

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zometa 4 mg pó e solvente para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém 4 mg de ácido zoledrónico, correspondendo a 4,264 mg de ácido zoledrónico mono-hidratado.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução para perfusão

Pó branco a esbranquiçado e solvente límpido, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

Adultos e pessoas idosas

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

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

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

Tratamento da HIT

Adultos e pessoas idosas

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

Compromisso renal

HIT:

Em doentes com HIT e disfunção renal grave, o tratamento com Zometa deverá ser considerado

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

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

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

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

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

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

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

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

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

População pediátrica

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

Modo de administração

Via intravenosa.

Zometa 4 mg pó e solvente para solução para perfusão, reconstituído e posteriormente diluído em 100 ml (ver secção 6.6), deve ser administrado como uma perfusão endovenosa única em pelo menos 15 minutos.

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

Instruções para preparação de doses reduzidas de Zometa:

Retirar um volume apropriado da solução reconstituída (4 mg/5 ml) conforme necessário:

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

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

A solução reconstituída de Zometa não deve ser misturada com cálcio ou outras soluções para perfusão contendo catiões divalentes, tais como solução de lactato de Ringer e deve ser administrado como uma solução endovenosa única num acesso endovenoso separado.

Os doentes devem ser mantidos bem hidratados antes e após a administração de Zometa.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

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

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

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

Zometa contém a mesma substância ativa que Aclasta (ácido zoledrónico). Os doentes em tratamento com Zometa não devem ser tratados concomitantemente com Aclasta ou qualquer outro bifosfonato, uma vez que os seus efeitos combinados são desconhecidos.

Insuficiência renal

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

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

Zometa foi associado a relatos de disfunção renal. Entre os fatores que poderão aumentar o potencial para deterioração da função renal incluem-se desidratação, disfunção renal prévia, tratamento múltiplo com Zometa e outros bifosfonatos, bem como administração de outros fármacos nefrotóxicos. Apesar de o risco diminuir com a dose de 4 mg de ácido zoledrónico administrada ao longo de 15 minutos, poderá ocorrer diminuição da função renal. Foi notificada deterioração renal, progressão para

insuficiência renal e diálise em doentes após a dose inicial ou uma dose única de 4 mg de ácido zoledrónico. Apesar de menos frequentemente, em alguns doentes sujeitos a administração crónica de Zometa nas doses recomendadas para prevenção de complicações ósseas também ocorre aumento dos níveis séricos de creatinina.

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

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

Insuficiência hepática

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

Osteonecrose

Osteonecrose da mandíbula

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

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

Quando se avalia o risco individual de desenvolver ONM devem ser considerados os seguintes fatores de risco:

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

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

não há dados disponíveis sugestivos de que a interrupção do tratamento com bifosfonatos reduza o risco de osteonecrose da mandíbula.

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

Osteonecrose de outros locais anatómicos

Têm sido notificados casos de osteonecrose do canal auditivo externo com bifosfonatos, principalmente em associação com terapêutica a longo prazo. Os possíveis fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infecção 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 infecções crónicas do ouvido.

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

Dor musculoesquelética

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

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 trocânter 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.

Hipocalcemia

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

Zometa contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. No entanto, se for usada uma solução salina comum (solução de cloreto de sódio 0,9% p/v) para a diluição de Zometa antes da administração, então a dose de sódio recebida será mais elevada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Recomenda-se precaução quando os bifosfonatos são administrados com aminoglicosidos, calcitonina ou diuréticos da ansa, uma vez que ambos os agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido (ver secção 4.4).

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

Em doentes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal poderá aumentar quando se utilizar Zometa em associação com talidomida.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

A seguir, são identificados os riscos importantes com Zometa nas indicações aprovadas: Compromisso da função renal, osteonecrose da mandíbula, reação de fase aguda, hipocalcemia, fibrilação auricular, anafilaxia, doença pulmonar intersticial. As frequências para cada um dos riscos identificados são apresentados na tabela 1.

Listagem de reacções adversas

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

Tabela 1

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

| Doenças do sangue e do sistema linfático | |
|---|---|
| Frequentes: | Anemia |
| Pouco frequentes: | Trombocitopenia, leucopenia |
| Raros: | Pancitopenia |
| Doenças do sistema imunitário | |
| Pouco frequentes: | Reação de hipersensibilidade |
| Raros: | Edema angioneurótico |
| Perturbações do foro psiquiátrico | |
| Pouco frequentes: | Ansiedade, alterações do sono |
| Raros: | Confusão |
| Doenças do sistema nervoso | |
| Frequentes: | Cefaleias |
| Pouco frequentes: | Tonturas, parestesias, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, tremores, sonolência |
| Muito raros: | Convulsões, hipoestesia e tetania (relacionadas com hipocalcemia) |
| Afeções oculares | |
| Frequentes: | Conjuntivite |
| Pouco frequentes: | Visão turva, esclerite e inflamação orbital |
| Raros: | Uveíte |
| Muito raros: | Episclerite |
| Cardiopatias | |
| Pouco frequentes: | Hipertensão, hipotensão, fibrilação auricular, hipotensão com síncope ou colapso circulatório |
| Raros: | Bradicardia, arritmia cardíaca (relacionada com |

| | | |
|---|--|---|
| | | hipocalcemia) |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | |
| Pouco frequentes: | | Dispneia, tosse, broncoconstricção |
| Raros: | | Doença pulmonar intersticial |
| Doenças gastrointestinais | | |
| Frequentes: | | Náuseas, vômitos, diminuição do apetite |
| Pouco frequentes: | | Diarreia, obstipação, dor abdominal, dispepsia, estomatite, xerostomia |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | |
| Pouco frequentes: | | Prurido, exantema (incluindo exantema eritematoso e maculopapular), hiperhidrose |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | | |
| Frequentes: | | Dor óssea, mialgia, artralgia, dor generalizada |
| Pouco frequentes: | | Espasmos musculares, osteonecrose da mandíbula |
| Muito raros | | Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos) e de outros locais anatómicos incluindo do fêmur e da anca |
| Doenças renais e urinárias | | |
| Frequentes: | | Disfunção renal |
| Pouco frequentes: | | Insuficiência renal aguda, hematuria, proteinúria |
| Raros: | | Síndrome de <i>Fanconi</i> adquirida |
| Desconhecido: | | Nefrite tubulointersticial |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | | |
| Frequentes: | | Febre, síndrome tipo gripe (incluindo fadiga, arrepios, mal-estar, rubor) |
| Pouco frequentes: | | Astenia, edema periférico, reações no local de administração (incluindo dor, irritação, tumefação, induração), dor torácica, aumento de peso, reação/ choque anafilático, urticária |
| Raros | | Artrite e edema das articulações como sintoma de reação de fase aguda |
| Exames complementares de diagnóstico | | |
| Muito frequentes: | | Hipofosfatemia |
| Frequentes: | | Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina e ureia, hipocalcemia |
| Pouco frequentes: | | Hipomagnesemia, hipocaliemia |
| Raros: | | Hipercalemia, hipernatremia |

Descrição das reações adversas selecionadas

Compromisso da função renal

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

Osteonecrose da mandíbula

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

Fibrilação auricular

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

Reação de fase aguda

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

Fraturas atípicas do fémur

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

Reações adversas relacionadas com hipocalcemia

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

código ATC: M05BA08

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

A ação seletiva dos bifosfonatos no osso é baseada na sua elevada afinidade para o osso mineralizado, mas o mecanismo molecular preciso que conduz à inibição da atividade osteoclastica é ainda desconhecido. Nos estudos a longo prazo em animais, o ácido zoledrónico inibe a reabsorção óssea sem afetar adversamente a formação, mineralização ou propriedades mecânicas do osso.

Além de ser um inibidor muito potente da reabsorção óssea, o ácido zoledrónico também tem várias propriedades antitumorais que poderão contribuir para a sua eficácia global no tratamento da doença óssea metastática. As seguintes propriedades foram demonstradas nos estudos pré-clínicos:

- *In vivo*: inibição da reabsorção óssea osteoclastica, alterando o microambiente a nível da medula óssea e tornando-a menos propícia ao crescimento das células tumorais, atividade antiangiogénica e atividade antinociceptiva.
- *In vitro*: inibição da proliferação dos osteoblastos, atividade citostática e pró-apoptótica direta sobre as células tumorais, efeito citostático sinérgico com outros fármacos antineoplásicos, atividade antiadesão/invasão.

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

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

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

Tabela 2 Resultados de eficácia (doentes com cancro da próstata tratados com terapêutica

(hormonal)

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

* Inclui fraturas vertebrais e não vertebrais

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

NA = Não Atingido

N/A = Não aplicável

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

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

* Inclui fraturas vertebrais e não vertebrais

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

NA = Não Atingido

N/A = Não aplicável

Num terceiro estudo de fase III, aleatorizado e em dupla ocultação, comparou-se o tratamento com 4 mg de ácido zoledrónico *versus* 90 mg de pamidronato, administrado cada 3 a 4 semanas, em doentes com mieloma múltiplo ou cancro da mama e pelo menos uma lesão óssea. Os resultados

demonstraram que o tratamento com 4 mg de ácido zoledrónico mostrou eficácia comparável ao tratamento com 90 mg de pamidronato na prevenção das complicações ósseas. A análise da ocorrência de complicações múltiplas mostrou uma redução significativa de 16% no grupo tratado com 4 mg de ácido zoledrónico, comparativamente ao grupo tratado com pamidronato. Na tabela 4 disponibilizam-se os resultados de eficácia.

