

ácido zoledrônico

Medicamento genérico

Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO
Solução para infusão 4 mg/100 mL, embalagens contendo 1, 10 ou 12 bolsas de 100 mL de solução para infusão "pronta para uso".

VIA INTRAVENOSA
SISTEMA FECHADO – MEDIFLEX®

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada bolsa de solução de ácido zoledrônico contém:
ácido zoledrônico monodratado 4,26 mg
excipientes** 4,90 mL
*Cada 4,26 mg de ácido zoledrônico monodratado equivale a 4 mg de ácido zoledrônico anidro.
**mantol (4,136%), citrato de sódio anidro (0,021%) e água para injetáveis.
***ácido zoledrônico 4 mg/100 mL, solução para infusão.
Osmolaridade: 239,6 mOsm/L.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO
- Tratamento da hipercalemia induzida por tumor (HIT), definida como cálcio sérico corrigido pela albumina (CaCa) $\leq 12,0$ mg/dL (3,0 mmol/L).
- Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (como fraturas patológicas, compressão medular, radiação ou cirurgia ortopédica ou hipercalemia induzida por tumor) em pacientes com câncer metastático no osso.
- Prevenção da perda óssea decorrente do tratamento antineoplásico a base de hormônios em pacientes com câncer de próstata ou câncer de mama.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resultados dos estudos clínicos na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes adultos com câncer metastático no osso:
O ácido zoledrônico foi comparado a placebo na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (ERE) em pacientes adultos com câncer de próstata, 214 homens recebendo ácido zoledrônico 4 mg versus 208 homens recebendo placebo. Após o tratamento inicial de 15 meses, 186 pacientes continuaram por até 9 meses adicionais, totalizando 24 meses de terapia duplo-cego. O ácido zoledrônico 4 mg demonstrou vantagem significativa sobre o placebo na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes adultos com câncer metastático no osso. Os pacientes receberam ácido zoledrônico 4 mg versus 1,47 mg placebo, p = 0,002, prolongando a mediana de tempo até o primeiro ERE (488 dias para ácido zoledrônico 4 mg versus 321 dias para placebo, p = 0,009), e reduzindo a incidência anual de eventos por paciente – taxa de morbidade esquelética – para ácido zoledrônico 4 mg versus 1,47 mg placebo, p = 0,005. A análise de múltiplos eventos mostrou redução de 36% no risco de desenvolvimento de eventos relacionados ao esqueleto no grupo recebendo ácido zoledrônico comparado ao grupo recebendo placebo (p = 0,002). A taxa de mortalidade não diferiu significativamente entre os grupos. Os pacientes recebendo ácido zoledrônico relataram menor aumento da dor do que aqueles recebendo placebo, e as diferenças atingiram significância nos meses 3, 9, 21 e 24. Pacientes que receberam ácido zoledrônico apresentaram menos fraturas patológicas. Os resultados do tratamento foram menos entusiasmados em pacientes com lesões blásticas. Os resultados de eficácia são fornecidos na Tabela 1.1.

Tabela 1. Resultados de eficácia (pacientes com câncer da próstata tratados com terapia hormonal)

	Qualquer ERE (HIT)		Fraturas*		Radiografia do osso	
	ácido zoledrônico 4 mg	placebo	ácido zoledrônico 4 mg	placebo	ácido zoledrônico 4 mg	placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporção de pacientes com EREs (%)	38	49	17	25	26	33
Mediana de tempo até ERE (dias)	488	321	NR	NR	NR	640
Valor p	0,009	0,020	0,052	0,019	0,055	0,015
Taxa de morbidade esquelética	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valor p	0,005	0,023	0,060	0,015	0,015	0,015
Redução do risco de sofrer múltiplos eventos** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Valor p	0,002	-	NA	NA	NA	NA

* Inclui fraturas vertebrais e não vertebrais.
** Representa todos os eventos relacionados ao esqueleto, o número total bem como o tempo até cada evento durante o estudo clínico.
NR - Não Aconteceu
NA - Não Aplicável

Num segundo estudo, ácido zoledrônico reduziu o número de EREs e prolongou em mais de dois meses a mediana de tempo até um ERE na população de pacientes adultos com outros tumores sólidos envolvendo os ossos, cuja mediana de sobrevivência era de apenas seis meses [134 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), 123 com outros tumores sólidos tratados com ácido zoledrônico versus 130 pacientes com CPNPC, 120 com outros tumores sólidos tratados com placebo]. Após um tratamento inicial de 9 meses, 101 pacientes foram admitidos na extensão de 12 meses de estudo, e 26 completaram o total de 21 meses. O ácido zoledrônico 4 mg reduziu a proporção de pacientes com EREs (39% para ácido zoledrônico 4 mg versus 48% para placebo, p = 0,039), prolongando a mediana de tempo até o primeiro ERE (236 dias para ácido zoledrônico 4 mg versus 155 dias para placebo, p = 0,009), e reduziu a incidência anual de eventos por paciente – taxa de morbidade esquelética (1,74 para ácido zoledrônico 4 mg versus 2,71 para placebo, p = 0,012). A análise de múltiplos eventos mostrou redução de 30% no risco de desenvolvimento de eventos relacionados ao esqueleto no grupo recebendo ácido zoledrônico comparado ao grupo recebendo placebo (p = 0,003). O efeito do tratamento em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas parece ser maior do que nos pacientes com outros tumores sólidos. Os resultados de eficácia são fornecidos na Tabela 2.2

