

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5mg solução para perfusão em frascos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco com 100 ml de solução contém 5 mg de ácido zoledrónico (sob a forma monohidratada).

Cada ml da solução contém 0,05 mg de ácido zoledrónico (sob a forma monohidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

A solução é límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da osteoporose:

- em mulheres pós-menopáusicas
 - em homens adultos
- com elevado risco de fratura, incluindo aqueles com fratura recente da anca causada por traumatismo ligeiro.

Tratamento da osteoporose associada à terapêutica sistémica de longa duração com glucocorticoides

- em mulheres pós-menopáusicas
- em homens adultos

com elevado risco de fratura.

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. Este procedimento é particularmente importante em idosos (≥ 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 Teva Pharma.

Osteoporose

A dose recomendada para o tratamento da osteoporose pós-menopáusica, da osteoporose em homens e tratamento da osteoporose associada à terapêutica sistémica de longa duração com glucocorticoides, é de uma única perfusão intravenosa de 5 mg de Ácido Zoledrónico Teva Pharma administrada uma vez por ano.

Não foi estabelecida a duração adequada para o tratamento da osteoporose com bifosfonatos. A necessidade da continuação do tratamento deve ser reavaliada periodicamente de acordo com os

benefícios e potenciais riscos de Ácido Zoledrónico Teva Pharma em cada doente individualmente, particularmente após 5 ou mais anos de utilização.

Em doentes que sofreram uma fratura recente da anca causada por traumatismo ligeiro, é recomendado administrar a perfusão de Ácido Zoledrónico Teva Pharma pelo menos duas semanas após a cirurgia da fratura da anca (ver secção 5.1). Em doentes que sofreram uma fratura recente da anca causada por traumatismo ligeiro, recomenda-se uma dose de carga de 50.000 a 125.000 UI de vitamina D, administrada por via oral ou intramuscular, antes da primeira perfusão de Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

Doença de Paget

Para o tratamento da doença de Paget, Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Teva Pharma. Em doentes com doença de Paget, recomenda-se veementemente a administração de suplementos de cálcio correspondentes a, pelo menos, 500 mg do elemento duas vezes por dia, durante, pelo menos, os 10 dias subsequentes à administração de Ácido Zoledrónico Teva Pharma (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 Teva Pharma 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

Ácido Zoledrónico Teva Pharma está contraindicado em doentes com depuração da creatinina < 35 ml/min (ver secções 4.3 e 4.4).

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

Populações especiais

Doentes com compromisso hepático

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

Idosos (≥ 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

A segurança e eficácia do ácido zoledrónico em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via intravenosa.

Ácido Zoledrónico Teva Pharma é administrado lentamente 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 Teva Pharma, ver secção 6.6.

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Função renal

O uso de Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 disfunção renal pré-existente ou com outros riscos incluindo idade avançada, o uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, terapêutica com diuréticos (ver secção 4.5), ou desidratação que ocorra após a administração de ácido zoledrónico. Foi observada insuficiência 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, usando a fórmula Cockcroft-Gault, antes de cada dose de Ácido Zoledrónico Teva Pharma.
- 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.
- Ácido Zoledrónico Teva Pharma deve ser usado com precaução quando é usado concomitantemente com outros medicamentos que podem ter impacto na função renal (ver secção 4.5).
- Doentes, especialmente os doentes idosos e aqueles que se encontrem a receber terapêutica com diuréticos, devem ser apropriadamente hidratados previamente à administração de Ácido Zoledrónico Teva Pharma.
- A dose única de Ácido Zoledrónico Teva Pharma não deve exceder 5 mg e a duração da perfusão deve ser pelo menos de 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 iniciar o tratamento com Ácido Zoledrónico Teva Pharma (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 Teva Pharma (ver secção 4.8).

Recomenda-se a ingestão de quantidades adequadas de cálcio e vitamina D em associação com o tratamento com Ácido Zoledrónico Teva Pharma. Além disso, em doentes com doença de Paget, recomenda-se veementemente a administração de suplementos de cálcio correspondentes a, pelo menos, 500 mg do elemento duas vezes por dia, durante, pelo menos, os 10 dias subsequentes à administração de Ácido Zoledrónico Teva Pharma (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 Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 bisfosfonatos, 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 bisfosfonatos 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.

Geral

A incidência dos sintomas pós-dose que ocorrem nos primeiros três dias após a administração de Ácido Zoledrónico Teva Pharma pode ser reduzida com a administração de paracetamol ou ibuprofeno pouco tempo depois da administração de Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

Estão disponíveis outros produtos contendo ácido zoledrónico como substância ativa para indicações oncológicas. Os doentes medicados com Ácido Zoledrónico Teva Pharma não devem ser tratados com tais produtos ou qualquer outro bifosfonato concomitantemente, uma vez que o efeito combinado deste agentes é desconhecido.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 100 ml, ou seja, 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 fármacos com extensa ligação às proteínas.

O ácido zoledrónico é eliminado por excreção renal. Recomenda-se precaução na utilização de Ácido Zoledrónico Teva Pharma em associação com fármacos que possam alterar significativamente a função renal (por ex. aminoglicosídeos 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

Ácido Zoledrónico Teva Pharma não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar.

Gravidez

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

Amamentação

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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%). A incidência destas reações diminuiu marcadamente com doses anuais subsequentes de ácido zoledrónico, tendo a maior parte ocorrido nos três dias seguintes à administração de ácido zoledrónico. A maioria destas reações foram ligeiras a moderadas e resolveram-se nos três dias seguintes ao seu aparecimento. A percentagem de doentes que apresentaram reações adversas foi inferior num estudo mais pequeno (19,5%, 10,4%, 10,7% após a primeira, segunda e terceira perfusão, respetivamente), onde a profilaxia usada para as reações adversas.

Lista tabular 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 apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1

Infeções e infestações	Pouco frequentes	Gripe, nasofaringite
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Anemia
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido **	Reações de hipersensibilidade, incluindo casos raros de broncoconstrição, urticária e angioedema, e casos muito raros de reação/choque anafilático
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes Pouco frequentes	Hipocalcemia* Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes Pouco frequentes	Cefaleias, tonturas Letargia, parestesias, sonolência, tremor, síncope, disgeusia
Afeções oculares	Frequentes Pouco frequentes Raros Desconhecido **	Hiperemia ocular Conjuntivite, dor ocular Uveíte, episclerite, irite Esclerite e paroftalmia
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Vertigens
Cardiopatias	Frequentes	Fibrilhação auricular

	Pouco frequentes	Palpitações
Vasculopatias	Pouco frequentes Desconhecido **	Hipertensão, rubor Hipotensão (alguns doentes tinham fatores de risco subjacentes)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Tosse, dispneia
Doenças gastrointestinais	Frequentes Pouco frequentes	Náuseas, vômitos, diarreia Dispepsia, dor abdominal superior, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, obstipação, xerostomia, esofagite, dor de dentes, gastrite#
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Erupção cutânea, hiperidrose, prurido, eritema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes Pouco frequentes Raros Muito raros Desconhecido **	Mialgia, artralgia, dor óssea, raquialgia, dor nas extremidades Dor de pescoço, rigidez muscular, edema articular, espasmos musculares, dor no ombro, dor no peito musculoesquelética, dor muscular, rigidez articular, artrite, fraqueza muscular Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas† (reação adversa da classe dos bifosfonatos) Osteonecrose do canal auditivo externo† (reação adversa de classe aos bifosfonatos) Osteonecrose da mandíbula (ver secções .4 e 4.8 Efeitos de classe)
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes Desconhecido **	Aumento da creatinina sérica, polaquiúria, proteinúria 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)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes Frequentes Pouco frequentes Desconhecido **	Pirexia Sintomas semelhantes aos da gripe, arrepios, fadiga, astenia, dor, mal estar, reação no local de perfusão Edema periférico, sede, reação de fase aguda, dor no peito não cardíaca Desidratação secundária aos sintomas que ocorrem após a toma da dose tais como febre, vômitos e diarreia
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes Pouco frequentes	Aumento nos níveis da proteína C-reativa 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 de 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 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, todos os doentes receberam suplementos adequados de vitamina D e cálcio, na prevenção de fraturas clínicas após uma fratura recente da anca, e no ensaio da doença de Paget (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 Teva Pharma.