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

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

* Inclui fraturas vertebrais e não vertebrais

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

NA = Não Atingido

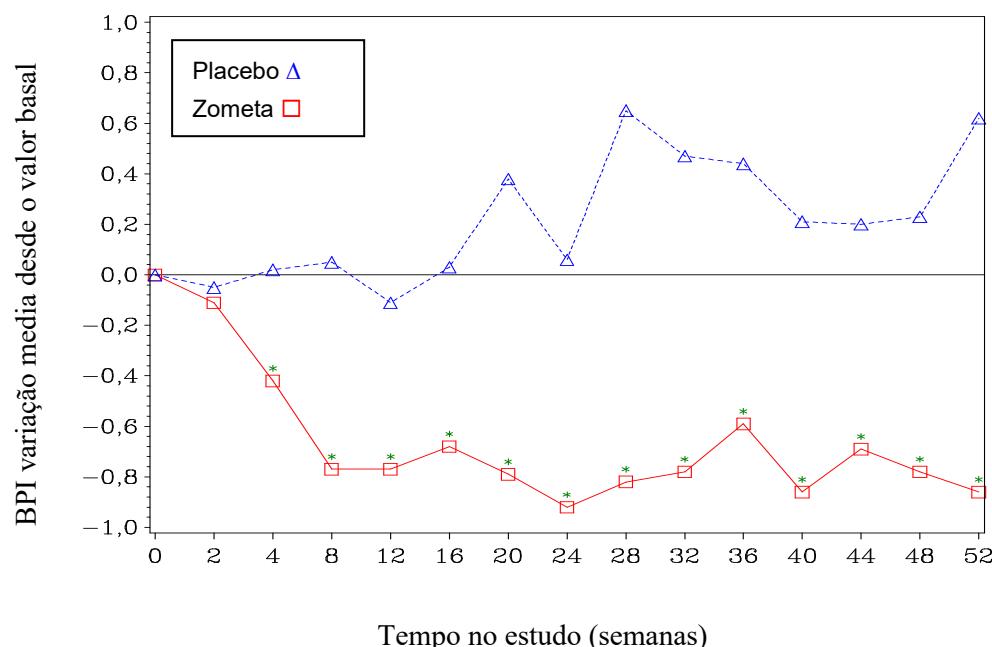
N/A = Não aplicável

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

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

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

Figura 1 Variações médias do BPI desde o valor basal. As diferenças estatisticamente significativas estão marcadas (*p<0,05) entre as comparações de tratamento (4 mg de ácido zoledrónico vs. placebo)



Estudo CZOL446EUS122/SWOG

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

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

Resultados de ensaios clínicos no tratamento da HIT

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

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

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

| | Dia 4 | Dia 7 | Dia 10 |
|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Ácido zoledrónico 4 mg (N=86) | 45,3% (p=0,104) | 82,6% (p=0,005)* | 88,4% (p=0,002)* |
| Ácido zoledrónico 8 mg (N=90) | 55,6% (p=0,021)* | 83,3% (p=0,010)* | 86,7% (p=0,015)* |
| Pamidronato 90 mg (N=99) | 33,3% | 63,6% | 69,7% |

Os valores de *p comparados com o pamidronato.

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

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

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

População pediátrica

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

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

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

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

Tabela 6 Reações adversas observadas em doentes pediátricos com osteogénesis imperfeita grave¹

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

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

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

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ácido zoledrónico em todos os sub-grupos da população pediátrica em tratamento da hipercalemia induzida por tumores e na prevenção de complicações ósseas em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Após início da perfusão com ácido zoledrónico, as concentrações plasmáticas de ácido zoledrónico aumentaram rapidamente, atingindo o máximo no final do período de perfusão, seguindo-se uma rápida diminuição para $< 10\%$ do valor máximo após 4 horas e $< 1\%$ do valor máximo após 24 horas, com um período subsequente prolongado de concentrações muito baixas, não excedendo 0,1% do valor máximo previamente à segunda perfusão de ácido zoledrónico no dia 28.

O ácido zoledrónico administrado intravenosamente é eliminado por um processo trifásico: desaparecimento bifásico rápido da circulação sistémica, com semi vidas de $t_{1/2\alpha} 0,24$ e $t_{1/2\beta} 1,87$ horas, seguido de uma longa fase de eliminação com uma semivida terminal de eliminação de $t_{1/2\gamma} 146$ h. Não

ocorreu acumulação no plasma de ácido zoledrónico após administração de doses múltiplas cada 28 dias. O ácido zoledrónico não é metabolizado e é excretado inalterado por via renal. Durante as primeiras 24 horas, $39 \pm 16\%$ da dose administrada é recuperada na urina, enquanto a restante se encontra ligada principalmente ao tecido ósseo. Do tecido ósseo é libertado novamente para a circulação sistémica, muito lentamente, e eliminado por via renal. A depuração corporal total é $5,04 \pm 2,5$ l/h, independentemente da dose, e não é afetada pelo sexo, idade, raça e peso corporal. O aumento do tempo de perfusão de 5 para 15 minutos causou uma diminuição de 30% da concentração do ácido zoledrónico no final da perfusão, mas não teve efeito na área sob a curva da concentração plasmática versus tempo.

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

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

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

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

Populações especiais

Doentes pediátricos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

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

Toxicidade subcrónica e crónica

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

Os achados mais frequentes em estudos de administração repetida consistiram no aumento da esponjosa primária nas metáfises dos ossos longos em animais em crescimento com praticamente

todas as doses. Este achado refletiu a atividade farmacológica antireabsorção do composto.

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

Toxicidade reprodutiva

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

Potencial mutagénico e carcinogénico

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

| | |
|--|----------------------------------|
| Frasco para injetáveis com pó para perfusão: | Manitol |
| | Citrato de sódio |
| Ampola de solvente: | Água para preparações injetáveis |

6.2 Incompatibilidades

Para evitar potenciais incompatibilidades, a solução reconstituída de Zometa deve ser diluída com solução de cloreto de sódio 0,9% p/v ou solução de glucose 5% p/v.

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

6.3 Prazo de validade

3 anos.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Condições de conservação da solução para perfusão reconstituída, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis com pó para perfusão: frasco para injetáveis de 6 ml, de vidro incolor hidrolítico tipo I (Ph.Eur.)

Ampola de solvente: ampolas de vidro incolor de 5 ml.

Embalagens unitárias contendo 1 ou 4 frascos para injetáveis e 1 ou 4 ampolas de água para injetáveis, respectivamente.

Embalagens múltiplas contendo 10 (10 embalagens de 1+1) frascos para injetáveis e ampolas de água para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O pó deve primeiro ser reconstituído no frasco para injetáveis usando 5 ml de água para injetáveis da ampola fornecida. A dissolução deve ser completa antes de se utilizar a solução. A quantidade de solução reconstituída necessária é então adicionalmente diluída com 100 ml de solução para perfusão isenta de cálcio (solução de cloreto de sódio 0,9% p/v ou solução de glucose 5% p/v).

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

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

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

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

EU/1/01/176/001-003

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

Data da primeira autorização: 20.03.2001

Data da última renovação: 20.03.2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zometa 4 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis com 5 ml de concentrado contém 4 mg de ácido zoledrónico, correspondendo a 4,264 mg de ácido zoledrónico mono-hidratado.

Um ml de concentrado contém 0,8 mg de ácido zoledrónico (mono-hidratado).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão

Solução incolor e límpida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

Adultos e pessoas idosas

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

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

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

Tratamento da HIT

Adultos e pessoas idosas

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

Compromisso renal

HIT:

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

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

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

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

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

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

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

- Doentes com valores basais de creatinina sérica normais (< 1,4 mg/dl ou < 124 µmol/l): aumento de 0,5 mg/dl ou 44 µmol/l;
- Doentes com valores basais de creatinina sérica anómalos (> 1,4 mg/dl ou > 124 µmol/l): aumento de 1,0 mg/dl ou 88 µmol/l.

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

População pediátrica

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

Modo de administração

Via intravenosa.

Zometa 4 mg concentrado para solução para perfusão, diluído em 100 ml (ver secção 6.6), deve ser administrado como uma perfusão endovenosa única em pelo menos 15 minutos.

Em doentes com compromisso da função renal ligeiro a moderado, recomenda-se a redução das doses de Zometa (Ver secção “Posologia” acima e secção 6.3).

Instruções para preparação de doses reduzidas de Zometa:

Retirar um volume apropriado do concentrado conforme necessário:

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

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

Zometa concentrado para solução para perfusão não deve ser misturado com cálcio ou outras soluções para perfusão contendo catiões divalentes, tais como solução de lactato de Ringer e deve ser administrado como uma solução endovenosa única num acesso endovenoso separado.

Os doentes devem ser mantidos bem hidratados antes e após a administração de Zometa.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

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

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

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

Zometa contém a mesma substância ativa que Aclasta (ácido zoledrónico). Os doentes em tratamento com Zometa não devem ser tratados concomitantemente com Aclasta ou qualquer outro bifosfonato, uma vez que os seus efeitos combinados são desconhecidos.

Insuficiência renal

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

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

Zometa foi associado a relatos de disfunção renal. Entre os fatores que poderão aumentar o potencial para deterioração da função renal incluem-se desidratação, disfunção renal prévia, tratamento múltiplo com Zometa e outros bifosfonatos, bem como administração de outros fármacos nefrotóxicos. Apesar de o risco diminuir com a dose de 4 mg de ácido zoledrónico administrada ao longo de 15 minutos, poderá ocorrer diminuição da função renal. Foi notificada deterioração renal, progressão para

insuficiência renal e diálise em doentes após a dose inicial ou uma dose única de 4 mg de ácido zoledrónico. Apesar de menos frequentemente, em alguns doentes sujeitos a administração crónica de Zometa nas doses recomendadas para prevenção de complicações ósseas também ocorre aumento dos níveis séricos de creatinina.

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

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

Insuficiência hepática

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

Osteonecrose

Osteonecrose da mandíbula

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

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

Quando se avalia o risco individual de desenvolver ONM devem ser considerados os seguintes fatores de risco:

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

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

não há dados disponíveis sugestivos de que a interrupção do tratamento com bifosfonatos reduza o risco de osteonecrose da mandíbula.

