com o prolongamento do estudo: 0,2 e 0,02 mg/kg por dia foram bem toleradas durante 4 semanas no rato e no cão, respetivamente, no entanto, estes valores foram de 0,01 e 0,005 mg/kg no rato e no cão, respetivamente, após administração durante 52 semanas.

A administração repetida por períodos superiores, com doses cumulativas consideradas suficientemente excessivas em relação ao nível máximo de exposição humana, originou efeitos toxicológicos em outros órgãos, incluindo o trato gastrointestinal e o fígado, bem como no local de administração intravenosa. Desconhece-se a relevância clínica destes resultados. O dado mais frequente nos estudos de administração repetida consistiu no aumento da esponginosa primária nas metáfises dos ossos longos em animais em crescimento, o qual se observou para quase todas as doses, um dado que reflete a atividade farmacológica do composto, de inibição da reabsorção óssea.

#### Toxicidade reprodutiva

Os estudos de teratogenicidade foram efetuados em duas espécies, com administração por via subcutânea. Observou-se teratogenicidade no rato para doses  $\geq 0,2$  mg/kg, a qual se manifestou por malformações esqueléticas, viscerais e externas. Observou-se distocia após administração da dose mais baixa (0,01 mg/kg peso corporal) testada no rato. Não se observaram efeitos teratogénicos ou embriofetais no coelho, apesar de ter ocorrido toxicidade materna significativa para doses de 0,1 mg/kg devido a diminuição dos níveis séricos de cálcio.

#### Potencial mutagénico e carcinogénico

Nos estudos de mutagenicidade efetuados, o ácido zoledrónico não mostrou efeitos mutagénicos e os estudos de carcinogenicidade não evidenciaram potencial carcinogénico.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol  
Citrato de sódio  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve entrar em contacto com soluções contendo cálcio. Ácido Zoledrónico Hospira não deve ser misturado ou administrado por via intravenosa com qualquer outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

Saco fechado: 2 anos

Após abertura: 24 horas a 2°C - 8°C

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação antes da sua utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C – 8°C.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Para condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Sacos de 100 ml de polipropileno com fecho de rosca com tampa, com uma capa de poliéster/polipropileno.

##### Tamanho de embalagem

Ácido Zoledrónico Hospira é fornecido em embalagens contendo um saco.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Apenas para uma única utilização.

Apenas deve ser utilizada uma solução límpida e sem descoloração.

Se refrigerada, a solução deve atingir a temperatura ambiente antes da sua administração. Devem ser seguidas as técnicas de assepsia durante a preparação da perfusão.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/800/004

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 19 de novembro de 2012

Data da última renovação: 24 de agosto de 2017

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Bélgica

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deve assegurar a implementação de um cartão de alerta para o doente sobre osteonecrose da mandíbula.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Cartonagem de um frasco para injetáveis como embalagem unitária**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão  
ácido zoledrónico

### **2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Um frasco para injetáveis contém 4 mg de ácido zoledrónico (na forma mono-hidratada).

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também manitol, citrato de sódio e água para preparações injetáveis.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão  
4 mg/5 ml  
1 frasco para injetáveis

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Apenas para administração intravenosa.  
Diluir antes de administrar.  
Apenas para uma única administração.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Após diluição a solução mantém-se estável durante 24 horas à temperatura de 2°C a 8°C.

### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/800/001  
EU/1/12/800/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NA EMBALAGEM PRIMÁRIA**

**Rotúlo do frasco para injetáveis**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/5 ml concentrado estéril  
IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

Diluir antes de administrar

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****Cartonagem de um saco como embalagem unitária****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml solução para perfusão  
ácido zoledrónico

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Um saco contém 4 mg de ácido zoledrónico (na forma mono-hidratada).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também manitol, citrato de sódio, água para preparações injetáveis e cloreto de sódio.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão  
4 mg/100 ml  
1 saco para perfusão

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Apenas para administração intravenosa.  
Apenas para uma única administração

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/800/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NA EMBALAGEM PRIMÁRIA**

**Rotúlo do saco**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml solução para perfusão  
ácido zoledrónico  
Administração intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

Pfizer Europe MA EEIG

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Cartonagem de um saco como embalagem unitária**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ácido Zoledrónico Hospira 5 mg/100 ml solução para perfusão  
ácido zoledrónico

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Um saco de 100 ml contém 5 mg de ácido zoledrónico (monohidratado).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Manitol, citrato de sódio e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão

1 saco para perfusão

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para administração intravenosa.

Apenas para uma única administração.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Após abertura: 24 horas a 2°C - 8°C

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Quaisquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/800/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NA EMBALAGEM PRIMÁRIA**

**Rotúlo do saco**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ácido Zoledrónico Hospira 5 mg/100 ml solução para perfusão  
ácido zoledrónico  
Administração intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

Pfizer Europe MA EEIG

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão ácido zoledrónico

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Ácido Zoledrónico Hospira e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ácido Zoledrónico Hospira
3. Como utilizar Ácido Zoledrónico Hospira
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ácido Zoledrónico Hospira
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Ácido Zoledrónico Hospira e para que é utilizado**

A substância ativa de Ácido Zoledrónico Hospira é o ácido zoledrónico, que pertence a um grupo de substâncias denominadas bifosfonatos. O ácido zoledrónico atua ligando-se ao osso e reduzindo a taxa de remodelação óssea. É utilizado:

- **Para prevenir complicações ósseas**, por ex.: fraturas ósseas, em doentes adultos com metástases ósseas (propagação do cancro do local primário do cancro para os ossos).
- **Para reduzir a quantidade de cálcio** no sangue dos doentes adultos em que este está muito elevado devido à existência de um tumor. Os tumores podem acelerar a remodelação óssea normal de tal forma que aumenta a libertação de cálcio a partir do osso. Esta doença é conhecida por hipercalemia induzida por tumores (HIT).

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Ácido Zoledrónico Hospira**

Siga cuidadosamente todas as instruções dadas pelo seu médico.

O seu médico irá realizar análises sanguíneas antes do início do tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira e irá verificar regularmente a sua resposta ao tratamento.

#### **Não lhe deve ser administrado Ácido Zoledrónico Hospira**

- se estiver a amamentar.
- se tem alergia (hipersensibilidade) ao ácido zoledrónico, a outro bifosfonato (grupo de substâncias ao qual pertence o ácido zoledrónico), ou a qualquer outro componente de Ácido Zoledrónico Hospira (indicados na secção 6).