Notificação de suspeita 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 osteoporose pós-menopáusica (PFT)

A eficácia e a segurança de ácido zoledrónico 5 mg uma vez por ano durante 3 anos consecutivos foram demonstradas, em mulheres pós-menopáusicas (7.736 mulheres com idades entre os 65-89 anos) ou com densidade mineral óssea (DMO) do colo do fémur com valor *T-score* < -1,5 e a existência de, pelo menos, duas fraturas vertebrais ligeiras ou uma fratura vertebral moderada; ou valor *T-score* DMO do colo do fémur < -2,5 com ou sem evidência de fraturas vertebrais existentes. 85% dos doentes nunca tinham sido medicados com bifosfonatos. As mulheres que foram avaliadas quanto à incidência de fraturas vertebrais, não receberam terapêutica concomitante para a osteoporose, que

apenas foi permitida ao grupo de mulheres em que foi determinada a incidência de fraturas da anca e de todas as fraturas clínicas. A terapêutica concomitante para a osteoporose incluiu calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapêutica hormonal de substituição e tibolona; tendo sido excluídos outros bifosfonatos. Todas as mulheres receberam diariamente 1.000 a 1.500 mg de cálcio elementar e 400 a 1.200 UI de vitamina D.

Efeito nas fraturas vertebrais morfológicas

Ácido zoledrónico diminuiu a incidência de novas fraturas vertebrais no final do estudo e logo no primeiro ano (ver Tabela 2).

Tabela 2 Resumo dos resultados de eficácia nas fraturas vertebrais aos 12, 24 e 36 meses

Resultado	Ácido Zoledrónico (%)	Placebo (%)	Redução absoluta na incidência de fraturas % (IC)	Redução relativa na incidência de fraturas % (IC)
Pelo menos uma nova fratura vertebral (0–1 ano)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Pelo menos uma nova fratura vertebral (0–2 anos)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Pelo menos uma nova fratura vertebral (0–3 anos)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**
** p <0,0001				

Os doentes tratados com ácido zoledrónico com idades iguais ou superiores a 75 anos exibiram 60% de redução de risco de fraturas vertebrais comparativamente com doentes que receberam placebo (p<0,0001).

Efeito nas fraturas da anca

Ácido zoledrónico demonstrou um efeito consistente durante 3 anos, resultando numa redução de 41% do risco de ocorrência de fraturas da anca (IC 95%, 17% a 58%). A taxa de ocorrência de fratura da anca foi de 1,44% nos doentes tratados com ácido zoledrónico comparativamente a 2,49% nos doentes tratados com placebo. A redução do risco foi de 51% em doentes que nunca tinham sido medicados com bifosfonatos e 42% em doentes a quem foi permitido tomar terapêutica concomitante para a osteoporose.

Efeito em todas as fraturas clínicas

Todas as fraturas clínicas foram verificadas com base em evidência radiográfica e/ou clínica. É apresentado um resumo dos resultados na Tabela 3.

Tabela 3 Comparação da incidência de variáveis-chave de fraturas clínicas durante 3 anos, entre os tratamentos

Resultado	Ácido Zoledrónico (N=3.875) taxa de acontecimentos (%)	Placebo (N=3.861) taxa de acontecimentos (%)	Redução absoluta na taxa de acontecimentos de fraturas % (IC)	Redução do risco relativo da incidência de fraturas % (IC)
Qualquer fratura clínica (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Fratura clínica vertebral(2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Fratura não-vertebral (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*valor p <0,001, **valor p <0,0001				
(1) Exceto dedos das mãos, dedos dos pés e fraturas faciais				
(2) Incluindo fraturas clínicas de vértebras torácicas e vértebras lombares				

Efeito na densidade mineral óssea

Ácido zoledrónico aumentou significativamente a DMO da coluna lombar, da anca e do rádio distal relativamente ao placebo em todos os *timepoints* (6, 12, 24 e 36 meses). O tratamento com ácido zoledrónico traduziu-se num aumento de 6,7% da DMO da coluna lombar, 6,0% da anca total, 5,1% do colo do fémur, e 3,2% do rádio distal durante 3 anos comparativamente ao placebo.

Histologia óssea

Foram obtidas biópsias ósseas da crista ilíaca 1 ano após a terceira dose anual em 152 doentes com osteoporose pós-menopáusica tratadas com ácido zoledrónico (N=82) ou placebo (N=70). A avaliação histomorfométrica mostrou uma redução de 63% do *turnover* ósseo. Nos doentes tratados com ácido zoledrónico, não foi detetada osteomalácia, fibrose medular ou formação de osso reticular. Foi detetada tetraciclina marcada em 81 das 82 biópsias de doentes tratados com ácido zoledrónico. A análise tomográfica micro-computorizada (μ CT) demonstrou aumento do volume do osso trabecular e preservação da sua arquitetura em doentes tratados com ácido zoledrónico comparativamente aos tratados com placebo.

Marcadores de turnover ósseo

Foram avaliados a fosfatase alcalina específica do osso (FAEO), os níveis séricos de polipéptido N-terminal de colagénio tipo I (P1NP) e o C-telopéptido beta de colagénio tipo I de ligação cruzada (β -CTx) em subgrupos de 517 a 1.246 doentes, em intervalos periódicos durante o estudo. O tratamento com uma dose anual de 5 mg de ácido zoledrónico reduziu significativamente a FAEO em 30% relativamente ao valor basal aos 12 meses e manteve-se 28% abaixo dos valores basais aos 36 meses. O P1NP foi reduzido significativamente em 61% abaixo dos valores basais aos 12 meses e manteve-se 52% abaixo dos valores basais aos 36 meses. O valor de β -CTx foi reduzido significativamente em 61% abaixo dos valores basais aos 12 meses e manteve-se 55% abaixo dos valores basais aos 36 meses. Durante todo este período de tempo, os marcadores de *turnover* ósseo mantiveram-se no intervalo pré-menopáusico no final de cada ano. Doses repetidas não levaram a uma redução adicional dos marcadores de *turnover* ósseo.

Efeito na altura

No estudo na osteoporose, com a duração de três anos, foi medida a altura anualmente usando um estadiómetro. O grupo que tomou ácido zoledrónico revelou aproximadamente menos 2,5 mm de perda de altura comparativamente ao grupo que tomou placebo (IC 95%: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p<0,0001$].

Dias de incapacidade

Ácido zoledrónico reduziu significativamente o número médio de dias de atividade limitada e de dias de repouso no leito por raquialgias em 17,9 dias e 11,3 dias, respetivamente, comparativamente ao placebo e reduziu significativamente o número médio de dias de atividade limitada e de dias de repouso no leito devido a fraturas em 2,9 dias e 0,5 dias, respetivamente, comparativamente ao placebo ($p<0,01$ em todos).

Eficácia clínica no tratamento da osteoporose em doentes com elevado risco de fratura após sofrerem uma fratura recente da anca (RFT)

A incidência de fraturas clínicas, incluindo fraturas vertebrais, não vertebrais e da anca, foi determinada em 2.127 homens e mulheres com idades compreendidas entre os 50-95 anos (idade média de 74,5 anos) que sofreram uma fratura recente da anca (num período de 90 dias) causada por traumatismo ligeiro e que foram seguidos durante um tempo médio de 2 anos de tratamento em estudo. Aproximadamente 42% dos doentes apresentaram um valor de *T-score* da DMO do colo do fémur inferior a -2,5 e aproximadamente 45% dos doentes apresentaram um valor de *T-score* da DMO do colo do fémur superior a -2,5. Ácido zoledrónico foi administrado uma vez por ano, até pelo menos 211 doentes no estudo terem confirmado fraturas clínicas. Os níveis de vitamina D não foram determinados por rotina, mas a maioria dos doentes receberam uma dose de carga de vitamina D (50.000 a 125.000 UI, por via oral ou intramuscular) 2 semanas antes da perfusão. Todos os doentes receberam 1.000 a 1.500 mg de suplemento de cálcio elementar mais 800 a 1.200 UI de vitamina D por dia. Noventa e cinco por cento dos doentes receberam a perfusão duas ou mais semanas após o tratamento da fratura da anca e a mediana do tempo até perfusão foi de aproximadamente seis semanas.

após o tratamento da fratura da anca. A incidência de fraturas clínicas durante o estudo foi a variável primária de eficácia.

Eficácia em todas as fraturas clínicas

As taxas de incidência das variáveis chave de fraturas clínicas apresenta-se na Tabela 4.

Tabela 4 Comparação entre tratamentos na incidência de variáveis chave de fraturas clínicas

Observação	Ácido zoledrónico (N=1.065) taxa de acontecimentos (%)	Placebo (N=1.062) taxa de acontecimentos (%)	Redução absoluta Taxa de acontecimentos na redução absoluta das fraturas % (IC)	Redução do risco relativo na redução da incidência de fraturas % (IC)
Qualquer fratura clínica (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Fratura clínica vertebral (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Fratura não vertebral (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*valor p <0,05, **valor p <0,01				
(1) Excluindo fraturas dos dedos, dedos dos pés e faciais				
(2) Incluindo fraturas clínicas torácicas e das vértebras lombares				

Este estudo não foi desenhado para medir diferenças significativas nas fraturas da anca mas foi observada uma tendência para redução de novas fraturas da anca.

A mortalidade atribuível a todas as causas foi de 10% (101 doentes) no grupo de tratamento ácido zoledrónico comparativamente a 13% (141 doentes) no grupo placebo. Estes valores correspondem a uma redução de 28% do risco de mortalidade atribuível a todas as causas (p=0,01).