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

Osteonecrose de outros locais anatómicos

Têm sido notificados casos de osteonecrose do canal auditivo externo com bifosfonatos, principalmente em associação com terapêutica a longo prazo. Os possíveis fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infecção 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 infecções crónicas do ouvido.

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

Dor musculoesquelética

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

Fraturas atípicas do fêmur

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 fêmur, desde imediatamente abaixo do pequeno trocânter até imediatamente acima da zona supracondiliana. Essas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na coxa ou virilha, muitas vezes associadas às características imagiológicas de fraturas de esforço, semanas ou meses antes de apresentarem uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais; portanto o fêmur contralateral deve ser observado em doentes tratados com 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 fêmur na sequência da avaliação do doente, com base numa avaliação risco/benefício individual.

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

Hipocalcemia

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

Zometa contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. No entanto, se for usada uma solução salina comum (solução de cloreto de sódio 0,9% p/v) para a diluição de Zometa antes da administração, então a dose de sódio recebida será mais elevada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Recomenda-se precaução quando os bifosfonatos são administrados com aminoglicosidos, calcitonina ou diuréticos da ansa, uma vez que ambos os agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido (ver secção 4.4).

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

Em doentes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal poderá aumentar quando se utilizar Zometa em associação com talidomida.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

A seguir, são identificados os riscos importantes com Zometa nas indicações aprovadas: Compromisso da função renal, osteonecrose da mandíbula, reação de fase aguda, hipocalcemia, fibrilação auricular, anafilaxia, doença pulmonar intersticial. As frequências para cada um dos riscos identificados são apresentados na tabela 1.

Listagem de reacções adversas

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

Tabela 1

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

| Doenças do sangue e do sistema linfático | |
|---|---|
| Frequentes: | Anemia |
| Pouco frequentes: | Trombocitopenia, leucopenia |
| Raros: | Pancitopenia |
| Doenças do sistema imunitário | |
| Pouco frequentes: | Reação de hipersensibilidade |
| Raros: | Edema angioneurótico |
| Perturbações do foro psiquiátrico | |
| Pouco frequentes: | Ansiedade, alterações do sono |
| Raros: | Confusão |
| Doenças do sistema nervoso | |
| Frequentes: | Cefaleias |
| Pouco frequentes: | Tonturas, parestesias, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, tremores, sonolência |
| Muito raros: | Convulsões, hipoestesia e tetania (relacionadas com hipocalcemia) |
| Afeções oculares | |
| Frequentes: | Conjuntivite |
| Pouco frequentes: | Visão turva, esclerite e inflamação orbital |
| Raros: | Uveíte |
| Muito raros: | Episclerite |

| | | |
|---|-------------------|--|
| Cardiopatias | Pouco frequentes: | Hipertensão, hipotensão, fibrilação auricular, hipotensão com síncope ou colapso circulatório |
| | Raros: | Bradicardia, arritmia cardíaca (relacionada com hipocalcemia) |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Pouco frequentes: | Dispneia, tosse, broncoconstrição |
| | Raros: | Doença pulmonar intersticial |
| Doenças gastrointestinais | Frequentes: | Náuseas, vômitos, diminuição do apetite |
| | Pouco frequentes: | Diarreia, obstipação, dor abdominal, dispesia, estomatite, xerostomia |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Pouco frequentes: | Prurido, exantema (incluindo exantema eritematoso e maculopapular), hiperhidrose |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Frequentes: | Dor óssea, mialgia, artralgia, dor generalizada |
| | Pouco frequentes: | Espasmos musculares, osteonecrose da mandíbula |
| | Muito raros | Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos) e de outros locais anatómicos incluindo do fêmur e da anca |
| Doenças renais e urinárias | Frequentes: | Disfunção renal |
| | Pouco frequentes: | Insuficiência renal aguda, hematúria, proteinúria |
| | Raros: | Síndrome de <i>Fanconi</i> adquirida |
| | Desconhecido: | Nefrite tubulointersticial |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Frequentes: | Febre, síndrome tipo gripe (incluindo fadiga, arrepios, mal-estar, rubor) |
| | Pouco frequentes: | Astenia, edema periférico, reações no local de administração (incluindo dor, irritação, tumefação, induração), dor torácica, aumento de peso, reação/choque anafilático, urticária |
| | Raros | Artrite e edema das articulações como sintoma de reação de fase aguda |
| Exames complementares de diagnóstico | Muito frequentes: | Hipofosfatemia |
| | Frequentes: | Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina e ureia, hipocalcemia |
| | Pouco frequentes: | Hipomagnesemia, hipocaliemia |
| | Raros: | Hipercalemia, hipernatremia |

Descrição das reações adversas selecionadas

Compromisso da função renal

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

zoledrónico (ver secção 4.4).

Osteonecrose da mandíbula

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

Fibrilação auricular

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

Reação de fase aguda

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

Fraturas atípicas do fémur

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

Reações adversas relacionadas com hipocalcemia

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

A ação seletiva dos bifosfonatos no osso é baseada na sua elevada afinidade para o osso mineralizado, mas o mecanismo molecular preciso que conduz à inibição da atividade osteoclastica é ainda desconhecido. Nos estudos a longo prazo em animais, o ácido zoledrônico inibe a reabsorção óssea sem afetar adversamente a formação, mineralização ou propriedades mecânicas do osso.

Além de ser um inibidor muito potente da reabsorção óssea, o ácido zoledrônico também tem várias propriedades antitumorais que poderão contribuir para a sua eficácia global no tratamento da doença óssea metastática. As seguintes propriedades foram demonstradas nos estudos pré-clínicos:

- *In vivo*: inibição da reabsorção óssea osteoclastica, alterando o microambiente a nível da medula óssea e tornando-a menos propícia ao crescimento das células tumorais, atividade antiangiogénica e atividade antinociceptiva.
- *In vitro*: inibição da proliferação dos osteoblastos, atividade citostática e pró-apoptótica direta sobre as células tumorais, efeito citostático sinérgico com outros fármacos antineoplásicos, atividade antiadesão/invasão.

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

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

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

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

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

* Inclui fraturas vertebrais e não vertebrais

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

NA = Não Atingido

N/A = Não aplicável

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

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

* Inclui fraturas vertebrais e não vertebrais

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

NA = Não Atingido

N/A = Não aplicável

Num terceiro estudo de fase III, aleatorizado e em dupla ocultação, comparou-se o tratamento com 4 mg de ácido zoledrónico *versus* 90 mg de pamidronato, administrado cada 3 a 4 semanas, em

doentes com mieloma múltiplo ou cancro da mama e pelo menos uma lesão óssea. Os resultados demonstraram que o tratamento com 4 mg de ácido zoledrónico mostrou eficácia comparável ao tratamento com 90 mg de pamidronato na prevenção das complicações ósseas. A análise da ocorrência de complicações múltiplas mostrou uma redução significativa de 16% no grupo tratado com 4 mg de ácido zoledrónico, comparativamente ao grupo tratado com pamidronato. Na tabela 4 disponibilizam-se os resultados de eficácia.

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

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

* Inclui fraturas vertebrais e não vertebrais

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

NA = Não Atingido

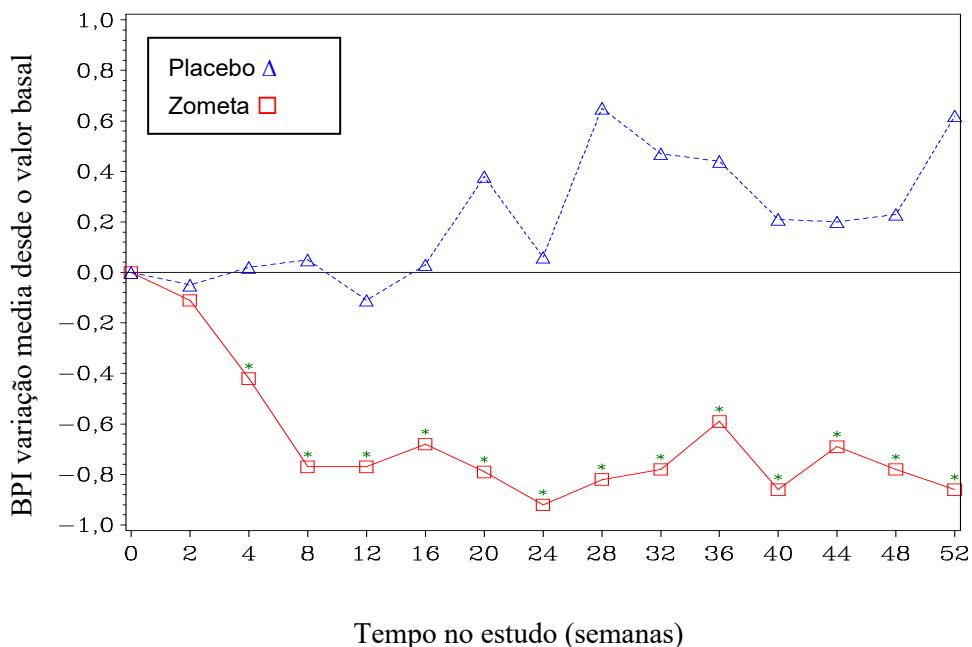
N/A = Não aplicável

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

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

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

Figura 1 Variações médias do BPI desde o valor basal. As diferenças estatisticamente significativas estão marcadas (*p<0,05) entre as comparações de tratamento (4 mg de ácido zoledrónico vs. placebo)



Estudo CZOL446EUS122/SWOG

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

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

Resultados de ensaios clínicos no tratamento da HIT

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

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

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

| | Dia 4 | Dia 7 | Dia 10 |
|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Ácido zoledrónico 4 mg (N=86) | 45,3% (p=0,104) | 82,6% (p=0,005)* | 88,4% (p=0,002)* |
| Ácido zoledrónico 8 mg (N=90) | 55,6% (p=0,021)* | 83,3% (p=0,010)* | 86,7% (p=0,015)* |
| Pamidronato 90 mg (N=99) | 33,3% | 63,6% | 69,7% |

Os valores de *p comparados com o pamidronato.