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Ácido Zoledrónico Hospira:

- se tem ou já teve **problemas de rins**.
- se teve ou tem **dor, inchaço ou entorpecimento** dos maxilares, sensação de maxilar pesado ou dentes a abanar. O seu médico pode recomendar que se submeta a um exame dentário antes de iniciar o tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira.
- caso esteja a fazer **tratamentos dentários** ou vá ser submetido a cirurgia dentária, informe o seu médico dentista de que está em tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira e informe o seu médico sobre o tratamento dentário.

Durante o tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira, deve manter uma boa higiene oral (incluindo lavagem de dentes regular) e fazer revisões dentárias regularmente.

Contacte o seu médico e dentista imediatamente se tiver algum problema com a sua boca ou dentes, como dentes soltos, dor ou inchaço, ou não-cicatrização de feridas ou de supuração (deitar pus), uma vez que estes podem ser sinais de uma situação denominada osteonecrose da mandíbula.

Os doentes em tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia, que se encontrem a tomar esteroides, que sejam submetidos a cirurgia dentária, que não recebam tratamento dentário regular, que tenham doença gengival, que sejam fumadores ou que tenham sido anteriormente tratados com um bifosfonato (usado para tratar ou prevenir problemas dos ossos) podem ter maior risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula.

Têm sido notificados níveis baixos de cálcio no sangue (hipocalcemia), por vezes provocando câibras musculares, pele seca, sensação de queimadura em doentes tratados com ácido zoledrónico. Têm sido notificados batimento cardíaco irregular (arritmia cardíaca), convulsões, espasmos e contrações musculares (tetania) relacionados com hipocalcemia grave. Nalguns casos a hipocalcemia pode representar perigo de vida. Se algum destes sintomas se aplicar a si, contacte imediatamente o seu médico. Se tiver hipocalcemia, esta deve ser corrigida antes de iniciar a primeira dose de Ácido Zoledrónico Hospira. Deverá tomar os suplementos de cálcio e de vitamina D adequados.

### **Doentes com 65 anos ou mais**

Ácido Zoledrónico Hospira pode ser administrado a pessoas com 65 anos ou mais. Não existe evidência de que seja necessário tomar precauções adicionais.

### **Crianças e adolescentes**

Não se recomenda a utilização de Ácido Zoledrónico Hospira em adolescentes e crianças com idade inferior a 18 anos.

### **Outros medicamentos e Ácido Zoledrónico Hospira**

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos. É particularmente importante que o seu médico saiba que também está a tomar:

- Aminoglicósidos (medicamentos utilizados para tratar infeções graves), calcitonina (um tipo de medicamento utilizado para tratar a osteoporose pós-menopáusica e a hipercalcemia), diuréticos da ansa (um tipo de medicamento utilizado para tratar a tensão arterial elevada ou edema) ou outros medicamentos que baixem os níveis de cálcio, dado que a combinação destes com os bifosfonatos pode provocar uma redução excessiva do nível de cálcio no sangue.
- Talidomida (medicamento utilizado para o tratamento de certos tipos de cancro do sangue que envolvem o osso) ou quaisquer medicamentos prejudiciais para os rins.
- Outros medicamentos que também contêm ácido zoledrónico e são utilizados para o tratamento de osteoporose e outras doenças não cancerígenas do osso, ou qualquer outro bifosfonato, uma vez que os efeitos combinados destes medicamentos juntamente com o Ácido Zoledrónico Hospira não são conhecidos.
- Medicamentos anti-angiogénicos (utilizados para tratar cancro), uma vez que a associação destes com o ácido zoledrónico foi associada com um risco aumentado de osteonecrose da mandíbula (ONM).

### **Gravidez e amamentação**

Não lhe deve ser administrado Ácido Zoledrónico Hospira se estiver grávida. Informe o seu médico se está ou pensa estar grávida.

Não deverá utilizar Ácido Zoledrónico Hospira se estiver a amamentar.

Consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicamento enquanto está grávida ou a amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Existiram casos muito raros de tonturas e sonolência durante a utilização de Ácido Zoledrónico Hospira. Deve ser cuidadoso durante a condução, utilização de máquinas ou outras tarefas que requeiram a sua total atenção.

### **Ácido Zoledrónico Hospira contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar Ácido Zoledrónico Hospira**

- Ácido Zoledrónico Hospira deve ser administrado por profissionais de saúde com experiência na administração de bifosfonatos intravenosos, i.e. através de uma veia (também referida como administração IV).
- O seu médico irá recomendar que beba muita água antes de cada tratamento de modo a prevenir a desidratação.
- Siga cuidadosamente todas as outras instruções que lhe forem dadas pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **Que quantidade de Ácido Zoledrónico Hospira é administrada**

- A dose única habitual é 4 mg.
- Se tiver problemas renais, o seu médico reduzirá a dose de acordo com a gravidade da sua situação.

### **Com que frequência Ácido Zoledrónico Hospira é administrado**

- Se estiver em tratamento para prevenir complicações ósseas devido a metástases, ser-lhe-á administrada uma perfusão de Ácido Zoledrónico Hospira, a cada 3 a 4 semanas.
- Se estiver em tratamento para reduzir a quantidade de cálcio no sangue, normalmente ser-lhe-á apenas administrada uma perfusão de Ácido Zoledrónico Hospira.

### **Como é administrado Ácido Zoledrónico Hospira**

- Ácido Zoledrónico Hospira é administrado através de uma injeção (em perfusão) numa veia, que deve demorar pelo menos 15 minutos e deve ser administrado como uma solução intravenosa única, numa linha de perfusão independente.

Aos doentes cujos valores de cálcio no sangue são muito elevados serão também prescritos suplementos diários de cálcio e vitamina D.

### **Se lhe for administrado mais Ácido Zoledrónico Hospira do que deveria**

Se recebeu doses superiores às recomendadas, terá de ser cuidadosamente monitorizado pelo seu médico, uma vez que poderá desenvolver alterações séricas dos eletrólitos (por ex., níveis alterados de cálcio, fósforo e magnésio) e/ou alterações na função renal, incluindo disfunção renal grave. Se o seu nível de cálcio descer muito, poderá ter que receber suplementos de cálcio em perfusão.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os mais comuns são habitualmente ligeiros e provavelmente desaparecerão após um curto período de tempo.

**Informe o seu médico imediatamente acerca de qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves:**

**Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):**

- Danos graves nos rins (serão normalmente determinados pelo seu médico com certos exames sanguíneos específicos).
- Valores baixos de cálcio no sangue.

**Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):**

- Dor na boca, dentes e/ou maxilares, inflamação ou feridas não cicatrizadas no interior da boca ou na mandíbula, supuração, adormecimento ou sensação de maxilar pesado, ou ter um dente a abanar. Estes podem ser sinais de danos ósseos nos maxilares (osteonecrose). Informe imediatamente o seu oncologista e dentista se sentir estes sintomas enquanto estiver em tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira ou depois de ter acabado o tratamento.
- Foi verificado batimento cardíaco irregular (fibrilhação auricular) em doentes em tratamento com ácido zoledrónico para a osteoporose. Presentemente não é claro se o ácido zoledrónico provoca este ritmo irregular mas deve comunicar ao seu médico se sentir estes sintomas após lhe ser administrado ácido zoledrónico.
- Reações alérgicas graves: falta de ar, inchaço sobretudo na cara e na garganta.

**Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):**

- Como consequência de valores de cálcio baixos: batimento irregular do coração (arritmia cardíaca; relacionada com hipocalcemia).
- Um distúrbio da função renal chamado de síndrome de Fanconi (é normalmente diagnosticado pelo seu médico numa análise de urina).

**Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):**

- Como consequência de valores de cálcio baixos: convulsões, dormência e tetania (relacionadas com hipocalcemia).
- Fale com o seu médico se tiver dor de ouvido, corrimento do ouvido e/ou uma infeção do ouvido. Estes podem ser sinais de lesões ósseas no ouvido.
- A osteonecrose tem sido também observada muito raramente com outros ossos para além da mandíbula, especialmente na anca e na coxa. Informe imediatamente o seu médico se tiver sintomas tais como, aparecimento ou agravamento de dores, dor ou rigidez enquanto estiver a ser tratado com Ácido Zoledrónico Hospira ou após parar o tratamento.

**Informe o seu médico logo que possível acerca de qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:**

**Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):**

- Valores baixos de fosfato no sangue.

**Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):**

- Dor de cabeça e um síndrome tipo-gripe consistindo em febre, fadiga, fraqueza, sonolência, arrepios e dores ósseas, das articulações e/ou musculares. Na maioria dos casos não foi necessário qualquer tratamento específico e os sintomas desapareceram em pouco tempo (umas horas ou um ou dois dias).
- Reações gastrointestinais tais como náuseas e vômitos, bem como perda de apetite.
- Conjuntivite.
- Valores baixos de glóbulos vermelhos (anemia).

**Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):**

- Reações de hipersensibilidade (alergia).
- Pressão arterial baixa.
- Dor no peito.
- Reações cutâneas (vermelhidão e inchaço) no local de administração, erupção na pele, comichão.

- Hipertensão arterial, dificuldade em respirar, tonturas, ansiedade, alterações do sono, alterações do paladar, tremores, formiguelo ou dormência nas mãos ou pés, diarreia, obstipação, dor abdominal, boca seca.
- Valores baixos de glóbulos brancos e plaquetas.
- Valores baixos de magnésio e potássio no sangue. O seu médico irá monitorizar estes valores e tomar as medidas necessárias.
- Aumento de peso.
- Sudação excessiva.
- Sonolência.
- Visão turva, lacrimejar, sensibilidade dos olhos à luz.
- Súbito arrefecimento com desmaio, fraqueza ou colapso.
- Dificuldade em respirar, com ruído ou tosse.
- Urticária.

**Raras (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):**

- Diminuição do ritmo dos batimentos cardíacos.
- Confusão mental.
- Pode ocorrer raramente fratura atípica do osso da coxa, especialmente em doentes em tratamento prolongado para a osteoporose. Informe o seu médico se sentir dor, fraqueza ou desconforto na sua anca, coxa ou virilha, uma vez que pode ser uma indicação precoce de uma possível fratura do osso da coxa.
- Doença pulmonar intersticial (inflamação do tecido que reveste os alvéolos do pulmão).
- Sintomas do tipo gripal incluindo artrite e edema das articulações.
- Vermelhidão dolorosa e/ou inchaço do olho.

**Muito raras (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):**

- Desmaios devido a pressão arterial baixa.
- Dores ósseas, das articulações e/ou musculares graves, ocasionalmente incapacitantes.

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Ácido Zoledrónico Hospira**

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro saberá como armazenar adequadamente Ácido Zoledrónico Hospira (ver secção 6).

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Ácido Zoledrónico Hospira**

- A substância ativa do Ácido Zoledrónico Hospira é o ácido zoledrónico. Um frasco para injetáveis contém 4 mg de ácido zoledrónico (na forma mono-hidratada).
- Os outros componentes são: manitol, citrato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

**Qual o aspeto de Ácido Zoledrónico Hospira e conteúdo da embalagem**

O Ácido Zoledrónico Hospira é fornecido como uma solução para perfusão (referido como um concentrado para solução para perfusão ou concentrado esterelizado). Cada frasco para injetáveis contém 4 mg de ácido zoledrónico.

Cada embalagem contém um frasco para injetável com concentrado para perfusão.



**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**Fabricante**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**IE****SI**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**SK**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**IT**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**FI**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**UK (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na internet no site da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

<----->

## **INFORMAÇÃO PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE**

### **Como preparar e administrar Ácido Zoledrónico Hospira**

- Para preparar uma solução para perfusão contendo 4 mg de Ácido Zoledrónico Hospira, diluir o Ácido Zoledrónico Hospira concentrado (5 ml) com 100 ml de solução para perfusão isenta de cálcio ou de outros catiões divalentes. Caso seja necessário uma dose inferior de Ácido Zoledrónico Hospira, retirar o volume apropriado, conforme abaixo indicado, e diluí-lo em 100 ml de solução para perfusão. Para evitar potenciais incompatibilidades, a solução de perfusão usada para diluição deve ser solução de cloreto de sódio 0,9% p/v ou solução de glucose 5% p/v.

### **Não misturar Ácido Zoledrónico Hospira concentrado com soluções contendo cálcio ou contendo outros catiões divalentes, tais como solução lactato de Ringer.**

Instruções para preparar doses reduzidas de Ácido Zoledrónico Hospira

Retirar o volume apropriado do concentrado líquido, conforme indicado de seguida:

- 4,4 ml para a dose de 3,5 mg
  - 4,1 ml para a dose de 3,3 mg
  - 3,8 ml para a dose de 3,0 mg
- 
- Para uma única utilização. Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada. Apenas a solução límpida sem partículas e incolor deve ser utilizada. Devem ser seguidas técnicas de assepsia durante a preparação da perfusão.