A incidência do atraso da cicatrização da fratura da anca foi comparável entre ácido zoledrónico (34 [3,2%]) e placebo (29 [2,7%]).

Efeito na densidade mineral óssea (DMO)

No estudo HORIZON-RFT o tratamento com ácido zoledrónico aumentou significativamente a DMO total na anca e no colo do fémur relativamente ao tratamento com placebo em todos os tempos do estudo. O tratamento com ácido zoledrónico deu origem ao aumento da DMO em 5,4% na anca total e em 4,3% no colo do fémur durante 24 meses comparativamente com o placebo.

Eficácia clínica em homens

No estudo HORIZON-RFT foram aleatorizados 508 homens e 185 doentes tinham uma DMO avaliada aos 24 meses. Aos 24 meses foi observado um aumento significativo semelhante de 3,6% na DMO da anca total em doentes tratados com ácido zoledrónico quando comparado com os efeitos observados em mulheres pós-menopáusicas no estudo HORIZON RFT. O estudo não tinha robustez para demonstrar uma redução nas fraturas clínicas nos homens; a incidência de fraturas clínicas foi de 6,5% em homens tratados com ácido zoledrónico versus 8,7% para o placebo.

Noutro estudo em homens (estudo CZOL446M2308), uma perfusão anual de ácido zoledrónico não foi inferior ao alendronato semanal no que diz respeito à percentagem de alteração da DMO na coluna vertebral lombar aos 24 meses, relativamente ao valor basal.

Eficácia clínica na osteoporose associada à terapêutica sistémica de longa duração com glucocorticoides

A eficácia e segurança de ácido zoledrónico no tratamento e prevenção da osteoporose associada à terapêutica sistémica de longa duração com glucocorticoides foi avaliada num estudo aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação, estratificado, com controlo ativo, em 833 homens e mulheres com idades entre os 18-85 anos (idade média para os homens é 56,4 anos, para as mulheres é 53,5 anos) tratados com prednisolona oral (ou equivalente) > 7,5 mg/dia. Os doentes foram estratificados quanto à duração da utilização de glucocorticosteróides antes da aleatorização (≤ 3 meses versus > 3 meses). O estudo teve uma duração de um ano. Os doentes foram aleatorizados para receberem uma perfusão

única de ácido zoledrónico 5 mg ou risedronato oral 5 mg por dia durante um ano. Todos os participantes receberam 1.000 mg de cálcio elementar e 400 a 1.000 UI de vitamina D por dia como suplementos. A eficácia era demonstrada se fosse observada, sequencialmente, não inferioridade relativamente ao risedronato no que diz respeito à percentagem de alteração da DMO da coluna lombar aos 12 meses, relativamente ao valor basal, nas subpopulações de tratamento e prevenção, respetivamente. A maioria dos doentes continuou a receber glucocorticoides durante o período de um ano em que decorreu o ensaio.

Efeito na densidade mineral óssea (DMO)

O aumento da DMO na coluna lombar e no colo do fémur aos 12 meses, foi significativamente maior no grupo tratado com ácido zoledrónico comparativamente ao risedronato (todos $p < 0,3$). Na subpopulação de doentes tratados com glucocorticosteróides durante mais de 3 meses antes da aleatorização, Ácido Zoledrónico Teva Pharma aumentou a DMO da coluna lombar em 4,06% *versus* 2,71% para o risedronato (diferença média: 1,36%; $p < 0,001$). Na subpopulação de doentes tratados com glucocorticosteróides durante 3 meses ou menos antes da aleatorização, ácido zoledrónico aumentou a DMO da coluna lombar em 2,60% *versus* 0,64% para o risedronato (diferença média: 1,96%, $p < 0,001$). O estudo não tinha potência para mostrar uma redução das fraturas clínicas comparativamente ao risedronato. A incidência das fraturas foi de 8 para os doentes tratados com ácido zoledrónico *versus* 7 para os doentes tratados com risedronato ($p=0,8055$).

Eficácia clínica no tratamento da doença óssea de Paget

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, 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 o 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 Teva Pharma e que, mais tarde, tiveram uma recaída da doença durante o período de observação prolongado, repetiram o tratamento com ácido zoledrónico Teva Pharma 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.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação 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, na osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com elevado risco de fratura, na osteoporose em homens com elevado risco de fratura e na prevenção de fraturas clínicas após fratura da anca em homens e mulheres (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, cada 28 dias. As fases iniciais de eliminação (α e β , 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 ± 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 Teva Pharma 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 pode ser misturado com soluções contendo cálcio. Não pode ser misturado ou administrado por via intravenosa com quaisquer outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

18 meses

Após abertura: a estabilidade física e química durante a utilização foi demonstrada por 24 horas a 2°C-8°C e 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

Se refrigerado, deixar a solução refrigerada atingir a temperatura ambiente antes da administração.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de plástico polímero de olefina cíclica (POC), equipado com rolha de borracha de butil/clorobutil e cápsula de fecho de alumínio equipada com um disco de abertura fácil (flip off) de plástico violeta.

Cada frasco contém 100 ml de solução.

Ácido Zoledrónico Teva Pharma é comercializado em embalagens de 1 frasco e em embalagens múltiplas de 5 (5 x 1) ou 10 (10 x 1) frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Apenas para utilização única.

A solução só deve ser utilizada se límpida e sem partículas visíveis ou descoloração.

Se sujeito a refrigeração, a solução deverá atingir a temperatura ambiente antes da administração. A perfusão deverá ser preparada de acordo com técnicas assépticas.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/12/772/001

EU/1/12/772/002

EU/1/12/772/005

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

Data da primeira autorização: 16 de agosto de 2012

Data da última renovação:

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>.

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solução para perfusão em sacos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saco contém 5 mg de ácido zoledrónico (sob a forma monohidratada).

Cada ml da solução contém 0,05 mg de ácido zoledrónico (sob a forma monohidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

A solução é límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da osteoporose:

- em mulheres pós-menopáusicas
 - em homens adultos
- com elevado risco de fratura, incluindo aqueles com fratura recente da anca causada por traumatismo ligeiro.

Tratamento da osteoporose associada à terapêutica sistémica de longa duração com glucocorticoides

- em mulheres pós-menopáusicas
- em homens adultos

com elevado risco de fratura.

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 Teva Pharma. Este procedimento é particularmente importante em idosos (≥ 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 Teva Pharma.

Osteoporose

A dose recomendada para o tratamento da osteoporose pós-menopáusica, da osteoporose em homens e tratamento da osteoporose associada à terapêutica sistémica de longa duração com glucocorticoides, é de uma única perfusão intravenosa de 5 mg de Ácido Zoledrónico Teva Pharma administrada uma vez por ano.

Não foi estabelecida a duração adequada para o tratamento da osteoporose com bifosfonatos. A necessidade da continuação do tratamento deve ser reavaliada periodicamente de acordo com os

benefícios e potenciais riscos de Ácido Zoledrónico Teva Pharma em cada doente individualmente, particularmente após 5 ou mais anos de utilização.

Em doentes que sofreram uma fratura recente da anca causada por traumatismo ligeiro, é recomendado administrar a perfusão de Ácido Zoledrónico Teva Pharma pelo menos duas semanas após a cirurgia da fratura da anca (ver secção 5.1). Em doentes que sofreram uma fratura recente da anca causada por traumatismo ligeiro, recomenda-se uma dose de carga de 50.000 a 125.000 UI de vitamina D, administrada por via oral ou intramuscular, antes da primeira perfusão de Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

Doença de Paget

Para o tratamento da doença de Paget, Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Teva Pharma. Em doentes com doença de Paget, recomenda-se veementemente a administração de suplementos de cálcio correspondentes a, pelo menos, 500 mg do elemento duas vezes por dia, durante, pelo menos, os 10 dias subsequentes à administração de Ácido Zoledrónico Teva Pharma (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 Teva Pharma 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

Ácido Zoledrónico Teva Pharma está contraindicado em doentes com depuração da creatinina < 35 ml/min (ver secções 4.3 e 4.4).

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

Doentes com compromisso hepático

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

Idosos (≥ 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

A segurança e eficácia do ácido zoledrónico em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via intravenosa.

Ácido Zoledrónico Teva Pharma é administrado lentamente 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 Teva Pharma, ver secção 6.6.