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

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

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

População pediátrica

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

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

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

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

Tabela 6 Reações adversas observadas em doentes pediátricos com osteogénesis imperfeita grave¹

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

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

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

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ácido zoledrónico em todos os sub-grupos da população pediátrica em tratamento da hipercalemia induzida por tumores e na prevenção de complicações ósseas em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Após início da perfusão com ácido zoledrónico, as concentrações plasmáticas de ácido zoledrónico aumentaram rapidamente, atingindo o máximo no final do período de perfusão, seguindo-se uma rápida diminuição para $< 10\%$ do valor máximo após 4 horas e $< 1\%$ do valor máximo após 24 horas, com um período subsequente prolongado de concentrações muito baixas, não excedendo 0,1% do valor máximo previamente à segunda perfusão de ácido zoledrónico no dia 28.

O ácido zoledrónico administrado intravenosamente é eliminado por um processo trifásico: desaparecimento bifásico rápido da circulação sistémica, com semi vidas de $t_{1/2\alpha} 0,24$ e $t_{1/2\beta} 1,87$ horas, seguido de uma longa fase de eliminação com uma semivida terminal de eliminação de $t_{1/2\gamma} 146$ h. Não

ocorreu acumulação no plasma de ácido zoledrónico após administração de doses múltiplas cada 28 dias. O ácido zoledrónico não é metabolizado e é excretado inalterado por via renal. Durante as primeiras 24 horas, $39 \pm 16\%$ da dose administrada é recuperada na urina, enquanto a restante se encontra ligada principalmente ao tecido ósseo. Do tecido ósseo é libertado novamente para a circulação sistémica, muito lentamente, e eliminado por via renal. A depuração corporal total é $5,04 \pm 2,5$ l/h, independentemente da dose, e não é afetada pelo sexo, idade, raça e peso corporal. O aumento do tempo de perfusão de 5 para 15 minutos causou uma diminuição de 30% da concentração do ácido zoledrónico no final da perfusão, mas não teve efeito na área sob a curva da concentração plasmática versus tempo.

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

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

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

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

Populações especiais

Doentes pediátricos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

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

Toxicidade subcrónica e crónica

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

Os achados mais frequentes em estudos de administração repetida consistiram no aumento da esponjosa primária nas metáfises dos ossos longos em animais em crescimento com praticamente

todas as doses. Este achado refletiu a atividade farmacológica antireabsorção do composto.

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

Toxicidade reprodutiva

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

Potencial mutagénico e carcinogénico

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Citrato de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Para evitar potenciais incompatibilidades, o concentrado de Zometa deve ser diluído com solução de cloreto de sódio 0,9% p/v ou solução de glucose 5% p/v.

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

6.3 Prazo de validade

3 anos.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Condições de conservação da solução para perfusão reconstituída, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis: frascode vidro incolor, com fecho em borracha bromobutílica revestida com

fluoropolímero e tampa de alumínio com componente flip-off em plástico.

Embalagens unitárias contendo 1 ou 4 frascos para injetáveis.

Embalagens múltiplas contendo 10 (10 embalagens de 1) frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

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

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

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

EU/1/01/176/004-006

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

Data da primeira autorização: 24.03.2003

Data da última renovação: 20.03.2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zometa 4 mg/100 ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco contém 4 mg de ácido zoledrónico, correspondendo a 4,264 mg de ácido zoledrónico mono-hidratado.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão

Solução incolor e límpida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

Adultos e pessoas idosas

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

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

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

Tratamento da HIT

Adultos e pessoas idosas

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

Compromisso renal

HIT:

Em doentes com HIT e disfunção renal grave, o tratamento com Zometa deverá ser considerado

apenas após avaliação dos riscos e benefícios respetivos. Os doentes com valores séricos de creatinina > 400 µmol/l ou 4,5 mg/dl foram excluídos dos ensaios clínicos. Não é necessário ajuste de dose em doentes com HIT e creatinina sérica < 400 µmol/l ou 4,5 mg/dl (ver secção 4.4).

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

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

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

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

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

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

- Doentes com valores basais de creatinina sérica normais (< 1,4 mg/dl ou < 124 µmol/l): aumento de 0,5 mg/dl ou 44 µmol/l;
- Doentes com valores basais de creatinina sérica anómalos (> 1,4 mg/dl ou > 124 µmol/l): aumento de 1,0 mg/dl ou 88 µmol/l.

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

População pediátrica

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

Modo de administração

Via intravenosa.

Zometa 4 mg/100 ml solução para perfusão deve ser administrado como uma perfusão endovenosa única em pelo menos 15 minutos.

Em doentes com uma função renal normal, definida como CLcr > 60 ml/min, ácido zoledrónico 4 mg/100 ml solução para perfusão não deve ser diluído.

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

Para preparar doses reduzidas para doentes com valores basais de CLcr \leq 60 ml/min, consulte a tabela 1 abaixo. Retire do frasco o volume de solução de Zometa indicado e substitua com igual volume de solução injectável de cloreto de sódio estéril 9 mg/ml (0,9%), ou solução injectável de glicose a 5%.

Tabela 1 Preparação de doses reduzidas de Zometa 4 mg/100 ml solução para perfusão

| Valores basais de depuração da creatinina (ml/min) | Remova a seguinte quantidade de Zometa 4 mg/100 ml solução para perfusão (ml) | Substitua com o seguinte volume de solução injectável de cloreto de sódio estéril a 9 mg/ml (0,9%) ou de glicose a 5% (ml). | Dose ajustada (mg de ácido zoledrónico em 100 ml) |
|--|---|---|---|
| 50-60 | 12,0 | 12,0 | 3,5 |
| 40-49 | 18,0 | 18,0 | 3,3 |
| 30-39 | 25,0 | 25,0 | 3,0 |

Zometa 4 mg/100 ml solução para perfusão não deve ser misturada com outras soluções para perfusão e deve ser administrado como uma solução endovenosa única num acesso endovenoso separado.

Os doentes devem ser mantidos bem hidratados antes e após a administração de Zometa.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

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

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

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

Zometa contém a mesma substância ativa que Aclasta (ácido zoledrónico). Os doentes em tratamento com Zometa não devem ser tratados concomitantemente com Aclasta ou qualquer outro bifosfonato, uma vez que os seus efeitos combinados são desconhecidos.

Insuficiência renal

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

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

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

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

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

Insuficiência hepática

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

Osteonecrose

Osteonecrose da mandíbula

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

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

Quando se avalia o risco individual de desenvolver ONM devem ser considerados os seguintes fatores de risco:

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

Todos os doentes devem ser encorajados a manter uma boa higiene oral, submeter-se a exames

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

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

Osteonecrose de outros locais anatómicos

Têm sido notificados casos de osteonecrose do canal auditivo externo com bifosfonatos, principalmente em associação com terapêutica a longo prazo. Os possíveis fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infecção 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 infecções crónicas do ouvido.

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

Dor musculoesquelética

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

Fraturas atípicas do fémur

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

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

Hipocalcemia

Tem sido notificada hipocalcemia em doentes tratados com Zometa. Têm sido notificadas arritmias cardíacas e reações adversas neurológicas (incluindo convulsões, hipoestesia e tetania) relacionadas

com casos de hipocalcemia grave. Têm sido notificados casos de hipocalcemia grave requerendo hospitalização. Nalguns casos a hipocalcemia pode representar risco de vida (ver secção 4.8). Recomenda-se precaução quando Zometa é administrado com medicamentos conhecidos por causarem hipocalcemia, uma vez que podem ter um efeito sinérgico, resultando em hipocalcemia grave (ver secção 4.5). O cálcio sérico deve ser medido e a hipocalcemia deve ser corrigida antes de iniciar a terapêutica com Zometa. Os doentes devem receber suplementos de cálcio e vitamina D adequados.

Zometa contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. No entanto, se for usada uma solução salina comum (solução de cloreto de sódio 0,9% p/v) para a diluição de Zometa antes da administração, então a dose de sódio recebida será mais elevada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Recomenda-se precaução quando os bifosfonatos são administrados com aminoglicosidos, calcitonina ou diuréticos da ansa, uma vez que ambos os agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido (ver secção 4.4).

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

Em doentes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal poderá aumentar quando se utilizar Zometa em associação com talidomida.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

O ácido zoledrónico foi avaliado em ratos para o estudo dos potenciais efeitos adversos na fertilidade da geração parental e F1. Isto resultou em efeitos farmacológicos exagerados que se considerou

estarem relacionados com a inibição da metabolização do cálcio ósseo, resultando em hipocalcemia peri-parto, um efeito de classe dos bifosfonatos, distocia e término antecipado do estudo. Assim, estes resultados não permitem determinar um efeito definitivo do ácido zoledrónico na fertilidade de seres humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

A seguir, são identificados os riscos importantes com Zometa nas indicações aprovadas: Compromisso da função renal, osteonecrose da mandíbula, reação de fase aguda, hipocalcemia, fibrilação auricular, anafilaxia, doença pulmonar intersticial. As frequências para cada um dos riscos identificados são apresentados na tabela 2.