- Sob o ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão diluída deve ser utilizada de imediatamente. Se não for utilizada de imediato, a duração e as condições de armazenagem anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não deve exceder as 24 horas a 2°C - 8°C. A solução refrigerada deve ser colocada à temperatura ambiente antes da administração.
- A solução contendo ácido zoledrónico é administrada como uma perfusão intravenosa única com a duração de 15 minutos numa linha de perfusão separada. O estado de hidratação dos doentes deve ser avaliado antes e após a administração de Ácido Zoledrónico Hospira para assegurar que se encontram adequadamente hidratados.
- Estudos efetuados com diferentes tipos de linhas de perfusão, demonstraram não existir incompatibilidade quando utilizados polietileno, cloreto de polivinilo e polipropileno com ácido zoledrónico.
- Dado que não estão disponíveis dados sobre a compatibilidade de Ácido Zoledrónico Hospira com outras substâncias administradas por via intravenosa, Ácido Zoledrónico Hospira não deve ser misturado com outros medicamentos/substâncias e deve ser sempre administrado através de uma linha de perfusão separada.

#### **Como conservar Ácido Zoledrónico Hospira**

- Manter Ácido Zoledrónico Hospira fora da vista e do alcance das crianças.
- Não usar Ácido Zoledrónico Hospira após a data de validade impressa na embalagem.
- O frasco para injetáveis fechado não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- A solução diluída de Ácido Zoledrónico Hospira para perfusão deve ser utilizada imediatamente de modo a evitar contaminação microbiológica.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml solução para perfusão ácido zoledrónico

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Ácido Zoledrónico Hospira e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ácido Zoledrónico Hospira
3. Como utilizar Ácido Zoledrónico Hospira
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ácido Zoledrónico Hospira
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Ácido Zoledrónico Hospira e para que é utilizado**

A substância ativa de Ácido Zoledrónico Hospira é o ácido zoledrónico, que pertence a um grupo de substâncias denominadas bifosfonatos. O ácido zoledrónico atua ligando-se ao osso e reduzindo a taxa de remodelação óssea. É utilizado:

- **Para prevenir complicações ósseas**, por ex.: fraturas ósseas, em doentes adultos com metástases ósseas (propagação do cancro do local primário do cancro para os ossos).
- **Para reduzir a quantidade de cálcio** no sangue dos doentes adultos em que este está muito elevado devido à existência de um tumor. Os tumores podem acelerar a remodelação óssea normal de tal forma que aumenta a libertação de cálcio a partir do osso. Esta doença é conhecida por hipercalemia induzida por tumores (HIT).

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Ácido Zoledrónico Hospira**

Siga cuidadosamente todas as instruções dadas pelo seu médico.

O seu médico irá realizar análises sanguíneas antes do início do tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira e irá verificar regularmente a sua resposta ao tratamento.

#### **Não lhe deve ser administrado Ácido Zoledrónico Hospira:**

- se estiver a amamentar.
- se tem alergia (hipersensibilidade) ao ácido zoledrónico, a outro bifosfonato (grupo de substâncias ao qual pertence o ácido zoledrónico), ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Ácido Zoledrónico Hospira:

- se tem ou já teve **problemas de rins**.
- se teve ou tem **dor, inchaço ou entorpecimento** dos maxilares, sensação de maxilar pesado ou dentes a abanar. O seu médico pode recomendar que se submeta a um exame dentário antes de iniciar o tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira.
- caso esteja a fazer **tratamentos dentários** ou vá ser submetido a cirurgia dentária, informe o seu médico dentista de que está em tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira e informe o seu médico sobre o tratamento dentário.

Durante o tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira, deve manter uma boa higiene oral (incluindo lavagem de dentes regular) e fazer revisões dentárias regularmente.

Contacte o seu médico e dentista imediatamente se tiver algum problema com a sua boca ou dentes, como dentes soltos, dor ou inchaço, ou não-cicatrização de feridas ou de supuração (deitar pus), uma vez que estes podem ser sinais de uma situação denominada osteonecrose da mandíbula.

Os doentes em tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia, que se encontrem a tomar esteroides, que sejam submetidos a cirurgia dentária, que não recebam tratamento dentário regular, que tenham doença gengival, que sejam fumadores ou que tenham sido anteriormente tratados com um bifosfonato (usado para tratar ou prevenir problemas dos ossos) podem ter maior risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula.

Têm sido notificados níveis baixos de cálcio no sangue (hipocalcemia), por vezes provocando câibras musculares, pele seca, sensação de queimadura em doentes tratados com ácido zoledrónico. Têm sido notificados batimento cardíaco irregular (arritmia cardíaca), convulsões, espasmos e contrações musculares (tetania) relacionados com hipocalcemia grave. Nalguns casos a hipocalcemia pode representar perigo de vida. Se algum destes sintomas se aplicar a si, contacte imediatamente o seu médico. Se tiver hipocalcemia, esta deve ser corrigida antes de iniciar a primeira dose de Ácido Zoledrónico Hospira. Deverá tomar os suplementos de cálcio e de vitamina D adequados.

#### **Doentes com 65 anos ou mais**

Ácido Zoledrónico Hospira pode ser administrado a pessoas com 65 anos ou mais. Não existe evidência de que seja necessário tomar precauções adicionais.

#### **Crianças e adolescentes**

Não se recomenda a utilização de Ácido Zoledrónico Hospira em adolescentes e crianças com idade inferior a 18 anos.

#### **Outros medicamentos e Ácido Zoledrónico Hospira**

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos. É particularmente importante que o seu médico saiba que também está a tomar:

- Aminoglicósidos (medicamentos utilizados para tratar infeções graves), calcitonina (um tipo de medicamento utilizado para tratar a osteoporose pós-menopáusica e hipercalcemia), diuréticos da ansa (um tipo de medicamento utilizado para tratar a tensão arterial elevada ou edema) ou outros medicamentos que baixem os níveis de cálcio, dado que a combinação destes com os bifosfonatos pode provocar uma redução excessiva do nível de cálcio no sangue.
- Talidomida (medicamento utilizado para o tratamento de certos tipos de cancro do sangue que envolvem o osso) ou quaisquer medicamentos prejudiciais para os rins.
- Outros medicamentos que também contêm ácido zoledrónico e são utilizados para o tratamento de osteoporose e outras doenças não cancerígenas do osso, ou qualquer outro bifosfonato, uma vez que os efeitos combinados destes medicamentos juntamente com o Ácido Zoledrónico Hospira não são conhecidos.
- Medicamentos anti-angiogénicos (utilizados para tratar cancro), uma vez que a associação destes com o ácido zoledrónico foi associada com um risco aumentado de osteonecrose da mandíbula (ONM).