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Função renal

O uso de Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 disfunção renal pré-existente ou com outros riscos incluindo idade avançada, o uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, terapêutica com diuréticos (ver secção 4.5), ou desidratação que ocorra após a administração de ácido zoledrónico. Foi observada insuficiência 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, usando a fórmula Cockcroft-Gault, antes de cada dose de Ácido Zoledrónico Teva Pharma.
- 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.
- Ácido Zoledrónico Teva Pharma deve ser usado com precaução quando é usado concomitantemente com outros medicamentos que podem ter impacto na função renal (ver secção 4.5).
- Doentes, especialmente os doentes idosos e aqueles que se encontrem a receber terapêutica com diuréticos, devem ser apropriadamente hidratados previamente à administração de Ácido Zoledrónico Teva Pharma.
- A dose única de Ácido Zoledrónico Teva Pharma não deve exceder 5 mg e a duração da perfusão deve ser pelo menos de 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 iniciar o tratamento com Ácido Zoledrónico Teva Pharma (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 Teva Pharma (ver secção 4.8).

Recomenda-se a ingestão de quantidades adequadas de cálcio e vitamina D em associação com o tratamento com Ácido Zoledrónico Teva Pharma. Além disso, em doentes com doença de Paget, recomenda-se veementemente a administração de suplementos de cálcio correspondentes a, pelo menos, 500 mg do elemento duas vezes por dia, durante, pelo menos, os 10 dias subsequentes à administração de Ácido Zoledrónico Teva Pharma (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 Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 bisfosfonatos, 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 bisfosfonatos 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.

Geral

A incidência dos sintomas pós-dose que ocorrem nos primeiros três dias após a administração de Ácido Zoledrónico Teva Pharma pode ser reduzida com a administração de paracetamol ou ibuprofeno pouco tempo depois da administração de Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

Estão disponíveis outros produtos contendo ácido zoledrónico como substância ativa para indicações oncológicas. Os doentes medicados com Ácido Zoledrónico Teva Pharma não devem ser tratados com tais produtos ou qualquer outro bifosfonato concomitantemente, uma vez que o efeito combinado deste agentes é desconhecido.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 100 ml, ou seja, 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 fármacos com extensa ligação às proteínas.

O ácido zoledrónico é eliminado por excreção renal. Recomenda-se precaução na utilização de Ácido Zoledrónico Teva Pharma em associação com fármacos que possam alterar significativamente a função renal (por ex. aminoglicosídeos 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

Ácido Zoledrónico Teva Pharma não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar.

Gravidez

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

Amamentação

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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%), artralguas (4,8%) e cefaleias (5,1%). A incidência destas reações diminuiu marcadamente com doses anuais subsequentes de ácido zoledrónico, tendo a maior parte ocorrido nos três dias seguintes à administração de ácido zoledrónico. A maioria destas reações foram ligeiras a moderadas e resolveram-se nos três dias seguintes ao seu aparecimento. A percentagem de doentes que apresentaram reações adversas foi inferior num estudo mais pequeno (19,5%, 10,4%, 10,7% após a primeira, segunda e terceira perfusão, respetivamente), onde a profilaxia usada para as reações adversas.

Lista tabular 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 apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1

Infeções e infestações	Pouco frequentes	Gripe, nasofaringite
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Anemia
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido **	Reações de hipersensibilidade, incluindo casos raros de broncoconstrição, urticária e angioedema, e casos muito raros de reação/choque anafilático
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes Pouco frequentes	Hipocalcemia* Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes Pouco frequentes	Cefaleias, tonturas Letargia, parestesias, sonolência, tremor, síncope, disgeusia
Afeções oculares	Frequentes Pouco frequentes Raros Desconhecido **	Hiperemia ocular Conjuntivite, dor ocular Uveíte, episclerite, irite Esclerite e paroftalmia
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Vertigens
Cardiopatias	Frequentes	Fibrilhação auricular

	Pouco frequentes	Palpitações
Vasculopatias	Pouco frequentes Desconhecido **	Hipertensão, rubor Hipotensão (alguns doentes tinham fatores de risco subjacentes)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Tosse, dispneia
Doenças gastrointestinais	Frequentes Pouco frequentes	Náuseas, vômitos, diarreia Dispepsia, dor abdominal superior, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, obstipação, xerostomia, esofagite, dor de dentes, gastrite#
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Erupção cutânea, hiperidrose, prurido, eritema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes Pouco frequentes Raros Muito raros Desconhecido **	Mialgia, artralgia, dor óssea, raquialgia, dor nas extremidades Dor de pescoço, rigidez muscular, edema articular, espasmos musculares, dor no ombro, dor no peito musculoesquelética, dor muscular, rigidez articular, artrite, fraqueza muscular Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas† (reação adversa da classe dos bifosfonatos) Osteonecrose do canal auditivo externo† (reação adversa de classe aos bifosfonatos) Osteonecrose da mandíbula (ver secções .4 e 4.8 Efeitos de classe)
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes Desconhecido **	Aumento da creatinina sérica, polaquiúria, proteinúria 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)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes Frequentes Pouco frequentes Desconhecido **	Pirexia Sintomas semelhantes aos da gripe, arrepios, fadiga, astenia, dor, mal estar, reação no local de perfusão Edema periférico, sede, reação de fase aguda, dor no peito não cardíaca Desidratação secundária aos sintomas que ocorrem após a toma da dose tais como febre, vômitos e diarreia
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes Pouco frequentes	Aumento nos níveis da proteína C-reativa 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 de 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 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, todos os doentes receberam suplementos adequados de vitamina D e cálcio, na prevenção de fraturas clínicas após uma fratura recente da anca, e no ensaio da doença de Paget (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 Teva Pharma.

Notificação de suspeita 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 osteoporose pós-menopáusica (PFT)

A eficácia e a segurança de ácido zoledrónico 5 mg uma vez por ano durante 3 anos consecutivos foram demonstradas, em mulheres pós-menopáusicas (7.736 mulheres com idades entre os 65-89 anos) ou com densidade mineral óssea (DMO) do colo do fémur com valor *T-score* < -1,5 e a existência de, pelo menos, duas fraturas vertebrais ligeiras ou uma fratura vertebral moderada; ou valor *T-score* DMO do colo do fémur < -2,5 com ou sem evidência de fraturas vertebrais existentes. 85% dos doentes nunca tinham sido medicados com bifosfonatos. As mulheres que foram avaliadas quanto à incidência de fraturas vertebrais, não receberam terapêutica concomitante para a osteoporose, que

apenas foi permitida ao grupo de mulheres em que foi determinada a incidência de fraturas da anca e de todas as fraturas clínicas. A terapêutica concomitante para a osteoporose incluiu calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapêutica hormonal de substituição e tibolona; tendo sido excluídos outros bifosfonatos. Todas as mulheres receberam diariamente 1.000 a 1.500 mg de cálcio elementar e 400 a 1.200 UI de vitamina D.

Efeito nas fraturas vertebrais morfológicas

Ácido zoledrónico diminuiu a incidência de novas fraturas vertebrais no final do estudo e logo no primeiro ano (ver Tabela 2).

Tabela 2 Resumo dos resultados de eficácia nas fraturas vertebrais aos 12, 24 e 36 meses

Resultado	Ácido Zoledrónico (%)	Placebo (%)	Redução absoluta na incidência de fraturas % (IC)	Redução relativa na incidência de fraturas % (IC)
Pelo menos uma nova fratura vertebral (0–1 ano)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Pelo menos uma nova fratura vertebral (0–2 anos)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Pelo menos uma nova fratura vertebral (0–3 anos)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**
** p <0,0001				

Os doentes tratados com ácido zoledrónico com idades iguais ou superiores a 75 anos exibiram 60% de redução de risco de fraturas vertebrais comparativamente com doentes que receberam placebo (p<0,0001).

Efeito nas fraturas da anca

Ácido zoledrónico demonstrou um efeito consistente durante 3 anos, resultando numa redução de 41% do risco de ocorrência de fraturas da anca (IC 95%, 17% a 58%). A taxa de ocorrência de fratura da anca foi de 1,44% nos doentes tratados com ácido zoledrónico comparativamente a 2,49% nos doentes tratados com placebo. A redução do risco foi de 51% em doentes que nunca tinham sido medicados com bifosfonatos e 42% em doentes a quem foi permitido tomar terapêutica concomitante para a osteoporose.

Efeito em todas as fraturas clínicas

Todas as fraturas clínicas foram verificadas com base em evidência radiográfica e/ou clínica. É apresentado um resumo dos resultados na Tabela 3.

Tabela 3 Comparação da incidência de variáveis-chave de fraturas clínicas durante 3 anos, entre os tratamentos

Resultado	Ácido Zoledrónico (N=3.875) taxa de acontecimentos (%)	Placebo (N=3.861) taxa de acontecimentos (%)	Redução absoluta na taxa de acontecimentos de fraturas % (IC)	Redução do risco relativo da incidência de fraturas % (IC)
Qualquer fratura clínica (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Fratura clínica vertebral(2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Fratura não-vertebral (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*valor p <0,001, **valor p <0,0001				
(1) Exceto dedos das mãos, dedos dos pés e fraturas faciais				
(2) Incluindo fraturas clínicas de vértebras torácicas e vértebras lombares				

Efeito na densidade mineral óssea

Ácido zoledrónico aumentou significativamente a DMO da coluna lombar, da anca e do rádio distal relativamente ao placebo em todos os *timepoints* (6, 12, 24 e 36 meses). O tratamento com ácido zoledrónico traduziu-se num aumento de 6,7% da DMO da coluna lombar, 6,0% da anca total, 5,1% do colo do fémur, e 3,2% do rádio distal durante 3 anos comparativamente ao placebo.