Listagem de reacções adversas

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

Tabela 2

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

| Doenças do sangue e do sistema linfático | |
|---|---|
| Frequentes: | Anemia |
| Pouco frequentes: | Trombocitopenia, leucopenia |
| Raros: | Pancitopenia |
| Doenças do sistema imunitário | |
| Pouco frequentes: | Reação de hipersensibilidade |
| Raros: | Edema angioneurótico |
| Perturbações do foro psiquiátrico | |
| Pouco frequentes: | Ansiedade, alterações do sono |
| Raros: | Confusão |
| Doenças do sistema nervoso | |
| Frequentes: | Cefaleias |
| Pouco frequentes: | Tonturas, parestesias, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, tremores, sonolência |
| Muito raros: | Convulsões, hipoestesia e tetania (relacionadas com hipocalcemia) |

| | | |
|---|---|--|
| Afeções oculares | | |
| Frequentes: | Conjuntivite | |
| Pouco frequentes: | Visão turva, esclerite e inflamação orbital | |
| Raros: | Uveíte | |
| Muito raros: | Episclerite | |
| Cardiopatias | | |
| Pouco frequentes: | Hipertensão, hipotensão, fibrilação auricular, hipotensão com síncope ou colapso circulatório | |
| Raros: | Bradicardia, arritmia cardíaca (relacionada com hipocalcemia) | |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | |
| Pouco frequentes: | Dispneia, tosse, broncoconstrição | |
| Raros: | Doença pulmonar intersticial | |
| Doenças gastrointestinais | | |
| Frequentes: | Náuseas, vômitos, diminuição do apetite | |
| Pouco frequentes: | Diarreia, obstipação, dor abdominal, dispépsia, estomatite, xerostomia | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | |
| Pouco frequentes: | Prurido, exantema (incluindo exantema eritematoso e maculopapular), hiperhidrose | |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | | |
| Frequentes: | Dor óssea, mialgia, artralgia, dor generalizada | |
| Pouco frequentes: | Espasmos musculares, osteonecrose da mandíbula | |
| Muito raros | Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos) e de outros locais anatómicos, incluindo do fêmur e da anca | |
| Doenças renais e urinárias | | |
| Frequentes: | Disfunção renal | |
| Pouco frequentes: | Insuficiência renal aguda, hematuria, proteinúria | |
| Raros: | Síndrome de <i>Fanconi</i> adquirida | |
| Desconhecido: | Nefrite tubulointersticial | |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | | |
| Frequentes: | Febre, síndrome tipo gripe (incluindo fadiga, arrepios, mal-estar, rubor) | |
| Pouco frequentes: | Astenia, edema periférico, reações no local de administração (incluindo dor, irritação, tumefação, induração), dor torácica, aumento de peso, reação/ choque anafilático, urticária | |
| Raros | Artrite e edema das articulações como sintoma de reação de fase aguda | |
| Exames complementares de diagnóstico | | |
| Muito frequentes: | Hipofosfatemia | |
| Frequentes: | Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina e ureia, hipocalcemia | |
| Pouco frequentes: | Hipomagnesemia, hipocaliemia | |
| Raros: | Hipercalemia, hipernatremia | |

Descrição das reações adversas selecionadas

Compromisso da função renal

O Zometa foi associado a notificações de disfunção renal. Numa análise agrupada de dados de segurança de estudos de registo de Zometa para a prevenção de complicações ósseas em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo, a frequência de acontecimentos adversos de compromisso renal suspeitos, relacionados com Zometa (reações adversas) foram as seguintes:

mieloma múltiplo (3,2%), cancro da próstata (3,1%), cancro de mama (4,3%), tumores sólidos do pulmão e outros (3,2%). Os fatores que podem aumentar a deterioração na função renal incluem desidratação, compromisso renal pré-existente, múltiplos ciclos de Zometa ou outros bifosfonatos, bem como a utilização concomitante de fármacos nefrotóxicos ou praticar um tempo de infusão inferior ao que o atualmente é recomendado. A deterioração renal, a progressão para insuficiência renal e a diálise foram notificadas em doentes após a dose inicial ou uma dose única de 4 mg de ácido zoledrónico (ver secção 4.4).

Osteonecrose da mandíbula

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

Fibrilação auricular

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

Reação de fase aguda

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

Fraturas atípicas do fémur

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

Reações adversas relacionadas com hipocalcemia

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

A experiência clínica de intoxicação aguda com Zometa é limitada. Foram notificadas administrações erróneas de doses até 48 mg de ácido zoledrónico. Os doentes que receberam doses mais elevadas do que as recomendadas (ver secção 4.2) devem ser cuidadosamente monitorizados, uma vez que foi observado compromisso da função renal (incluindo insuficiência renal) e alterações séricas dos

eletrólitos. Na eventualidade de hipocalcemia, deve ser administrado gluconato de cálcio em perfusão, tal como indicado clinicamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

A ação seletiva dos bifosfonatos no osso é baseada na sua elevada afinidade para o osso mineralizado, mas o mecanismo molecular preciso que conduz à inibição da atividade osteoclástica é ainda desconhecido. Nos estudos a longo prazo em animais, o ácido zoledrônico inibe a reabsorção óssea sem afetar adversamente a formação, mineralização ou propriedades mecânicas do osso.

Além de ser um inibidor muito potente da reabsorção óssea, o ácido zoledrônico também tem várias propriedades antitumorais que poderão contribuir para a sua eficácia global no tratamento da doença óssea metastática. As seguintes propriedades foram demonstradas nos estudos pré-clínicos:

- *In vivo*: inibição da reabsorção óssea osteoclástica, alterando o microambiente a nível da medula óssea e tornando-a menos propícia ao crescimento das células tumorais, atividade antiangiogénica e atividade antinociceptiva.
- *In vitro*: inibição da proliferação dos osteoblastos, atividade citostática e pró-apoptótica direta sobre as células tumorais, efeito citostático sinérgico com outros fármacos antineoplásicos, atividade antiadesão/invasão.

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

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

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

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

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

* Inclui fraturas vertebrais e não vertebrais

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

NA = Não Atingido

N/A = Não aplicável

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

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

* Inclui fraturas vertebrais e não vertebrais

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

NA = Não Atingido

N/A = Não aplicável

Num terceiro estudo de fase III, aleatorizado e em dupla ocultação, comparou-se o tratamento com 4 mg de ácido zoledrónico *versus* 90 mg de pamidronato, administrado cada 3 a 4 semanas, em

doentes com mieloma múltiplo ou cancro da mama e pelo menos uma lesão óssea. Os resultados demonstraram que o tratamento com 4 mg de ácido zoledrónico mostrou eficácia comparável ao tratamento com 90 mg de pamidronato na prevenção das complicações ósseas. A análise da ocorrência de complicações múltiplas mostrou uma redução significativa de 16% no grupo tratado com 4 mg de ácido zoledrónico, comparativamente ao grupo tratado com pamidronato. Na tabela 5 disponibilizam-se os resultados de eficácia.

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

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

* Inclui fraturas vertebrais e não vertebrais

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

NA = Não Atingido

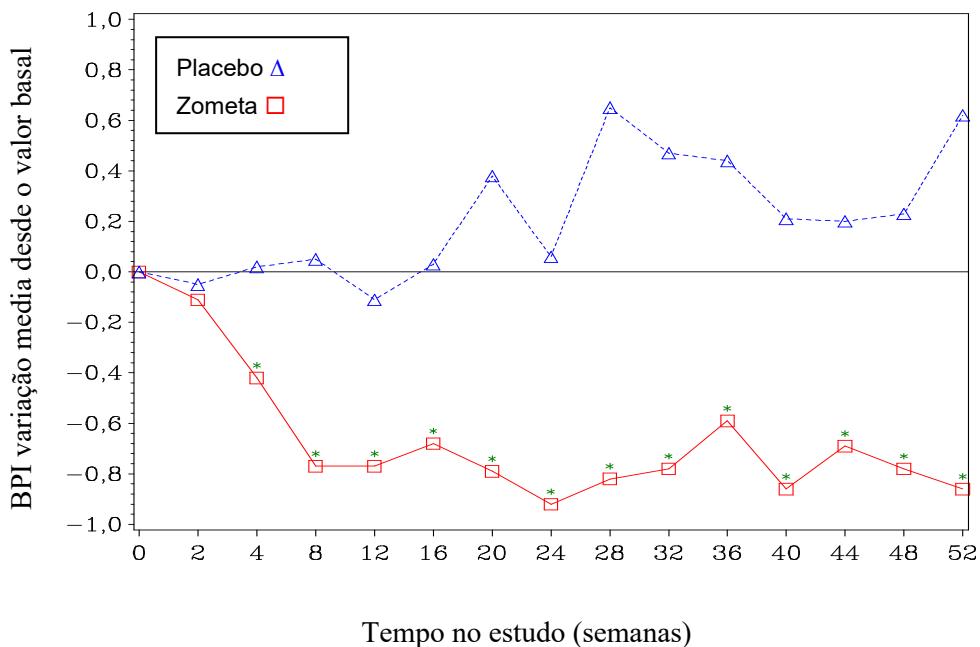
N/A = Não aplicável

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

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

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

Figura 1 Variações médias do BPI desde o valor basal. As diferenças estatisticamente significativas estão marcadas (*p<0,05) entre as comparações de tratamento (4 mg de ácido zoledrónico vs. placebo)



Estudo CZOL446EUS122/SWOG

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

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

Resultados de ensaios clínicos no tratamento da HIT

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

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

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

| | Dia 4 | Dia 7 | Dia 10 |
|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Ácido zoledrónico 4 mg (N=86) | 45,3% (p=0,104) | 82,6% (p=0,005)* | 88,4% (p=0,002)* |
| Ácido zoledrónico 8 mg (N=90) | 55,6% (p=0,021)* | 83,3% (p=0,010)* | 86,7% (p=0,015)* |
| Pamidronato 90 mg (N=99) | 33,3% | 63,6% | 69,7% |

Os valores de *p comparados com o pamidronato.

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

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

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

População pediátrica

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

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

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

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

Tabela 7 Reações adversas observadas em doentes pediátricos com osteogénesis imperfeita grave¹

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

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

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

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ácido zoledrónico em todos os sub-grupos da população pediátrica em tratamento da hipercalemia induzida por tumores e na prevenção de complicações ósseas em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Após início da perfusão com ácido zoledrónico, as concentrações plasmáticas de ácido zoledrónico aumentaram rapidamente, atingindo o máximo no final do período de perfusão, seguindo-se uma rápida diminuição para $< 10\%$ do valor máximo após 4 horas e $< 1\%$ do valor máximo após 24 horas, com um período subsequente prolongado de concentrações muito baixas, não excedendo 0,1% do valor máximo previamente à segunda perfusão de ácido zoledrónico no dia 28.