Tabela 2. Resultados de eficácia (pacientes com CPNPC e outros tumores sólidos, exceto câncer de mama e de próstata)

	Qualquer ERE (HIT)		Fraturas*		Radiografia do osso	
	ácido zoledrônico 4 mg	placebo	ácido zoledrônico 4 mg	placebo	ácido zoledrônico 4 mg	placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proporção de pacientes com EREs (%)	39	48	16	22	29	34
Mediana de tempo até ERE (dias)	236	155	NR	NR	424	307
Valor p	0,009	0,020	0,079	0,079	0,079	0,079
Taxa de morbidade esquelética	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valor p	0,012	0,066	0,099	0,099	0,099	0,099
Redução do risco de sofrer múltiplos eventos** (%)	30	-	NA	NA	NA	NA
Valor p	0,003	NA	NA	NA	NA	NA

* Inclui fraturas vertebrais e não vertebrais.
** Representa todos os eventos relacionados ao esqueleto, o número total bem como o tempo até cada evento durante o estudo clínico.
NR - Não Aconteceu
NA - Não Aplicável

Em um terceiro estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, comparando ácido zoledrônico 4 mg a pamidronato 90 mg, 1122 pacientes adultos (564 recebendo ácido zoledrônico 4 mg e 558 recebendo pamidronato 90 mg) com mieloma múltiplo ou câncer de mama, e com pelo menos uma lesão óssea, foram tratados com ácido zoledrônico 4 mg ou pamidronato 90 mg a cada 3 a 4 semanas. Oito pacientes foram excluídos da análise de eficácia devido a não adesão às boas práticas clínicas. Seiscentos e seis pacientes foram admitidos na fase de extensão duplo-cego de 12 meses. A terapia total teve duração de 24 meses. Os resultados demonstraram que ácido zoledrônico 4 mg mostrou eficácia comparável ao pamidronato 90 mg na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto. As análises de múltiplos eventos revelaram uma redução de risco significativa de 16% (p = 0,030) em pacientes tratados com ácido zoledrônico 4 mg. Os resultados de eficácia são fornecidos na Tabela 3.3

Tabela 3. Resultados de eficácia (pacientes com câncer de mama e mieloma múltiplo)

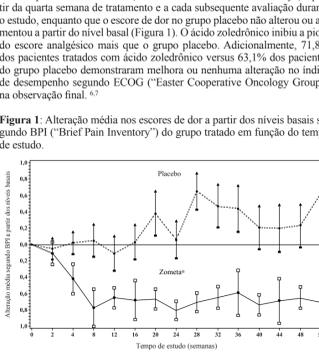
	Qualquer ERE (HIT)		Fraturas*		Radiografia do osso	
	ácido zoledrônico 4 mg	placebo	ácido zoledrônico 4 mg	placebo	ácido zoledrônico 4 mg	placebo
N	564	558	564	558	564	558
Proporção de pacientes com EREs (%)	48	52	37	39	19	24
Mediana de tempo até ERE (dias)	376	356	NR	714	NR	NR
Valor p	0,198	0,653	0,037	0,026	0,037	0,026
Taxa de morbidade esquelética	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valor p	0,084	0,614	0,015	0,015	0,015	0,015
Redução do risco de sofrer múltiplos eventos** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Valor p	0,030	NA	NA	NA	NA	NA

* Inclui fraturas vertebrais e não vertebrais.
** Representa todos os eventos relacionados ao esqueleto, o número total bem como o tempo até cada evento durante o estudo clínico.
NR - Não Aconteceu
NA - Não Aplicável

Nos estudos clínicos realizados em pacientes adultos com metástases ósseas ou lesões osteolíticas, o perfil de segurança global entre todos os grupos tratados (ácido zoledrônico 4 mg, e pamidronato 90 mg e placebo) foi semelhante no tipo e gravidade.
O ácido zoledrônico também foi estudado em um ensaio clínico placebo-controlado, randomizado, duplo-cego, em 228 pacientes adultos com metástases ósseas decorrentes de câncer de mama visando avaliar o efeito de ácido zoledrônico na razão da taxa de eventos relacionados ao esqueleto (ERE), incluindo através do número total de eventos relacionados ao esqueleto (exceto hipercalemia e ajustado para fraturas pré-existentes), dividido pelo período total de risco. Os pacientes receberam tanto ácido zoledrônico 4 mg ou placebo a cada 4 semanas por um ano e foram distribuídos entre grupo tratado com ácido zoledrônico e grupo placebo.
A razão da taxa de eventos relacionados ao esqueleto em um ano de 0,61, indicando que o tratamento com ácido zoledrônico reduziu a taxa de eventos relacionados ao esqueleto em 39% comparado com o grupo placebo (p = 0,027). A proporção de pacientes com pelo menos um