Histologia óssea

Foram obtidas biópsias ósseas da crista ilíaca 1 ano após a terceira dose anual em 152 doentes com osteoporose pós-menopáusica tratadas com ácido zoledrónico (N=82) ou placebo (N=70). A avaliação histomorfométrica mostrou uma redução de 63% do *turnover* ósseo. Nos doentes tratados com ácido zoledrónico, não foi detetada osteomalácia, fibrose medular ou formação de osso reticular. Foi detetada tetraciclina marcada em 81 das 82 biópsias de doentes tratados com ácido zoledrónico. A análise tomográfica micro-computorizada (μ CT) demonstrou aumento do volume do osso trabecular e preservação da sua arquitetura em doentes tratados com ácido zoledrónico comparativamente aos tratados com placebo.

Marcadores de turnover ósseo

Foram avaliados a fosfatase alcalina específica do osso (FAEO), os níveis séricos de polipéptido N-terminal de colagénio tipo I (P1NP) e o C-telopéptido beta de colagénio tipo I de ligação cruzada (β -CTx) em subgrupos de 517 a 1.246 doentes, em intervalos periódicos durante o estudo. O tratamento com uma dose anual de 5 mg de ácido zoledrónico reduziu significativamente a FAEO em 30% relativamente ao valor basal aos 12 meses e manteve-se 28% abaixo dos valores basais aos 36 meses. O P1NP foi reduzido significativamente em 61% abaixo dos valores basais aos 12 meses e manteve-se 52% abaixo dos valores basais aos 36 meses. O valor de β -CTx foi reduzido significativamente em 61% abaixo dos valores basais aos 12 meses e manteve-se 55% abaixo dos valores basais aos 36 meses. Durante todo este período de tempo, os marcadores de *turnover* ósseo mantiveram-se no intervalo pré-menopáusico no final de cada ano. Doses repetidas não levaram a uma redução adicional dos marcadores de *turnover* ósseo.

Efeito na altura

No estudo na osteoporose, com a duração de três anos, foi medida a altura anualmente usando um estadiómetro. O grupo que tomou ácido zoledrónico revelou aproximadamente menos 2,5 mm de perda de altura comparativamente ao grupo que tomou placebo (IC 95%: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p<0,0001$].

Dias de incapacidade

Ácido zoledrónico reduziu significativamente o número médio de dias de atividade limitada e de dias de repouso no leito por raquialgias em 17,9 dias e 11,3 dias, respetivamente, comparativamente ao placebo e reduziu significativamente o número médio de dias de atividade limitada e de dias de repouso no leito devido a fraturas em 2,9 dias e 0,5 dias, respetivamente, comparativamente ao placebo ($p<0,01$ em todos).

Eficácia clínica no tratamento da osteoporose em doentes com elevado risco de fratura após sofrerem uma fratura recente da anca (RFT)

A incidência de fraturas clínicas, incluindo fraturas vertebrais, não vertebrais e da anca, foi determinada em 2.127 homens e mulheres com idades compreendidas entre os 50-95 anos (idade média de 74,5 anos) que sofreram uma fratura recente da anca (num período de 90 dias) causada por traumatismo ligeiro e que foram seguidos durante um tempo médio de 2 anos de tratamento em estudo. Aproximadamente 42% dos doentes apresentaram um valor de *T-score* da DMO do colo do fémur inferior a -2,5 e aproximadamente 45% dos doentes apresentaram um valor de *T-score* da DMO do colo do fémur superior a -2,5. Ácido zoledrónico foi administrado uma vez por ano, até pelo menos 211 doentes no estudo terem confirmado fraturas clínicas. Os níveis de vitamina D não foram determinados por rotina, mas a maioria dos doentes receberam uma dose de carga de vitamina D (50.000 a 125.000 UI, por via oral ou intramuscular) 2 semanas antes da perfusão. Todos os doentes receberam 1.000 a 1.500 mg de suplemento de cálcio elementar mais 800 a 1.200 UI de vitamina D por dia. Noventa e cinco por cento dos doentes receberam a perfusão duas ou mais semanas após o tratamento da fratura da anca e a mediana do tempo até perfusão foi de aproximadamente seis semanas.

após o tratamento da fratura da anca. A incidência de fraturas clínicas durante o estudo foi a variável primária de eficácia.

Eficácia em todas as fraturas clínicas

As taxas de incidência das variáveis chave de fraturas clínicas apresenta-se na Tabela 4.

Tabela 4 Comparação entre tratamentos na incidência de variáveis chave de fraturas clínicas

Observação	Ácido zoledrónico (N=1.065) taxa de acontecimentos (%)	Placebo (N=1.062) taxa de acontecimentos (%)	Redução absoluta Taxa de acontecimentos na redução absoluta das fraturas % (IC)	Redução do risco relativo na redução da incidência de fraturas % (IC)
Qualquer fratura clínica (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Fratura clínica vertebral (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Fratura não vertebral (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*valor p <0,05, **valor p <0,01				
(1) Excluindo fraturas dos dedos, dedos dos pés e faciais				
(2) Incluindo fraturas clínicas torácicas e das vértebras lombares				

Este estudo não foi desenhado para medir diferenças significativas nas fraturas da anca mas foi observada uma tendência para redução de novas fraturas da anca.

A mortalidade atribuível a todas as causas foi de 10% (101 doentes) no grupo de tratamento ácido zoledrónico comparativamente a 13% (141 doentes) no grupo placebo. Estes valores correspondem a uma redução de 28% do risco de mortalidade atribuível a todas as causas (p=0,01).

A incidência do atraso da cicatrização da fratura da anca foi comparável entre ácido zoledrónico (34 [3,2%]) e placebo (29 [2,7%]).

Efeito na densidade mineral óssea (DMO)

No estudo HORIZON-RFT o tratamento com ácido zoledrónico aumentou significativamente a DMO total na anca e no colo do fémur relativamente ao tratamento com placebo em todos os tempos do estudo. O tratamento com ácido zoledrónico deu origem ao aumento da DMO em 5,4% na anca total e em 4,3% no colo do fémur durante 24 meses comparativamente com o placebo.

Eficácia clínica em homens

No estudo HORIZON-RFT foram aleatorizados 508 homens e 185 doentes tinham uma DMO avaliada aos 24 meses. Aos 24 meses foi observado um aumento significativo semelhante de 3,6% na DMO da anca total em doentes tratados com ácido zoledrónico quando comparado com os efeitos observados em mulheres pós-menopáusicas no estudo HORIZON RFT. O estudo não tinha robustez para demonstrar uma redução nas fraturas clínicas nos homens; a incidência de fraturas clínicas foi de 6,5% em homens tratados com ácido zoledrónico *versus* 8,7% para o placebo.

Noutro estudo em homens (estudo CZOL446M2308), uma perfusão anual de ácido zoledrónico não foi inferior ao alendronato semanal no que diz respeito à percentagem de alteração da DMO na coluna vertebral lombar aos 24 meses, relativamente ao valor basal.

Eficácia clínica na osteoporose associada à terapêutica sistémica de longa duração com glucocorticoides

A eficácia e segurança de ácido zoledrónico no tratamento e prevenção da osteoporose associada à terapêutica sistémica de longa duração com glucocorticoides foi avaliada num estudo aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação, estratificado, com controlo ativo, em 833 homens e mulheres com idades entre os 18-85 anos (idade média para os homens é 56,4 anos, para as mulheres é 53,5 anos) tratados com prednisolona oral (ou equivalente) > 7,5 mg/dia. Os doentes foram estratificados quanto à duração da utilização de glucocorticosteróides antes da aleatorização (≤ 3 meses *versus* > 3 meses).

O estudo teve uma duração de um ano. Os doentes foram aleatorizados para receberem uma perfusão única de ácido zoledrónico 5 mg ou risedronato oral 5 mg por dia durante um ano. Todos os participantes receberam 1.000 mg de cálcio elementar e 400 a 1.000 UI de vitamina D por dia como suplementos. A eficácia era demonstrada se fosse observada, sequencialmente, não inferioridade relativamente ao risedronato no que diz respeito à percentagem de alteração da DMO da coluna lombar aos 12 meses, relativamente ao valor basal, nas subpopulações de tratamento e prevenção, respetivamente. A maioria dos doentes continuou a receber glucocorticoides durante o período de um ano em que decorreu o ensaio.