O ácido zoledrónico administrado intravenosamente é eliminado por um processo trifásico: desaparecimento bifásico rápido da circulação sistémica, com semi vidas de $t_{1/2\alpha} 0,24$ e $t_{1/2\beta} 1,87$ horas, seguido de uma longa fase de eliminação com uma semivida terminal de eliminação de $t_{1/2\gamma} 146$ h. Não

ocorreu acumulação no plasma de ácido zoledrónico após administração de doses múltiplas cada 28 dias. O ácido zoledrónico não é metabolizado e é excretado inalterado por via renal. Durante as primeiras 24 horas, $39 \pm 16\%$ da dose administrada é recuperada na urina, enquanto a restante se encontra ligada principalmente ao tecido ósseo. Do tecido ósseo é libertado novamente para a circulação sistémica, muito lentamente, e eliminado por via renal. A depuração corporal total é $5,04 \pm 2,5$ l/h, independentemente da dose, e não é afetada pelo sexo, idade, raça e peso corporal. O aumento do tempo de perfusão de 5 para 15 minutos causou uma diminuição de 30% da concentração do ácido zoledrónico no final da perfusão, mas não teve efeito na área sob a curva da concentração plasmática versus tempo.

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

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

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

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

Populações especiais

Doentes pediátricos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

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

Toxicidade subcrónica e crónica

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

Os achados mais frequentes em estudos de administração repetida consistiram no aumento da esponjosa primária nas metáfises dos ossos longos em animais em crescimento com praticamente

todas as doses. Este achado refletiu a atividade farmacológica antireabsorção do composto.

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

Toxicidade reprodutiva

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

Potencial mutagénico e carcinogénico

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Citrato de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não se deve permitir que o fármaco entre em contacto com quaisquer soluções contendo cálcio e não deve ser misturado ou administrado por via intravenosa com quaisquer outros medicamentos na mesma linha de perfusão.

6.3 Prazo de validade

Frasco fechado: 3 anos.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

100 ml de solução para perfusão por frasco num frasco de plástico (copolímero cicloolefínico) transparente e incolor fechado com rolha de borracha bromometílica revestida com polímero de fluorocarbono e tampa de alumínio com selo destacável de polipropileno.

Embalagem unitária contendo 1 frasco.

Embalagens múltiplas contendo 4 (4x 1) ou 5 (5x 1) frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

São disponibilizadas informações adicionais sobre o manuseamento de Zometa, incluindo orientações sobre a preparação de doses reduzidas utilizando o frasco pronto a utilizar de Zometa na secção 4.2.

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

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

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

EU/1/01/176/001-007-9

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

Data da primeira autorização: 20.03.2001

Data da última renovação: 20.03.2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Áustria

Ou

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Espanha

Ou

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

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

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

• Plano de gestão do risco (PGR)

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Medidas adicionais de minimização do risco

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CARTONAGEM PARA 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS E 1 AMPOLA COMO
EMBALAGEM UNITÁRIA (INCLUINDO “BLUE BOX”)**

**CARTONAGEM PARA 4 FRASCOS PARA INJETÁVEIS E 4 AMPOLAS COMO
EMBALAGENS UNITÁRIAS (INCLUINDO “BLUE BOX”)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zometa 4 mg pó e solvente para solução para perfusão
ácido zoledrónico

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

Um frasco para injetáveis contém 4 mg de ácido zoledrónico, correspondendo a 4,264 mg de ácido zoledrónico mono-hidratado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém igualmente manitol e citrato de sódio.
Uma ampola de solvente contém 5 ml de água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis contendo 4 mg
Uma ampola de solvente contendo 5 ml

Quatro frascos para injetáveis contendo 4 mg
Quatro ampolas de solvente contendo 5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.
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

Utilizar imediatamente após reconstituição e diluição.

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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

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

| | |
|-----------------|---------------------------------------|
| EU/1/01/176/001 | 1 frasco para injetáveis e 1 ampola |
| EU/1/01/176/002 | 4 frascos para injetáveis e 4 ampolas |

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Abrir aqui

16. 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

**CARTONAGEM PARA 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS E 1 AMPOLA COMO
EMBALAGEM INTERMÉDIA (SEM “BLUE BOX”)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zometa 4 mg pó e solvente para solução para perfusão
ácido zoledrónico

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

Um frasco para injetáveis contém 4 mg de ácido zoledrónico, correspondendo a 4,264 mg de ácido zoledrónico mono-hidratado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém igualmente manitol e citrato de sódio.
Uma ampola de solvente contém 5 ml de água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis contendo 4 mg
Uma ampola de solvente contendo 5 ml
Componente de uma embalagem múltipla composta por dez embalagens, cada uma contendo um frasco para injetáveis e uma ampola de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.
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

Utilizar imediatamente após reconstituição e diluição.

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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

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

EU/1/01/176/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Abrir aqui

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

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGENS MÚLTIPLAS ENVOLVIDAS EM PELÍCULA (INCLUINDO “BLUE BOX”)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zometa 4 mg pó e solvente para solução para perfusão
ácido zoledrónico

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

Um frasco para injetáveis contém 4 mg de ácido zoledrónico, correspondendo a 4,264 mg de ácido zoledrónico mono-hidratado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém igualmente manitol e citrato de sódio.
Uma ampola de solvente contém 5 ml de água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução para perfusão

Embalagem múltipla composta por dez embalagens, cada uma contendo um frasco para injetáveis e uma ampola de solvente contendo 5 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.
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

Utilizar imediatamente após reconstituição e diluição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

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

EU/1/01/176/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Zometa 4 mg pó para solução para perfusão
ácido zoledrónico
Para via intravenosa exclusiva

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

A solução reconstituída mantém-se estável durante 24 horas, a uma temperatura entre 2°C e 8°C.

Logo do detentor da AIM

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA AMPOLA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para Zometa
Água para injetáveis 5 ml

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Utilizar a totalidade do conteúdo.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CARTONAGEM PARA 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS COMO EMBALAGEM UNITÁRIA
(INCLUINDO “BLUE BOX”)**

**CARTONAGEM PARA 4 FRASCOS PARA INJETÁVEIS COMO EMBALAGENS
UNITÁRIAS (INCLUINDO “BLUE BOX”)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zometa 4 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão
ácido zoledrónico

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

Um frasco para injetáveis contém 4 mg de ácido zoledrónico, correspondendo a 4,264 mg de ácido zoledrónico mono-hidratado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém igualmente manitol, citrato de sódio e água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis contendo 5 ml
4 novarfrascos para injetáveis contendo 5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.
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

Utilizar imediatamente após a diluição.

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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

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

| | |
|-----------------|---------------------------|
| EU/1/01/176/004 | 1 frasco para injetáveis |
| EU/1/01/176/005 | 4 frascos para injetáveis |

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Abrir aqui

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**CARTONAGEM PARA 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS COMO EMBALAGEM
INTERMÉDIA (SEM “BLUE BOX”)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zometa 4 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão
ácido zoledrónico

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

Um frasco para injetáveis contém 4 mg de ácido zoledrónico, correspondendo a 4,264 mg de ácido zoledrónico mono-hidratado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém igualmente manitol, citrato de sódio e água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis contendo 5 ml de concentrado para solução para perfusão
Componente de uma embalagem múltipla composta por dez embalagens, cada uma contendo um frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.
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

Utilizar imediatamente após a diluição.

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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

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

EU/1/01/176/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Abrir aqui

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA****INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGENS MÚLTIPLAS ENVOLVIDAS EM PELÍCULA (INCLUINDO “BLUE BOX”)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zometa 4 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão
ácido zoledrónico

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

Um frasco para injetáveis contém 4 mg de ácido zoledrónico, correspondendo a 4,264 mg de ácido zoledrónico mono-hidratado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém igualmente manitol, citrato de sódio e água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão.

Um frasco para injetáveis contendo 5 ml de concentrado para solução para perfusão.
Embalagem múltipla composta por dez embalagens, cada uma contendo um frasco para injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.
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

Utilizar imediatamente após a diluição.

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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

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

EU/1/01/176/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Zometa 4 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão
ácido zoledrónico
Para via intravenosa exclusiva

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

Logo de detentor da AIM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CARTONAGEM - EMBALAGEM UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zometa 4 mg/100 ml solução para perfusão
ácido zoledrónico

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

Um frasco contém 4 mg de ácido zoledrónico, correspondendo a 4,264 mg de ácido zoledrónico mono-hidratado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém igualmente manitol, citrato de sódio e água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

1 frasco, 100 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.
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

Utilizar imediatamente após a primeira abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

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

EU/1/01/176/007 1 frasco

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO PARA FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zometa 4 mg/100 ml solução para perfusão
ácido zoledrónico

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

1 frasco contém 4 mg de ácido zoledrónico correspondendo a 4,264 mg de ácido zoledrónico mono-hidratado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém igualmente manitol, citrato de sódio e água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

100 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.

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 e das crianças.