#### **Gravidez e amamentação**

Não lhe deve ser administrado Ácido Zoledrónico Hospira se estiver grávida. Informe o seu médico se está ou pensa estar grávida.

Não deverá utilizar Ácido Zoledrónico Hospira se estiver a amamentar.

Consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicamento enquanto está grávida ou a amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Existiram casos muito raros de tonturas e sonolência durante a utilização de Ácido Zoledrónico Hospira. Deve ser cuidadoso durante a condução, utilização de máquinas ou outras tarefas que requeiram a sua total atenção.

### **Ácido Zoledrónico Hospira contém sódio**

Este medicamento contém 360 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada dose. Isto é equivalente a 18% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

## **3. Como utilizar Ácido Zoledrónico Hospira**

- Ácido Zoledrónico Hospira deve ser administrado por profissionais de saúde com experiência na administração de bifosfonatos intravenosos, i.e., através de uma veia.
- O seu médico irá recomendar que beba muita água antes de cada tratamento de modo a prevenir a desidratação.
- Siga cuidadosamente todas as outras instruções que lhe forem dadas pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **Que quantidade de Ácido Zoledrónico Hospira é administrada**

- A dose única habitual é 4 mg.
- Se tiver problemas renais, o seu médico reduzirá a dose de acordo com a gravidade da sua situação.

### **Com que frequência Ácido Zoledrónico Hospira é administrado**

- Se estiver em tratamento para prevenir complicações ósseas devido a metástases, ser-lhe-á administrada uma perfusão de Ácido Zoledrónico Hospira, a cada 3 a 4 semanas.
- Se estiver em tratamento para reduzir a quantidade de cálcio no sangue, normalmente ser-lhe-á apenas administrada uma perfusão de Ácido Zoledrónico Hospira.

### **Como é administrado Ácido Zoledrónico Hospira**

- Ácido Zoledrónico Hospira é administrado através de uma injeção (em perfusão) numa veia, que deve demorar pelo menos 15 minutos e deve ser administrado como uma solução intravenosa única, numa linha de perfusão independente.

Aos doentes cujos valores de cálcio no sangue são muito elevados serão também prescritos suplementos diários de cálcio e vitamina D.

### **Se lhe for administrado mais Ácido Zoledrónico Hospira do que deveria**

Se recebeu doses superiores às recomendadas, terá de ser cuidadosamente monitorizado pelo seu médico, uma vez que poderá desenvolver alterações séricas dos eletrólitos (por ex., níveis alterados de cálcio, fósforo e magnésio) e/ou alterações na função renal, incluindo disfunção renal grave. Se o seu nível de cálcio descer muito, poderá ter que receber suplementos de cálcio em perfusão.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os mais comuns são habitualmente ligeiros e provavelmente desaparecerão após um curto período de tempo.

**Informe o seu médico imediatamente acerca de qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves:**

**Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):**

- Danos graves nos rins (serão determinados normalmente pelo seu médico com certos exames sanguíneos específicos).
- Valores baixos de cálcio no sangue.

**Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):**

- Dor na boca, dentes e/ou maxilares, inflamação ou feridas não cicatrizadas no interior da boca ou na mandíbula, supuração, adormecimento ou sensação de maxilar pesado, ou ter um dente a abanar. Estes podem ser sinais de danos ósseos nos maxilares (osteonecrose). Informe imediatamente o seu oncologista e dentista se sentir estes sintomas enquanto estiver em tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira ou depois de ter acabado o tratamento.
- Foi verificado batimento cardíaco irregular (fibrilhação auricular) em doentes em tratamento com ácido zoledrónico para a osteoporose. Presentemente não é claro se o ácido zoledrónico provoca este ritmo irregular mas deve comunicar ao seu médico se sentir estes sintomas após lhe ser administrado ácido zoledrónico.
- Reações alérgicas graves: falta de ar, inchaço sobretudo na cara e na garganta.

**Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):**

- Como consequência de valores de cálcio baixos: batimento irregular do coração (arritmia cardíaca; relacionada com hipocalcemia).
- Um distúrbio da função renal chamado de síndrome de Fanconi (é normalmente diagnosticado pelo seu médico numa análise de urina).

**Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):**

- Como consequência de valores de cálcio baixos: convulsões, dormência e tetania (relacionadas com hipocalcemia).
- Fale com o seu médico se tiver dor de ouvido, corrimento do ouvido e/ou uma infeção do ouvido. Estes podem ser sinais de lesões ósseas no ouvido.
- A osteonecrose tem sido também observada muito raramente com outros ossos para além da mandíbula, especialmente na anca e na coxa. Informe imediatamente o seu médico se tiver sintomas tais como, aparecimento ou agravamento de dores, dor ou rigidez enquanto estiver a ser tratado com Ácido Zoledrónico Hospira ou após parar o tratamento.

**Informe o seu médico logo que possível acerca de qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:****Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):**

- Valores baixos de fósforo no sangue.

**Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):**

- Dor de cabeça e um síndrome tipo-gripe consistindo em febre, fadiga, fraqueza, sonolência, arrepios e dores ósseas, das articulações e/ou musculares. Na maioria dos casos não foi necessário qualquer tratamento específico e os sintomas desapareceram em pouco tempo (umas horas ou um ou dois dias).
- Reações gastrointestinais tais como náuseas e vómitos, bem como perda de apetite.
- Conjuntivite.
- Valores baixos de glóbulos vermelhos (anemia).

**Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):**

- Reações de hipersensibilidade (alergia).
- Pressão arterial baixa.
- Dor no peito.
- Reações cutâneas (vermelhidão e inchaço) no local de administração, erupção na pele, comichão.
- Hipertensão arterial, dificuldade em respirar, tonturas, ansiedade, alterações do sono, alterações do paladar, tremores, formigueiro ou dormência nas mãos ou pés, diarreia, obstipação, dor abdominal, boca seca.
- Valores baixos de glóbulos brancos e plaquetas.

- Valores baixos de magnésio e potássio no sangue. O seu médico irá monitorizar estes valores e tomar as medidas necessárias.
- Aumento de peso.
- Sudação excessiva.
- Sonolência.
- Visão turva, lacrimejar, sensibilidade dos olhos à luz.
- Súbito arrefecimento com desmaio, fraqueza ou colapso.
- Dificuldade em respirar, com ruído ou tosse.
- Urticária.