Efeito na densidade mineral óssea (DMO)

O aumento da DMO na coluna lombar e no colo do fémur aos 12 meses, foi significativamente maior no grupo tratado com ácido zoledrónico comparativamente ao risedronato (todos $p < 0,3$). Na subpopulação de doentes tratados com glucocorticosteróides durante mais de 3 meses antes da aleatorização, Ácido Zoledrónico Teva Pharma aumentou a DMO da coluna lombar em 4,06% *versus* 2,71% para o risedronato (diferença média: 1,36%; $p < 0,001$). Na subpopulação de doentes tratados com glucocorticosteróides durante 3 meses ou menos antes da aleatorização, ácido zoledrónico aumentou a DMO da coluna lombar em 2,60% *versus* 0,64% para o risedronato (diferença média: 1,96%, $p < 0,001$). O estudo não tinha potência para mostrar uma redução das fraturas clínicas comparativamente ao risedronato. A incidência das fraturas foi de 8 para os doentes tratados com ácido zoledrónico *versus* 7 para os doentes tratados com risedronato ($p=0,8055$).

Eficácia clínica no tratamento da doença óssea de Paget

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, 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 o 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.

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, na osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com elevado risco de fratura, na osteoporose em homens com elevado risco de fratura e na prevenção de fraturas clínicas após fratura da anca em homens e mulheres (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, cada 28 dias. As fases iniciais de eliminação (α e β , 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 ± 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 Teva Pharma 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 pode ser misturado com soluções contendo cálcio. Não pode ser misturado ou administrado por via intravenosa com quaisquer outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

18 meses.

Após abertura: a estabilidade física e química durante a utilização foi demonstrada por 24 horas a 2°C-8°C e 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

Se refrigerado, deixar a solução refrigerada atingir a temperatura ambiente antes da administração.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saco multicamada de poliolefina/estireno-etileno-butileno com porta fechada para perfusão SFC de polipropileno, com rolha de borracha e cápsula de fecho.
Cada saco contém 100 ml de solução.

Ácido Zoledrónico Teva Pharma é comercializado em embalagens múltiplas de 5 (5 x 1) ou 10 (10 x 1) sacos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Apenas para utilização única.

A solução só deve ser utilizada se límpida e sem partículas visíveis ou descoloração.

Se sujeito a refrigeração, a solução deverá atingir a temperatura ambiente antes da administração. A perfusão deverá ser preparada de acordo com técnicas assépticas.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/12/772/003

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

Data da primeira autorização: 16 de agosto de 2012

Data da última renovação:

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>.

Medicamento já não autorizado

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 dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
HU-2100 Godollo
Hungria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

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

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança 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 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 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 de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve fornecer um programa educacional a todos os médicos que prescrevam/ utilizem o Ácido Zoledrónico Teva Pharma para o tratamento da osteoporose antes do lançamento nos Estados Membros. O titular da AIM tem de acordar o conteúdo e

formato do material educacional, junto com um plano de comunicação, com a autoridade competente nacional no Estado Membro antes da distribuição do programa educacional.

O programa educacional contém o seguinte:

- Material educacional para o médico
- Material educacional para o doente

O material educacional para o médico deve conter as seguintes mensagens chave:

- Necessidade de calcular a creatinina sérica com base no peso corporal atual usando a fórmula de Cockcroft-Gault antes do tratamento com Ácido Zoledrónico Teva Pharma
- Contraindicação em doentes com depuração da creatinina <35 ml/min
- Contraindicação na gravidez e em mulheres a amamentar, devido ao potencial de teratogenicidade
- Necessidade de assegurar uma hidratação adequada do doente especialmente em doentes com idade avançada e em doentes que fazem terapêutica com diuréticos.
- Necessidade de perfundir Ácido Zoledrónico Teva Pharma lentamente durante um período não inferior a 15 minutos
- Regime de administração anual
- Que todos os doentes devem receber o material educativo e ser aconselhados sobre:
 - A necessidade de tomar suplementos de cálcio e vitamina D, realizar atividade física adequada, não fumar e dieta saudável
 - Principais sinais e sintomas de efeitos secundários graves
 - Quando procurar atenção do profissional de saúde

O material educacional para o doente deve conter as seguintes mensagens chave:

- Contraindicação na gravidez e em mulheres a amamentar
- Necessidade de tomar suplementos de cálcio e vitamina D, realizar atividade física adequada, não fumar e ter uma dieta saudável
- Sinais e sintomas chave de efeitos secundários graves
- Quando se deve dirigir com urgência ao prestador de cuidados de saúde

Além disso, devem ser incluídos os seguintes documentos no pacote de informação destinado ao doente:

- Folheto informativo
- Cartão de alerta para o doente sobre osteonecrose da mandíbula.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM PRIMÁRIA (sem blue box)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solução para perfusão em frascos
ácido zoledrónico

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco contém 5 mg de ácido zoledrónico (sob a forma de monohidratada).
Cada ml de solução contém 0,05 mg de ácido zoledrónico (sob a forma de monohidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Manitol, citrato de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

1 frasco de 100 ml. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Somente para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

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**

EXP:

Após abertura: 24^h horas at 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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/12/772/001 embalagem múltipla com 5 frascos
EU/1/12/772/002 embalagem múltipla com 10 frascos

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (com blue box)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solução para perfusão em frascos
ácido zoledrónico

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco contém 5 mg de ácido zoledrónico (sob a forma de monohidratada).
Cada ml de solução contém 0,05 mg de ácido zoledrónico (sob a forma de monohidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Manitol, citrato de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

Embalagem múltipla : 5 frascos de 100 ml

Embalagem múltipla: 10 frascos de 100 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Somente para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

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**

EXP:

Após abertura: 24^h horas at 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 utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/12/772/001 embalagem múltipla com 5 frascos
EU/1/12/772/002 embalagem múltipla com 10 frascos

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO A DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DA EMBALAGEM UNITÁRIA (com blue box)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solução para perfusão em frascos
ácido zoledrónico

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco contém 5 mg de ácido zoledrónico (sob a forma de monohidratada).
Cada ml de solução contém 0,05 mg de ácido zoledrónico (sob a forma de monohidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Manitol, citrato de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

1 frasco de 100 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Somente para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

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**

EXP:

Após abertura: 24^h horas at 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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/12/772/005 1 frasco

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**ROTÚLO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solução para perfusão
ácido zoledrónico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco contém 5 mg de ácido zoledrónico (sob a forma de monohidratada).
Cada ml de solução contém 0,05 mg de ácido zoledrónico (sob a forma de monohidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Manitol, citrato de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

100 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Somente para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

Após abertura: 24^h horas at 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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/12/772/001 embalagem múltipla com 5 frascos
EU/1/12/772/002 embalagem múltipla com 10 frascos
EU/1/12/772/005 1 frasco

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SACO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solução para perfusão
ácido zoledrónico

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada saco contém 5 mg de ácido zoledrónico (sob a forma de monohidratada).
Cada ml de solução contém 0,05 mg de ácido zoledrónico (sob a forma de monohidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Manitol, citrato de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

100 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Somente para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

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**

EXP:

Após abertura: 24^h horas at 2°C - 8°C

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/12/772/003 embalagem múltipla com 5 sacos
EU/1/12/772/004 embalagem múltipla com 10 sacos

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO A DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**INVOLÚCRO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solução para perfusão
ácido zoledrónico

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada saco contém 5 mg de ácido zoledrónico (sob a forma de monohidratada).
Cada ml de solução contém 0,05 mg de ácido zoledrónico (sob a forma de monohidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Manitol, citrato de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

1 saco de 100 ml. Componente de uma embalagem múltipla, não poderá ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Somente para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

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**

EXP:

Após abertura: 24^h horas at 2°C - 8°C

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/12/772/003 embalagem múltipla com 5 sacos
EU/1/12/772/004 embalagem múltipla com 10 sacos

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (com blue box)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solução para perfusão
ácido zoledrónico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saco contém 5 mg de ácido zoledrónico (sob a forma de monohidratada).
Cada ml de solução contém 0,05 mg de ácido zoledrónico (sob a forma de monohidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Manitol, citrato de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

Embalagem múltipla : 5 sacos de 100 ml
Embalagem múltipla: 10 sacos de 100 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Somente para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

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**

EXP:

Após abertura: 24 horas at 2°C - 8°C

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/12/772/003 embalagem múltipla com 5 sacos

EU/1/12/772/004 embalagem múltipla com 10 sacos

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solução para perfusão em frascos 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Ácido Zoledrónico Teva Pharma e para que é utilizado

Ácido Zoledrónico Teva Pharma contém a substância ativa ácido zoledrónico. Pertence a um grupo de medicamentos denominados bifosfonatos e é utilizado para o tratamento de mulheres pós-menopáusicas e homens adultos com osteoporose ou osteoporose causada pelo tratamento com corticosteroides usados para tratar inflamações e da doença óssea de Paget em adultos.