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

EXP

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

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

| | |
|-----------------|---------------------------------|
| EU/1/01/176/007 | 1 frasco |
| EU/1/01/176/008 | Embalagem múltipla (4x1 frasco) |
| EU/1/01/176/009 | Embalagem múltipla (5x1 frasco) |

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM – CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zometa 4 mg/100 ml solução para perfusão
ácido zoledrónico

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

Um frasco contém 4 mg de ácido zoledrónico, correspondendo a 4,264 mg de ácido zoledrónico mono-hidratado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém igualmente manitol, citrato de sódio e água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

Embalagem múltipla composta por 4 embalagens, cada uma contendo 1 frasco.
Embalagem múltipla composta por 5 embalagens, cada uma contendo 1 frasco.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.
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

Utilizar imediatamente após a primeira abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

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

| | |
|-----------------|---------------------------------|
| EU/1/01/176/008 | Embalagem múltipla (4x1 frasco) |
| EU/1/01/176/009 | Embalagem múltipla (5x1 frasco) |

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM – CAIXA INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zometa 4 mg/100 ml solução para perfusão
ácido zoledrónico

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

Um frasco contém 4 mg de ácido zoledrónico, correspondendo a 4,264 mg de ácido zoledrónico mono-hidratado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém igualmente manitol, citrato de sódio e água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

100 ml

Componente de uma embalagem múltipla que contém 4 embalagens, cada uma contendo 1 frasco.

Componente de uma embalagem múltipla que contém 5 embalagens, cada uma contendo 1 frasco.

Não vender separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.

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

Utilizar imediatamente após a primeira abertura.

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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

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

| | |
|-----------------|---------------------------------|
| EU/1/01/176/008 | Embalagem múltipla (4x1 frasco) |
| EU/1/01/176/009 | Embalagem múltipla (5x1 frasco) |

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Zometa 4 mg pó e solvente para solução para perfusão ácido zoledrónico

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

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

O que contém este folheto:

1. O que é Zometa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Zometa
3. Como é utilizado Zometa
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zometa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zometa e para que é utilizado

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

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

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Zometa

Siga cuidadosamente todas as instruções dadas pelo seu médico.

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

Não lhe deve ser administrado Zometa

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Zometa:

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

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

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

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

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

Doentes com 65 anos ou mais

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

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Zometa

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

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

Gravidez e amamentação

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

Não deverá utilizar Zometa se estiver a amamentar.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Zometa contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. Se o seu médico utilizar uma solução salina comum para diluir Zometa, a dose de sódio recebida será mais elevada.

3. Como é utilizado Zometa

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

Que quantidade de Zometa é administrada

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

Com que frequência Zometa é administrado

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

Como é administrado Zometa

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

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

Se lhe for administrado mais Zometa do que deveria

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas):

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

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas):

- Dor na boca, dentes e/ou maxilares, inflamação ou feridas não cicatrizadas no interior da boca

ou na mandíbula, supuração, adormecimento ou sensação de maxilar pesado, ou ter um dente a abanar. Estes podem ser sinais de danos ósseos nos maxilares (osteonecrose). Informe imediatamente o seu oncologista e dentista se sentir estes sintomas enquanto estiver em tratamento com Zometa ou depois de ter acabado o tratamento.

- Foi verificado batimento cardíaco irregular (fibrilhação auricular) em doentes em tratamento com ácido zoledrónico para a osteoporose. Presentemente não é claro se o ácido zoledrónico provoca este ritmo irregular mas deve comunicar ao seu médico se sentir estes sintomas após lhe ser administrado ácido zoledrónico.
- Reações alérgicas graves, falta de ar, inchaço sobretudo na cara e na garganta.

Raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas):

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

Muito raros (pode afetar até 1 em 10.000 pessoas):

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

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- Inflamação do rim (nefrite tubulointersticial): os sinais e sintomas podem incluir redução do volume da urina, sangue na urina, náuseas, sensação de mal-estar geral.

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

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

- Valores baixos de fosfato no sangue.

Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas):

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

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas):

- Reações de hipersensibilidade (alergia).
- Pressão arterial baixa.
- Dor no peito.
- Reações na pele (vermelhidão e inchaço) no local de administração, erupção na pele, comichão.
- Hipertensão arterial, dificuldade em respirar, tonturas, ansiedade, alterações do sono, alterações do paladar, tremores, formigueiro ou dormência nas mãos ou pés, diarreia, obstipação, dor abdominal, boca seca.
- Valores baixos de glóbulos brancos e plaquetas.
- Valores baixos de magnésio e potássio no sangue. O seu médico irá monitorizar estes valores e tomar as medidas necessárias.
- Aumento de peso.
- Sudação excessiva.

- Sonolência.
- Visão turva, lacrimejar, sensibilidade dos olhos à luz.
- Súbito arrefecimento com desmaio, fraqueza ou colapso.
- Dificuldade em respirar, com ruído ou tosse.
- Urticária.

Raras (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas):

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

Muito raras (pode afetar até 1 em 10.000 pessoas):

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Zometa

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zometa

- A substância ativa de Zometa é o ácido zoledrónico. Um frasco para injetáveis contém 4 mg ácido zoledrónico correspondendo a 4,264 mg de ácido zoledrónico mono-hidratado.
- Os outros componentes são manitol e citrato de sódio.

Qual o aspeto de Zometa e conteúdo da embalagem

É fornecido como um pó num frasco para injetáveis. Um frasco para injetáveis contém 4 mg de ácido zoledrónico.

Cada embalagem contém o frasco para injetáveis com o pó e uma ampola de 5 ml de água para injetáveis, a qual é usada para dissolver o pó.

Zometa é fornecido em embalagens unitárias contendo 1 ou 4 frascos para injetáveis e 1 ou 4 ampolas, respetivamente, e em embalagens múltiplas contendo 10 (10x1+1) frascos para injetáveis e ampolas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

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

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE,
HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU,
MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI,
SK, FI, SE and UK(NI)**
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES
EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL
Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

FR
Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

Este folheto foi revisto pela última vez em

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/>

INFORMAÇÃO PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Como preparar e administrar Zometa

- Para preparar uma solução para perfusão contendo 4 mg de ácido zoledrónico, adicionar 5 ml de água para injetáveis da ampola fornecida na embalagem, ao frasco para injetáveis contendo o pó de Zometa, sob condições assépticas. Para dissolver o pó, agitar cuidadosamente o frasco para injetáveis
- Diluir seguidamente a solução reconstituída de Zometa (5 ml) com 100 ml de solução para perfusão isenta de cálcio ou de outros catiões divalentes. Caso seja necessária uma dose reduzida, deverá retirar-se o volume necessário da solução reconstituída (4 mg/5 ml), conforme abaixo indicado, e diluí-lo adicionalmente com 100 ml de solução para perfusão. Para evitar potenciais incompatibilidades, a solução de perfusão usada para diluição deve ser cloreto de sódio 0,9% p/v ou solução de glucose 5% p/v.

Não misturar a solução reconstituída de Zometa com soluções contendo cálcio ou contendo outros catiões divalentes, tais como solução lactato de Ringer.

Instruções para preparar doses reduzidas de Zometa:

Retirar o volume apropriado da solução reconstituída (4 mg/5 ml), conforme indicado de seguida:

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

- Para uma única utilização. Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada. Só a solução límpida sem partículas e incolor deve ser utilizada. Devem ser seguidas técnicas de assépsia durante a preparação da perfusão.
- Sob o ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída e diluída para perfusão deve, de preferência, ser usada imediatamente. Se não for utilizada de imediato, a duração e condições de armazenagem anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não deve exceder as 24 horas a 2°C e 8°C. A solução refrigerada deve ser colocada à temperatura ambiente antes da administração.
- A solução contendo ácido zoledrónico é administrada como uma perfusão intravenosa única com a duração de 15 minutos numa linha de perfusão separada. O estado de hidratação dos doentes deve ser avaliado antes e após a administração de Zometa para assegurar que se encontram adequadamente hidratados.
- Estudos efetuados com certos tipos de sistemas de perfusão feitos de cloreto de polivinilo, polietileno e polipropileno não mostraram incompatibilidades com Zometa.
- Dado que não estão disponíveis dados sobre a compatibilidade de Zometa com outras substâncias administradas por via intravenosa, Zometa não deve ser misturado com outros medicamentos/substâncias e deve ser sempre administrado através de uma linha de perfusão separada.

Como conservar Zometa

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Zometa 4 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão ácido zoledrónico

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

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

O que contém este folheto

1. O que é Zometa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Zometa
3. Como é utilizado Zometa
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zometa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zometa e para que é utilizado

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

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

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Zometa

Siga cuidadosamente todas as instruções dadas pelo seu médico.

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

Não lhe deve ser administrado Zometa

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Zometa:

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

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

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

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

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

Doentes com 65 anos ou mais

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

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Zometa

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

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

Gravidez e amamentação

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

Não deverá utilizar Zometa se estiver a amamentar.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Zometa contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. Se o seu médico utilizar uma solução salina comum para diluir Zometa, a dose de sódio recebida será mais elevada.

3. Como é utilizado Zometa

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

Que quantidade de Zometa é administrada

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

Com que frequência Zometa é administrado

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

Como é administrado Zometa

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

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

Se lhe for administrado mais Zometa do que deveria

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas):

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

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas):

- Dor na boca, dentes e/ou maxilares, inflamação ou feridas não cicatrizadas no interior da boca ou na mandíbula, supuração, adormecimento ou sensação de maxilar pesado, ou ter um dente a

abanar. Estes podem ser sinais de danos ósseos nos maxilares (osteonecrose). Informe imediatamente o seu oncologista e dentista se sentir estes sintomas enquanto estiver em tratamento com Zometa ou depois de ter acabado o tratamento.

- Foi verificado batimento cardíaco irregular (fibrilhação auricular) em doentes em tratamento com ácido zoledrónico para a osteoporose. Presentemente não é claro se o ácido zoledrónico provoca este ritmo irregular mas deve comunicar ao seu médico se sentir estes sintomas após lhe ser administrado ácido zoledrónico.
- Reações alérgicas graves, falta de ar, inchaço sobretudo na cara e na garganta.

Raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas):

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

Muito raros (pode afetar até 1 em 10.000 pessoas):

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

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- Inflamação do rim (nefrite tubulointersticial): os sinais e sintomas podem incluir redução do volume da urina, sangue na urina, náuseas, sensação de mal-estar geral.