**Raras (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):**

- Diminuição do ritmo dos batimentos cardíacos.
- Confusão mental.
- Pode ocorrer raramente fratura atípica do osso da coxa, especialmente em doentes em tratamento prolongado para a osteoporose. Informe o seu médico se sentir dor, fraqueza ou desconforto na sua anca, coxa ou virilha, uma vez que pode ser uma indicação precoce de uma possível fratura do osso da coxa.
- Doença pulmonar intersticial (inflamação do tecido que reveste os alvéolos do pulmão).
- Sintomas do tipo gripal incluindo artrite e edema das articulações.
- Vermelhidão dolorosa e/ou inchaço do olho.

**Muito raras (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):**

- Desmaios devido a pressão arterial baixa.
- Dores ósseas, das articulações e/ou musculares graves, ocasionalmente incapacitantes.

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Ácido Zoledrónico Hospira**

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro saberá como armazenar adequadamente Ácido Zoledrónico Hospira (ver secção 6).

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Ácido Zoledrónico Hospira**

- A substância ativa do Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml solução para perfusão é o ácido zoledrónico. Cada saco com 100 ml de solução contém 4 mg de ácido zoledrónico (sob a forma mono-hidratada).  
Um ml de solução contém 0,04 mg de ácido zoledrónico (sob a forma mono-hidratada).
- Os outros componentes são: manitol, citrato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis (ver secção 2, Ácido Zoledrónico Hospira contém sódio).

**Qual o aspeto de Ácido Zoledrónico Hospira e conteúdo da embalagem**

Ácido Zoledrónico Hospira é uma solução incolor e límpida. É uma solução pronta a usar para perfusão, acondicionada em sacos de plástico de 100 ml. Cada embalagem contém um único saco que contém 4 mg de ácido zoledrónico.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17



1050 Bruxelles  
Bélgica

**Fabricante**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**SK**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**IT**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**FI**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**UK (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na internet no site da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

<----->

## **INFORMAÇÃO PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE**

### **Como preparar e administrar Ácido Zoledrónico Hospira**

- Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml solução para perfusão contém 4 mg de ácido zoledrónico em 100 ml de solução para perfusão para utilização imediata em doentes com função renal normal.
- Para uma única utilização. Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada. Só a solução límpida sem partículas e incolor deve ser utilizada. Devem ser seguidas técnicas de assepsia durante a preparação da perfusão.
- Sob o ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato, após a primeira abertura. Se não for utilizado de imediato, a duração e condições de conservação anteriores à sua utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas a 2°C – 8°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições controladas e validadas de assepsia. A solução refrigerada deve atingir a temperatura ambiente antes da administração.
- A solução contendo ácido zoledrónico não deve ser diluída ou misturada com outras soluções de perfusão. É administrada como uma perfusão intravenosa única com a duração de 15 minutos numa linha de perfusão separada. O estado de hidratação dos doentes deve ser avaliado antes e após a administração de Ácido Zoledrónico Hospira para assegurar que se encontram adequadamente hidratados.
- Para doentes com uma função renal normal, Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml solução para perfusão deve ser administrado imediatamente sem nenhuma preparação adicional. Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, devem ser preparadas doses reduzidas conforme as instruções abaixo.

Para preparar doses reduzidas para doentes com valores basais de CLcr  $\leq$  60 ml/min, consulte a Tabela 1 abaixo. Remova o volume de Ácido Zoledrónico Hospira indicado no saco antes da administração.

**Tabela 1: Preparação de doses reduzidas de Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml solução para perfusão**

Valores basais de depuração da creatinina (ml/min)	Remova a seguinte quantidade de Ácido Zoledrónico Hospira 4 mg/100 ml solução para perfusão (ml)	Dose ajustada (mg ácido zoledrónico) *
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

\* As doses foram calculadas assumindo uma AUC desejada de 0,66 (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Espera-se atingir a mesma AUC observada em doentes com valores de depuração de creatinina de 75 ml/min, com doses reduzidas para doentes com compromisso renal.

- Estudos efetuados com diferentes tipos de linhas de perfusão, demonstraram não existir incompatibilidade quando utilizados polietileno, cloreto de polivinilo e polipropileno com ácido zoledrónico.
- Dado que não estão disponíveis dados sobre a compatibilidade de Ácido Zoledrónico Hospira com outras substâncias administradas por via intravenosa, Ácido Zoledrónico Hospira não deve ser misturado com outros medicamentos/substâncias e deve ser sempre administrado através de uma linha de perfusão separada.

#### **Como conservar Ácido Zoledrónico Hospira**

- Manter Ácido Zoledrónico Hospira fora da vista e do alcance das crianças.
- Não usar Ácido Zoledrónico Hospira após a data de validade impressa na embalagem.
- O saco não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Após abertura do saco, o produto deve ser utilizado de imediato de forma a evitar a contaminação microbiológica.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Ácido Zoledrónico Hospira 5 mg/100 ml solução para perfusão ácido zoledrónico

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Ácido Zoledrónico Hospira e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ácido Zoledrónico Hospira
3. Como utilizar Ácido Zoledrónico Hospira
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ácido Zoledrónico Hospira
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Ácido Zoledrónico Hospira e para que é utilizado**

Ácido Zoledrónico Hospira contém a substância ativa ácido zoledrónico. Pertence a um grupo de medicamentos denominados bifosfonatos e é utilizado para o tratamento da doença óssea de Paget em adultos.

É normal que o osso envelhecido seja removido e seja substituído por osso novo. Este processo é denominado de remodelação óssea. Na doença óssea de Paget, o processo de remodelação óssea está acelerado e o osso novo é formado de forma desordenada, o que o torna mais fraco do que o normal. Caso a doença não seja tratada, os ossos podem ficar deformados, provocando dor, e poderão partir-se. Ácido Zoledrónico Hospira permite a normalização do processo de remodelação óssea, assegurando a formação de osso novo normal e a recuperação da sua resistência.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Ácido Zoledrónico Hospira**

Siga cuidadosamente todas as instruções dadas pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes da administração de Ácido Zoledrónico Hospira.

#### **Não lhe deverá ser administrado Ácido Zoledrónico Hospira:**

- se tem alergia ao ácido zoledrónico, outros bifosfonatos ou qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem hipocalcemia (níveis de cálcio no sangue muito baixos).
- se tem problemas renais graves.
- se está grávida.
- se está a amamentar.