Osteoporose

A osteoporose é uma doença que se caracteriza pelo adelgaçamento e enfraquecimento dos ossos sendo comum em mulheres após a menopausa, mas também pode ocorrer em homens. Na menopausa, os ovários das mulheres deixam de produzir a hormona feminina estrogénio, que é importante para a saúde óssea. Após a menopausa, ocorre perda de massa óssea, tornando-se os ossos mais frágeis e suscetíveis a fratura. A osteoporose também pode ocorrer em homens ou mulheres devido ao uso prolongado de esteroides, que podem afetar a resistência dos ossos. Muitos doentes com osteoporose não apresentam sintomas mas apresentam risco de fratura óssea porque a osteoporose torna os seus ossos frágeis. A diminuição dos níveis circulantes de hormonas sexuais, principalmente estrogénios convertidos a partir de androgénios, também desempenham um papel na perda óssea mais gradual observada em homens. Tanto em mulheres como em homens, Ácido Zoledrónico Teva Pharma fortalece o osso e, portanto, torna menos provável a fratura. Ácido Zoledrónico Teva Pharma também é utilizado em doentes que fraturaram recentemente a anca após um traumatismo ligeiro, tal como uma queda e como tal apresentam risco de fraturas ósseas subsequentes.

Doença óssea de Paget

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 Teva Pharma 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 Teva Pharma

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

Não lhe deverá ser administrado Ácido Zoledrónico Teva Pharma

- se tem alergia ao ácido zoledrónico, outros bifosfonatos ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem hipocalcemia (isto significa que tem 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, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Ácido Zoledrónico Teva Pharma

- se está a ser tratado com qualquer medicamento que contenha ácido zoledrónico, que é a mesma substância ativa de Ácido Zoledrónico Teva Pharma (o 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.
- se lhe foram retirados segmentos do seu intestino.

Um efeito secundário denominado osteonecrose da mandíbula (ONM) (lesão do osso no maxilar) tem sido notificado durante a comercialização em doentes tratados com Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Teva Pharma, 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 bisfosfonato (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 Teva Pharma.

Durante o tratamento com Ácido Zoledrónico Teva Pharma, 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 submeter-se a 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 Teva Pharma. 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 solicitar análises sanguíneas para avaliar o funcionamento dos seus rins (níveis de creatinina) antes de cada administração de Ácido zoledrónico Teva Pharma. É importante que beba

pelo menos um ou dois copos de um líquido (como por exemplo água), algumas horas antes de lhe ser administrado Ácido zoledrónico Teva Pharma, tal como o seu médico ou enfermeiro lhe indicou.

Crianças e adolescentes

Ácido zoledrónico Teva Pharma não está recomendado para pessoas com idade inferior a 18 anos. Não foi estudado o uso de Ácido zoledrónico Teva Pharma em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Ácido Zoledrónico Teva Pharma

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier 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. aminoglicosídeos) 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 Teva Pharma.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Ácido Zoledrónico Teva Pharma contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 100 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Ácido Zoledrónico Teva Pharma

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

Osteoporose

A dose recomendada é de 5 mg administrada, na forma de uma perfusão anual numa veia pelo médico ou enfermeiro. A perfusão demorará, pelo menos, 15 minutos.

Caso tenha sofrido recentemente uma fratura da anca, recomenda-se que Ácido Zoledrónico Teva Pharma lhe seja administrado duas ou mais semanas após a cirurgia de reconstituição da anca.

É importante tomar suplementos de cálcio e vitamina D (ex. comprimidos) de acordo com as instruções do seu médico.

Na osteoporose, Ácido Zoledrónico Teva Pharma atua durante um ano. O seu médico irá informá-lo quando deve tomar a próxima dose.

Doença de Paget

Para o tratamento da doença de Paget, Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 (ex. comprimidos) durante, pelo menos, os dez dias seguintes à administração de Ácido Zoledrónico Teva Pharma. 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 Teva Pharma com alimentos e bebidas

Assegure-se de que bebe líquidos suficientes (pelo menos um ou dois copos) antes e depois de lhe ser administrado Ácido Zoledrónico Teva Pharma, conforme indicado pelo seu médico. Pode comer normalmente no dia em que lhe for administrado Ácido Zoledrónico Teva Pharma. Tal é especialmente importante em doentes que tomam diuréticos e em doentes idosos (65 anos ou mais).

Caso se tenha esquecido de uma dose de Ácido Zoledrónico Teva Pharma

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

Antes de parar a terapêutica com Ácido Zoledrónico Teva Pharma

Se está a considerar parar o tratamento com Ácido Zoledrónico Teva Pharma, 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 Teva Pharma.

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

Os efeitos secundários 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 secundários, 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 Teva Pharma. 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 secundários. A possibilidade de sentir estes efeitos secundários diminui com as doses subsequentes de Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

Efeitos secundários que podem ser graves

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

Verificaram-se casos de irregularidade dos batimentos cardíacos (fibrilhação auricular) em doentes medicados com Ácido Zoledrónico Teva Pharma para o tratamento da osteoporose pós-menopáusia. Atualmente, não é claro se Ácido Zoledrónico Teva Pharma causa essa irregularidade dos batimentos cardíacos, mas deve informar o seu médico se sentir este sintoma após lhe ser administrado Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Inchaço, vermelhidão, dor e coceira 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.

Desconhecidos (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 Teva Pharma ou depois de ter terminado o tratamento.

Podem ocorrer distúrbios renais (por exemplo, diminuição da produção de urina). O seu médico deve solicitar análises sanguíneas para verificar a sua função renal antes de cada administração de Ácido Zoledrónico Teva Pharma. É importante que beba pelo menos um ou dois copos de uma bebida (como por exemplo água), algumas horas antes de lhe ser administrado Ácido Zoledrónico Teva Pharma, tal como indicado pelo seu médico.

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

Ácido Zoledrónico Teva Pharma pode causar outros efeitos secundários

Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 pessoa em 10

Febre.

Frequentes podem afetar 1 a 10 pessoas em 100

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 (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 formigueliro, especialmente na região em redor da boca.

Pouco frequentes podem afetar 1 a 10 pessoas em 1.000

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 formigueliro 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 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.

Desconhecidos (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 sintomas que ocorrem após a toma da dose tais como febre, vômitos e diarreia.

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Ácido Zoledrónico Teva Pharma

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sabem como conservar Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 frasco, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Antes de aberto, o frasco não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Após abertura do frasco, a estabilidade físico-química em uso foi demonstrada por 24°C a 2°C-8°C e 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C. Deixar a solução refrigerada atingir a temperatura ambiente antes da administração.
- Não utilize este medicamento se verificar qualquer descoloração ou partículas na solução.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização (ou no lixo doméstico). Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ácido Zoledrónico Teva Pharma

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

Qual o aspeto de Ácido Zoledrónico Teva Pharma e conteúdo da embalagem

Ácido Zoledrónico Teva Pharma é uma solução límpida e incolor. Apresenta-se em frascos de plástico incolor. Cada frasco contém 100 ml de solução. É fornecido em embalagens de 1, 5 e 10. As embalagens de 5 e 10 estão apenas disponíveis em embalagens múltiplas contendo 5 ou 10 unidades, cada contendo 1 frasco.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

Fabricante:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Hungria

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzenimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Sími: +358 20 180 5900

Tel: +421 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα

Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā

Tel: +371 673 23 666

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44 1323 501 111

Este folheto foi revisto pela última vez em <{ MM/AAAA }> <{ mês de AAAA }>.

Outras fontes de informação

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

<-----

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Como preparar e administrar Ácido Zoledrónico Teva Pharma

- Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solução para perfusão está pronto a utilizar.

Apenas para utilização única. Qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada. Apenas soluções incolores livres de partículas e descoloração devem ser utilizadas. Ácido Zoledrónico Teva Pharma não pode ser misturado ou administrado por via intravenosa com quaisquer outros medicamentos e deve ser administrada através de uma linha de perfusão independente a uma taxa de perfusão constante. O tempo de perfusão não deve ser inferior a 15 minutos. Ácido Zoledrónico Teva Pharma não deve entrar em contacto com soluções contendo cálcio. Se refrigerado deixar a solução refrigerada atingir a temperatura ambiente antes da administração. Durante a preparação da perfusão devem ser seguidas técnicas assépticas. A perfusão deve ser conduzida de acordo com a prática clínica padrão.

Como conservar Ácido Zoledrónico Teva Pharma

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após expirar o prazo de validade indicado no frasco, após EXP.
- Antes de aberto, o frasco não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Após abertura do frasco, o conteúdo 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 não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C - 8°C. A solução refrigerada deverá atingir a temperatura ambiente previamente à administração.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solução para perfusão em sacos 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Ácido Zoledrónico Teva Pharma e para que é utilizado

Ácido Zoledrónico Teva Pharma contém a substância ativa ácido zoledrónico. Pertence a um grupo de medicamentos denominados bifosfonatos e é utilizado para o tratamento de mulheres pós-menopáusicas e homens adultos com osteoporose ou osteoporose causada pelo tratamento com corticosteroides usados para tratar inflamações e da doença óssea de Paget em adultos.