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

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

- Valores baixos de fosfato no sangue.

Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas):

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

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas):

- Reações de hipersensibilidade (alergia).
- Pressão arterial baixa.
- Dor no peito.
- Reações na pele (vermelhidão e inchaço) no local de administração, erupção na pele, comichão.
- Hipertensão arterial, dificuldade em respirar, tonturas, ansiedade, alterações do sono, alterações do paladar, tremores, formigueiro ou dormência nas mãos ou pés, diarreia, obstipação, dor abdominal, boca seca.
- Valores baixos de glóbulos brancos e plaquetas.
- Valores baixos de magnésio e potássio no sangue. O seu médico irá monitorizar estes valores e tomar as medidas necessárias.
- Aumento de peso.
- Sudação excessiva.
- Sonolência.

- Visão turva, lacrimejar, sensibilidade dos olhos à luz.
- Súbito arrefecimento com desmaio, fraqueza ou colapso.
- Dificuldade em respirar, com ruído ou tosse.
- Urticária.

Raras (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas):

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

Muito raras (pode afetar até 1 em 10.000 pessoas):

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Zometa

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zometa

- A substância ativa de Zometa é o ácido zoledrónico. Um frasco para injetáveis contém 4 mg ácido zoledrónico correspondendo a 4,264 mg de ácido zoledrónico mono-hidratado.
- Os outros componentes são manitol, citrato de sódio e água para injetáveis.

Qual o aspeto de Zometa e conteúdo da embalagem

É fornecido como um concentrado líquido num frasco para injetáveis. Um frasco para injetáveis contém 4 mg de ácido zoledrónico.

Cada embalagem contém o frasco para injetáveis com concentrado. Zometa é fornecido em embalagens unitárias contendo 1 ou 4 frascos para injetáveis e em embalagens múltiplas contendo 10 (10x1) frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

Fabricante

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Áustria

Ou

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Espanha

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

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE,
HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU,
MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI,
SK, FI, SE and UK(NI)**
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES
EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL
Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

FR
Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

Este folheto foi revisto pela última vez em

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/>

INFORMAÇÃO PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Como preparar e administrar Zometa

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

Não misturar Zometa concentrado com soluções contendo cálcio ou contendo outros catiões divalentes, tais como solução lactato de Ringer.

Instruções para preparar doses reduzidas de Zometa:

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

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

- Para uma única utilização. Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada. Só a solução límpida sem partículas e incolor deve ser utilizada. Devem ser seguidas técnicas de assépsia durante a preparação da perfusão.
- Sob o ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão diluída deve ser usada imediatamente. Se não for utilizada de imediato, a duração e condições de armazenagem anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não deve exceder as 24 horas a 2°C e 8°C. A solução refrigerada deverá ser colocada à temperatura ambiente antes da administração.
- A solução contendo ácido zoledrónico é administrada como uma perfusão intravenosa única com a duração de 15 minutos numa linha de perfusão separada. O estado de hidratação dos doentes deve ser avaliado antes e após a administração de Zometa para assegurar que se encontram adequadamente hidratados.
- Estudos efetuados com certos tipos de sistemas de perfusão feitos de cloreto de polivinilo, polietileno e polipropileno não mostraram incompatibilidades com Zometa.
- Dado que não estão disponíveis dados sobre a compatibilidade de Zometa com outras substâncias administradas por via intravenosa, Zometa não deve ser misturado com outros medicamentos/substâncias e deve ser sempre administrado através de uma linha de perfusão separada.

Como conservar Zometa

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Zometa 4 mg/100 ml solução para perfusão ácido zoledrónico

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

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

O que contém este folheto

1. O que é Zometa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Zometa
3. Como é utilizado Zometa
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zometa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zometa e para que é utilizado

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

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

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Zometa

Siga cuidadosamente todas as instruções dadas pelo seu médico.

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

Não lhe deve ser administrado Zometa

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Zometa:

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

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

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

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

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

Doentes com 65 anos ou mais

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

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Zometa

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

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

Gravidez e amamentação

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

Não deverá utilizar Zometa se estiver a amamentar.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Zometa contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. Se o seu médico utilizar uma solução salina comum para diluir Zometa, a dose de sódio recebida será mais elevada.

3. Como é utilizado Zometa

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

Que quantidade de Zometa é administrada

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

Com que frequência Zometa é administrado

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

Como é administrado Zometa

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

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

Se lhe for administrado mais Zometa do que deveria

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas):

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

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas):

- Dor na boca, dentes e/ou maxilares, inflamação ou feridas não cicatrizadas no interior da boca

ou na mandíbula, supuração, adormecimento ou sensação de maxilar pesado, ou ter um dente a abanar. Estes podem ser sinais de danos ósseos nos maxilares (osteonecrose). Informe imediatamente o seu oncologista e dentista se sentir estes sintomas enquanto estiver em tratamento com Zometa ou depois de ter acabado o tratamento.

- Foi verificado batimento cardíaco irregular (fibrilhação auricular) em doentes em tratamento com ácido zoledrónico para a osteoporose. Presentemente não é claro se o ácido zoledrónico provoca este ritmo irregular mas deve comunicar ao seu médico se sentir estes sintomas após lhe ser administrado ácido zoledrónico.
- Reações alérgicas graves, falta de ar, inchaço sobretudo na cara e na garganta.

Raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas):

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

Muito raros (pode afetar até 1 em 10.000 pessoas):

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

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- Inflamação do rim (nefrite tubulointersticial): os sinais e sintomas podem incluir redução do volume da urina, sangue na urina, náuseas, sensação de mal-estar geral.

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

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

- Valores baixos de fosfato no sangue.

Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas):

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

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas):

- Reações de hipersensibilidade (alergia).
- Pressão arterial baixa.
- Dor no peito.
- Reações na pele (vermelhidão e inchaço) no local de administração, erupção na pele, comichão.
- Hipertensão arterial, dificuldade em respirar, tonturas, ansiedade, alterações do sono, alterações do paladar, tremores, formigueiro ou dormência nas mãos ou pés, diarreia, obstipação, dor abdominal, boca seca.
- Valores baixos de glóbulos brancos e plaquetas.
- Valores baixos de magnésio e potássio no sangue. O seu médico irá monitorizar estes valores e tomar as medidas necessárias.
- Aumento de peso.
- Sudação excessiva.

- Sonolência.
- Visão turva, lacrimejar, sensibilidade dos olhos à luz.
- Súbito arrefecimento com desmaio, fraqueza ou colapso.
- Dificuldade em respirar, com ruído ou tosse.
- Urticária.

Raras (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas):

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

Muito raras (pode afetar até 1 em 10.000 pessoas):

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Zometa

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

Após a primeira abertura, a solução de Zometa para perfusão deve ser preferencialmente utilizada de imediato. Se a solução não for utilizada imediato, deve ser conservada no frigorífico a 2°C – 8°C.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zometa

- A substância ativa de Zometa é o ácido zoledrónico. Um frasco contém 4 mg ácido zoledrónico correspondendo a 4,264 mg de ácido zoledrónico mono-hidratado.
- Os outros componentes são manitol, citrato de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Zometa e conteúdo da embalagem

É fornecido como uma solução num frasco de plástico transparente e incolor. Um frasco contém 100 ml de solução.

Zometa é fornecido como uma única embalagem contendo um frasco ou como embalagem múltipla contendo 4 ou 5 caixas, cada uma contendo 1 frasco. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

Fabricante

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Áustria

Ou

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Espanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado diretamente ou, quando disponível, o representante local:.

| | |
|---|---|
| BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE and UK(NI) | EL Arriani Pharmaceuticals SA Lavriou Avenue 85 190 02 Paiania Attica Greece Tel: +30 210 6683000 |
| Phoenix Labs Unlimited Company Suite 12, Bunkilla Plaza Bracetown Business Park Clonee, County Meath Ireland Email: info@phoenixlabs.ie Tel: +353 1 468 8900 | FR EUROMED PHARMA SPAIN S.L C/Eduard Maristany, 430-432 08919 Badalona (Barcelona) España Tel: + 34 932 684 208 Fax: + 34 933 150 469 Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché : EURODEP PHARMA 10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY ZAC DU PARC DE COMPANS 77290 MITRY MORY exploitant@eurodep.fr |

Este folheto foi revisto pela última vez em

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/>

INFORMAÇÃO PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Como preparar e administrar Zometa

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

Para preparar doses reduzidas para doentes com valores basais de CLcr \leq 60 ml/min, consulte a tabela 1 abaixo. Retire do frasco o volume de solução de Zometa indicado e substitua com igual volume de solução injectável de cloreto de sódio estéril 9 mg/ml (0,9%), ou solução injectável de glicose a 5%.

Tabela 1 Preparação de doses reduzidas de Zometa 4 mg/100 ml solução para perfusão

| Valores basais de depuração da creatinina (ml/min) | Remova a seguinte quantidade de Zometa solução para perfusão (ml) | Substitua com o seguinte volume de solução injectável de cloreto de sódio estéril 9 mg/ml (0,9%), ou de glicose a 5% (ml). | Dose ajustada (mg de ácido zoledrónico em 100 ml) * |
|--|---|--|---|
| 50-60 | 12,0 | 12,0 | 3,5 |
| 40-49 | 18,0 | 18,0 | 3,3 |
| 30-39 | 25,0 | 25,0 | 3,0 |

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

- Estudos efetuados certos tipos de sistemas de perfusão feitos de cloreto de polivinilo, polietileno e polipropileno não mostraram incompatibilidades com Zometa.
- Dado que não estão disponíveis dados sobre a compatibilidade de Zometa com outras substâncias administradas por via intravenosa, Zometa não deve ser misturado com outros medicamentos/substâncias e deve ser sempre administrado através de uma linha de perfusão separada.

Como conservar Zometa

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