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Ácido Zoledrónico Hospira:

- se está a ser tratado com qualquer outro medicamento contendo ácido zoledrónico, uma vez que é a mesma substância tiva do Ácido Zoledrónico Hospira (ácido zoledrónico é usado em doentes adultos com certos tipos de cancro para prevenir complicações do osso ou para reduzir a quantidade de cálcio).
- se tem, ou já teve, problemas nos rins.
- se não puder tomar suplementos de cálcio diariamente.

- se lhe foram retiradas cirurgicamente do pescoço alguma ou todas as glândulas paratiroideias (localizadas no pescoço).
- se lhe foram retirados segmentos do seu intestino.

Um efeito indesejável denominado osteonecrose da mandíbula (ONM) (lesão do osso no maxilar) tem sido notificado durante a comercialização em doentes tratados com ácido zoledrónico para a osteoporose. A ONM também pode ocorrer após a interrupção do tratamento.

É importante tentar prevenir o desenvolvimento da osteonecrose dado que é uma condição dolorosa que pode ser difícil de tratar. A fim de reduzir o risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula, deve tomar algumas precauções.

Antes de receber tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se:

- tem algum problema na boca ou dentes tal como má saúde dentária, doença gengival ou uma extração de dente planeada;
- não consulta regularmente o dentista ou se não faz uma revisão dentária há muito tempo;
- é fumador (pois isso pode aumentar o risco de problemas dentários);
- tiver sido previamente tratado com um bifosfonato (usado para tratar ou prevenir doenças ósseas);
- estiver a tomar medicamentos denominados corticosteroides (como prednisolona ou dexametasona);
- tem cancro.

O seu médico pode pedir que se submeta a um exame dentário antes de iniciar o tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira.

Durante o tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira, deve manter uma boa higiene oral (incluindo lavagem de dentes regular) e fazer revisões dentárias regularmente. Se usar próteses dentárias (dentaduras) deve certificar-se se ajustam corretamente. Se estiver sob tratamento dentário ou se for submetido a uma cirurgia dentária (por exemplo, arrancar dentes), informe o seu médico sobre o seu tratamento dentário e informe o seu dentista que está a ser tratado com Ácido Zoledrónico Hospira. Contacte o seu médico e dentista imediatamente se tiver algum problema com a sua boca ou dentes, como dentes soltos, dor ou inchaço, ou não-cicatrização de feridas ou de supuração (deitar pus), uma vez que estes podem ser sinais de osteonecrose da mandíbula.

### **Teste de monitorização**

O seu médico deve realizar-lhe análises sanguíneas para verificar o funcionamento dos seus rins (níveis de creatinina) antes da administração de cada dose de Ácido Zoledrónico Hospira. É importante que beba pelo menos 2 copos de líquidos (como por exemplo água) algumas horas antes de receber Ácido Zoledrónico Hospira, conforme indicado pelo profissional de saúde que o acompanha.

### **Crianças e adolescentes**

Ácido Zoledrónico Hospira não está recomendado para pessoas com idade inferior a 18 anos.

### **Outros medicamentos e Ácido Zoledrónico Hospira**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou poder vir a tomar outros medicamentos.

É importante para o seu médico saber todos os medicamentos que está a tomar, especialmente se está a tomar medicamentos que possam ser prejudiciais para os seus rins (por ex., aminoglicósidos) ou diuréticos que podem causar desidratação.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, não lhe pode ser administrado Ácido Zoledrónico Hospira.

Consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Se sentir tonturas enquanto toma Ácido Zoledrónico Hospira, não conduza ou utilize máquinas enquanto não se sentir melhor.

### **Ácido Zoledrónico Hospira contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar Ácido Zoledrónico Hospira**

Siga cuidadosamente todas as instruções do seu médico ou enfermeiro. Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Para o tratamento da doença de Paget, Ácido Zoledrónico Hospira deve ser prescrito apenas por médicos com experiência no tratamento da doença óssea de Paget.

A dose recomendada é de 5 mg em perfusão inicial, administrada numa veia pelo médico ou enfermeiro. A perfusão demorará, pelo menos, 15 minutos. Ácido Zoledrónico Hospira pode atuar durante um período de tempo superior a um ano. O seu médico informá-lo-á se necessita de receber tratamento novamente.

O seu médico pode recomendar a ingestão de suplementos de cálcio e vitamina D (por ex., comprimidos) durante, pelo menos, os dez dias seguintes à administração de Ácido Zoledrónico Hospira. É importante que siga este conselho cuidadosamente, de forma a que o nível de cálcio no seu sangue não se torne muito baixo posteriormente à perfusão. O seu médico informá-lo-á sobre os sintomas associados à hipocalcemia.

### **Ácido Zoledrónico Hospira com alimentos e bebidas**

Assegure-se de que bebe líquidos suficientes (pelo menos um ou dois copos) antes e depois do tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira, conforme indicado pelo seu médico. Tal irá ajudar a prevenir a desidratação. Pode comer normalmente no dia em que lhe for administrado Ácido Zoledrónico Hospira. Isto é especialmente importante em doentes que tomam diuréticos (“comprimidos de água”) e em doentes idosos (65 anos ou mais).

### **Caso se tenha esquecido de tomar Ácido Zoledrónico Hospira**

Contacte o seu médico ou o hospital o mais rapidamente possível de forma a marcar uma nova data para o medicamento lhe ser administrado.

### **Antes de parar a terapêutica com Ácido Zoledrónico Hospira**

Se está a considerar parar o tratamento com Ácido Zoledrónico Hospira, por favor discuta essa questão com o seu médico na próxima consulta. O seu médico aconselhá-lo-á e decidirá durante quanto tempo deve ser tratado com Ácido Zoledrónico Hospira.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis relacionados com a primeira perfusão são muito frequentes (ocorrendo em mais de 30% dos doentes), mas são menos frequentes após as perfusões subsequentes. A maioria dos

efeitos indesejáveis, tais como febre e arrepios, dor muscular ou articular e dor de cabeça, ocorrem durante os primeiros três dias após a administração de Ácido Zoledrónico Hospira. Os sintomas são geralmente ligeiros a moderados e desaparecem no espaço de três dias. O seu médico pode recomendar um medicamento para alívio da dor, como o ibuprofeno ou o paracetamol, para redução destes efeitos indesejáveis. A possibilidade de sentir estes efeitos indesejáveis diminui com as doses subsequentes de Ácido Zoledrónico Hospira.

### **Efeitos indesejáveis que podem ser graves**

#### **Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)**

Foi observado ritmo cardíaco irregular (fibrilhação auricular) em doentes tratados com ácido zoledrónico para o tratamento de osteoporose pós-menopáusicas. Atualmente, não é claro se o ácido zoledrónico causa este ritmo cardíaco irregular, mas deve informar o seu médico se sentir estes sintomas após receber Ácido Zoledrónico Hospira.