Osteoporose

A osteoporose é uma doença que se caracteriza pelo adelgaçamento e enfraquecimento dos ossos sendo comum em mulheres após a menopausa, mas também pode ocorrer em homens. Na menopausa, os ovários das mulheres deixam de produzir a hormona feminina estrogénio, que é importante para a saúde óssea. Após a menopausa, ocorre perda de massa óssea, tornando-se os ossos mais frágeis e suscetíveis a fratura. A osteoporose também pode ocorrer em homens ou mulheres devido ao uso prolongado de esteroides, que podem afetar a resistência dos ossos. Muitos doentes com osteoporose não apresentam sintomas mas apresentam risco de fratura óssea porque a osteoporose torna os seus ossos frágeis. A diminuição dos níveis circulantes de hormonas sexuais, principalmente estrogénios convertidos a partir de androgénios, também desempenham um papel na perda óssea mais gradual observada em homens. Tanto em mulheres como em homens, Ácido Zoledrónico Teva Pharma fortalece o osso e, portanto, torna menos provável a fratura. Ácido Zoledrónico Teva Pharma também é utilizado em doentes que fraturaram recentemente a anca após um traumatismo ligeiro, tal como uma queda e como tal apresentam risco de fraturas ósseas subsequentes.

Doença óssea de Paget

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 Teva Pharma 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 Teva Pharma

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

Não lhe deverá ser administrado Ácido Zoledrónico Teva Pharma

- se tem alergia ao ácido zoledrónico, outros bifosfonatos ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem hipocalcemia (isto significa que tem 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, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Ácido Zoledrónico Teva Pharma

- se está a ser tratado com qualquer medicamento que contenha ácido zoledrónico, que é a mesma substância ativa de Ácido Zoledrónico Teva Pharma (o 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.
- se lhe foram retirados segmentos do seu intestino.

Um efeito secundário denominado osteonecrose da mandíbula (ONM) (lesão do osso no maxilar) tem sido notificado durante a comercialização em doentes tratados com Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Teva Pharma, 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 bisfosfonato (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 Teva Pharma.

Durante o tratamento com Ácido Zoledrónico Teva Pharma, 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 submeter-se a 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 Teva Pharma. 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 solicitar análises sanguíneas para avaliar o funcionamento dos seus rins (níveis de creatinina) antes de cada administração de Ácido Zoledrónico Teva Pharma. É importante que beba pelo menos um ou dois copos de um líquido (como por exemplo água), algumas horas antes de lhe ser administrado Ácido Zoledrónico Teva Pharma, tal como o seu médico ou enfermeiro lhe indicou.

Crianças e adolescentes

Ácido zoledrónico Teva Pharma não está recomendado para pessoas com idade inferior a 18 anos. Não foi estudado o uso de Ácido zoledrónico Teva Pharma em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Ácido Zoledrónico Teva Pharma

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier 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. aminoglicosídeos) 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 Teva Pharma.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Ácido Zoledrónico Teva Pharma contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 100 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Ácido Zoledrónico Teva Pharma

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

Osteoporose

A dose recomendada é de 5 mg administrada, na forma de uma perfusão anual numa veia pelo médico ou enfermeiro. A perfusão demorará, pelo menos, 15 minutos.

Caso tenha sofrido recentemente uma fratura da anca, recomenda-se que Ácido Zoledrónico Teva Pharma lhe seja administrado duas ou mais semanas após a cirurgia de reconstituição da anca.

É importante tomar suplementos de cálcio e vitamina D (ex. comprimidos) de acordo com as instruções do seu médico.

Na osteoporose, Ácido Zoledrónico Teva Pharma atua durante um ano. O seu médico irá informá-lo quando deve tomar a próxima dose.

Doença de Paget

Para o tratamento da doença de Paget, Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 (ex. comprimidos) durante, pelo menos, os dez dias seguintes à administração de Ácido Zoledrónico Teva Pharma. 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 Teva Pharma com alimentos e bebidas

Assegure-se de que bebe líquidos suficientes (pelo menos um ou dois copos) antes e depois de lhe ser administrado Ácido Zoledrónico Teva Pharma, conforme indicado pelo seu médico. Pode comer normalmente no dia em que lhe for administrado Ácido Zoledrónico Teva Pharma. Tal é especialmente importante em doentes que tomam diuréticos e em doentes idosos (65 anos ou mais).

Caso se tenha esquecido de uma dose de Ácido Zoledrónico Teva Pharma

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

Antes de parar a terapêutica com Ácido Zoledrónico Teva Pharma

Se está a considerar parar o tratamento com Ácido Zoledrónico Teva Pharma, 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 Teva Pharma.

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

Os efeitos secundários 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 secundários, 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 Teva Pharma. 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 secundários. A possibilidade de sentir estes efeitos secundários diminui com as doses subsequentes de Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

Efeitos secundários que podem ser graves

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

Verificaram-se casos de irregularidade dos batimentos cardíacos (fibrilhação auricular) em doentes medicados com Ácido Zoledrónico Teva Pharma para o tratamento da osteoporose pós-menopáusia. Atualmente, não é claro se Ácido Zoledrónico Teva Pharma causa essa irregularidade dos batimentos cardíacos, mas deve informar o seu médico se sentir este sintoma após lhe ser administrado Ácido Zoledrónico Teva Pharma.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Inchaço, vermelhidão, dor e coceira 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.

Desconhecidos (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 Teva Pharma ou depois de ter terminado o tratamento.

Podem ocorrer distúrbios renais (por exemplo, diminuição da produção de urina). O seu médico deve solicitar análises sanguíneas para verificar a sua função renal antes de cada administração de Ácido Zoledrónico Teva Pharma. É importante que beba pelo menos um ou dois copos de uma bebida (como por exemplo água), algumas horas antes de lhe ser administrado Ácido Zoledrónico Teva Pharma. Ácido Zoledrónico Teva Pharma, tal como indicado pelo seu médico.

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

Ácido Zoledrónico Teva Pharma pode causar outros efeitos secundários

Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 pessoa em 10
Febre

Frequentes podem afetar 1 a 10 pessoas em 100

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 (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 formigueliro, especialmente na região em redor da boca.

Pouco frequentes podem afetar 1 a 10 pessoas em 1.000

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 formigueliro 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 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.

Desconhecidos (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 sintomas que ocorrem após a toma da dose tais como febre, vômitos e diarreia.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos

secundários diretamente através do sistema nacional mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ácido Zoledrónico Teva Pharma

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sabem como conservar Ácido Zoledrónico Teva Pharma 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 EXP
- Conservar a temperatura inferior a 30°C.
- Após abertura do saaco, a estabilidade físico-química em uso foi demonstrada por 24°C a 2°C-8°C e 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C. Deixar a solução refrigerada atingir a temperatura ambiente antes da administração.
- Não utilize este medicamento se verificar qualquer descoloração ou partículas na solução.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização (ou no lixo doméstico). Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ácido Zoledrónico Teva Pharma

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

Qual o aspeto de Ácido Zoledrónico Teva Pharma e conteúdo da embalagem

Ácido Zoledrónico Teva Pharma é uma solução límpida e incolor. Apresenta-se num saco com película de poliolefina/estireno-etileno-butileno (EEB) dentro de um invólucro com película. Cada saco contém 100 ml de solução. É fornecido em embalagens múltiplas contendo 5 ou 10 sacos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

Fabricante:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Hungria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzenimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

Este folheto foi revisto pela última vez em <{ MM/AAAA }> <{ mês de AAAA }>

Outras fontes de informação

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

<-----
>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Como preparar e administrar Ácido Zoledrónico Teva Pharma

- Ácido Zoledrónico Teva Pharma 5 mg solução para perfusão está pronto a utilizar.

Apenas para utilização única. Qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada. Apenas soluções incolores livres de partículas e descoloração devem ser utilizadas. Ácido Zoledrónico Teva Pharma não pode ser misturado ou administrado por via intravenosa com quaisquer outros medicamentos e deve ser administrada através de uma linha de perfusão independente a uma taxa de perfusão constante. O tempo de perfusão não deve ser inferior a 15 minutos. Ácido Zoledrónico Teva Pharma não deve entrar em contacto com soluções contendo cálcio. Se refrigerado deixar a solução refrigerada atingir a temperatura ambiente antes da administração. Durante a preparação da perfusão devem ser seguidas técnicas assépticas. A perfusão deve ser conduzida de acordo com a prática clínica padrão.

Como conservar Ácido Zoledrónico Teva Pharma

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após expirar o prazo de validade indicado na embalagem exterior e no saco após EXP.
- Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
- Após abertura do saco, a estabilidade física e química durante a utilização foi demonstrada por 24 horas a 2°C-8°C e 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C.