#### **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)**

Inchaço, vermelhidão, dor e comichão nos olhos ou sensibilidade dos olhos à luz.

#### **Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)**

Fale com o seu médico se tiver dor de ouvido, corrimento do ouvido e/ou uma infeção do ouvido. Estes podem ser sinais de lesões ósseas no ouvido.

#### **Desconhecido (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)**

Dor na boca e/ou mandíbula, inchaço ou feridas não cicatrizadas na boca ou mandíbula, supuração, dormência ou sensação de peso na mandíbula ou dente a abanar; estes podem ser sinais de lesão óssea da mandíbula (osteonecrose).

Informe o seu médico e dentista imediatamente se sentir estes sintomas enquanto estiver a ser tratado com Ácido Zoledrónico Hospira ou depois de ter terminado o tratamento.

Podem ocorrer distúrbios renais (por exemplo, diminuição da produção de urina). O seu médico deve solicitar uma análise sanguínea para verificar a sua função renal antes da administração de cada dose de Ácido Zoledrónico Hospira. É importante que beba pelo menos 2 copos de líquidos (por exemplo água) algumas horas antes de lhe ser administrado Ácido Zoledrónico Hospira, conforme as instruções do profissional de saúde que o acompanha.

Se sentir algum dos efeitos indesejáveis acima mencionados, deve contactar o seu médico imediatamente.

### **Ácido Zoledrónico Hospira pode causar outros efeitos indesejáveis**

#### **Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)**

Febre

#### **Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

Dor de cabeça, tonturas, sensação de mal estar, vômitos, diarreia, dor muscular, dor óssea e/ou nas articulações, dor de costas, dor nos braços ou pernas, sintomas gripais (por ex., cansaço, arrepios, dor articular e muscular), arrepios, sensação de cansaço e perda de interesse, fraqueza, dor, indisposição, inchaço, e /ou dor no local da perfusão.

Nos doentes com doença óssea de Paget, foram reportados sintomas causados por níveis sanguíneos baixos de cálcio, tais como espasmos musculares, dormência ou sensação de formigueiro, especialmente na região em redor da boca.

#### **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)**

Gripe, infeções do trato respiratório superior, baixa contagem de glóbulos vermelhos, perda de apetite, insónia, sonolência que pode incluir diminuição do sentido de alerta e consciência, sensação de formigueiro ou de dormência, fadiga extrema, tremor, perda temporária da consciência, infeção ocular

ou irritação ou inflamação dolorosa e vermelhidão nos olhos, sensação de andar à roda, aumento da pressão sanguínea, rubor (vermelhidão), tosse, dificuldade em respirar, desconforto no estômago, dor abdominal, prisão de ventre, boca seca, azia, erupção cutânea (na pele), suor excessivo, comichão, vermelhidão na pele, dor de pescoço, rigidez muscular, ossos e/ou articulações, inchaço nas articulações, espasmos musculares, dor nos ombros, dor nos músculos do peito e caixa torácica, inflamação das articulações, fraqueza muscular, resultados de testes renais anormais, frequência urinária anormal, inchaço das mãos, inchaço dos tornozelos ou pés, sede, dor de dentes, alterações do paladar.

**Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)**

Pode ocorrer raramente uma fratura do fêmur, especialmente em doentes em tratamento prolongado da osteoporose. Informe o seu médico se sentir dor, fraqueza ou desconforto na coxa, anca ou virilha, uma vez que pode ser uma indicação precoce de uma possível fratura do osso do fêmur. Níveis baixos de fosfato no sangue.

**Desconhecido (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)**

Reações alérgicas graves incluindo tonturas e dificuldade em respirar, inchaço principalmente na cara e garganta, diminuição da pressão sanguínea, desidratação secundária a reações de fase aguda (sintomas que ocorrem após a toma da dose tais como febre, vômitos e diarreia).

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Ácido Zoledrónico Hospira**

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sabem como conservar Ácido Zoledrónico Hospira adequadamente.

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no saco, após VAL.
- Antes de aberto, o saco não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Após abertura do saco, o medicamento deverá ser utilizado imediatamente a fim de evitar contaminação microbiológica. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento prévios à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C – 8°C. A solução refrigerada deverá atingir a temperatura ambiente previamente à administração.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Ácido Zoledrónico Hospira**

- A substância ativa é o ácido zoledrónico. Cada saco com 100 ml de solução contém 5 mg de ácido zoledrónico (sob a forma mono-hidratada).  
Um ml de solução contém 0,05 mg de ácido zoledrónico (sob a forma mono-hidratada).
- Os outros componentes são: manitol, citrato de sódio e água para preparações injetáveis.

**Qual o aspeto de Ácido Zoledrónico Hospira e conteúdo da embalagem**

Ácido Zoledrónico Hospira é uma solução límpida e incolor. É uma solução pronta a usar para perfusão, acondicionada em sacos de plástico de 100 ml. Cada embalagem contém um único saco.



**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**Fabricante**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**IE**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**SI**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**SK**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**IT**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**FI**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**UK (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

<----->

## **INFORMAÇÃO PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE**

### **Como preparar e administrar Ácido Zoledrónico Hospira**

- Ácido Zoledrónico Hospira está pronto a utilizar.

Apenas para utilização única. Qualquer porção não utilizada deve ser eliminada. A solução só deve ser utilizada caso se apresente límpida, sem partículas e incolor. Ácido Zoledrónico Hospira não pode ser misturado ou administrado por via intravenosa juntamente com qualquer outro medicamento e deve ser administrado através de uma via de perfusão independente ventilada a uma velocidade de perfusão constante. O tempo de perfusão não deve ser inferior a 15 minutos. Ácido Zoledrónico Hospira não deve ser misturado com soluções contendo cálcio. Se sujeito a refrigeração, a solução deverá atingir a temperatura ambiente antes da administração. A perfusão deverá ser preparada de acordo com técnicas assépticas. A perfusão deverá ser efetuada de acordo com a prática médica padrão.

### **Como conservar Ácido Zoledrónico Hospira**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após a data de validade impressa na embalagem e no saco, após VAL.
- Quando fechado, o saco não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Após abertura do saco, o conteúdo deverá ser utilizado imediatamente de forma a evitar contaminação microbiológica. Se não for utilizado de imediato, a duração e condições de armazenagem anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão exceder as 24 horas a 2°C - 8°C. A solução refrigerada deve ser colocada à temperatura ambiente antes da administração.