evento relacionado ao esqueleto (exceto hipercalemia) foi de 29,8% no grupo tratado com ácido zoledrônico versus 49,6% no grupo placebo (p = 0,003). O tempo mediano para detecção do primeiro evento relacionado ao esqueleto no braço em uso de ácido zoledrônico ao final do estudo não foi alcançado e foi significativamente prolongado quando comparado ao grupo placebo (p = 0,007). O ácido zoledrônico reduziu o risco de eventos relacionados ao esqueleto em 41% em análise de evento múltiplo (razão de risco = 0,59, p = 0,019) quando comparado ao grupo placebo.
No grupo tratado com ácido zoledrônico, ocorreu redução dos escores de dor comparado ao nível basal (usando o BPI "Brief Pain Inventory") a partir da quarta semana de tratamento e a cada subsequente avaliação durante o estudo, enquanto que o escore de dor no grupo placebo não alterou ou aumentou a partir do nível basal (Figura 1). O ácido zoledrônico inibiu a piora do escore analgésico mais que o grupo placebo. Adicionalmente, 71,8% dos pacientes tratados com ácido zoledrônico versus 63,1% dos pacientes do grupo placebo demonstraram melhora ou nenhuma alteração no índice de desempenho segundo ECOG ("Easter Cooperative Oncology Group") na observação final.^{4,7}

Figura 1. Alteração média nos escores de dor a partir dos níveis basais segundo BPI ("Brief Pain Inventory") do grupo tratado com infusão de solução de estudo.



Resultados de estudo clínico no tratamento da HIT (hipercalcemia induzida por tumor):
Estudos clínicos na hipercalemia induzida por tumor demonstraram que o efeito do ácido zoledrônico se caracteriza pela diminuição do cálcio sérico e da excreção urinária de cálcio.^{6,8,9}
Para avaliar os efeitos de ácido zoledrônico versus pamidronato 90 mg, combinaram-se os resultados de dois estudos pivôis multicêntricos em pacientes adultos com hipercalemia induzida por tumor (HIT) numa análise pré-planejada.¹⁰ Os resultados mostram que ácido zoledrônico 4 mg e 8 mg foram estatisticamente superiores ao pamidronato 90 mg para a proporção de pacientes que respondem completamente, no 7º dia e 10º dia.¹¹ Verificou-se uma normalização mais rápida do cálcio sérico corrigido no 4º dia para 4 mg de ácido zoledrônico e no 7º dia para 4 mg e 8 mg de ácido zoledrônico. Foram observadas as seguintes taxas de resposta: vide Tabela 4.

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

	4º dia	7º dia	10º dia
ácido zoledrônico 4 mg (N = 380)	45,3% (p = 0,104)	82,6% (p = 0,005)*	88,4% (p = 0,002)*
ácido zoledrônico 8 mg (N = 390)	55,6% (p = 0,021)*	83,3% (p = 0,010)*	86,7% (p = 0,015)*
pamidronato 90 mg (N = 399)	33,3%	63,6%	69,7%

* Os valores de p denotam superioridade estatística sobre o pamidronato.
O tempo médio para atingir a normocalcemia foi de 4 dias. No 10º dia, a taxa de resposta foi de 87 a 88% para os grupos em tratamento com ácido zoledrônico versus 70% para pamidronato 90 mg. O tempo médio para re-ativar (retorno dos níveis de cálcio sérico corrigido pela albumina $> 2,9$ mmol/L) foi de 30 a 40 dias para pacientes tratados com ácido zoledrônico versus 17 dias para aqueles tratados com pamidronato 90 mg. Os resultados mostram que o tempo para recaída em ambas as doses de ácido zoledrônico foi estatisticamente superior ao do pamidronato 90 mg. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as duas doses de ácido zoledrônico.
Nos estudos clínicos realizados em pacientes com hipercalemia induzida por tumor, o perfil de segurança global entre todos os grupos tratados (ácido zoledrônico 4 e 8 mg e pamidronato 90 mg) foi semelhante no tipo e gravidade.

Eficácia do ácido zoledrônico na prevenção da perda óssea decorrente do tratamento antineoplásico a base de hormônios em pacientes com câncer de próstata ou câncer de mama:

Uso de ácido zoledrônico em pacientes com câncer de próstata
Vários estudos avaliaram bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico IV, para a prevenção e tratamento da perda óssea relacionada à terapia de androgênio (AAR) em pacientes com câncer de próstata com doença localmente avançada.¹²⁻¹⁶
Os resultados de quatro estudos randomizados e controlados indicam que o ácido zoledrônico 4 mg IV a cada 3 meses não só previne a perda óssea, mas também aumenta a Densidade Mineral Óssea (DMO) da Coluna Lombar (CL) (3,3-5,6%). Quadri T (QT) (0,91-6%) e Colo Femoral (CF) (1,2-1,8%), quando iniciados simultaneamente ou dentro do primeiro ano de início da TPA. Os pacientes no grupo controle desses estudos experimentaram uma redução na DMO da CL (-1,5-2,2%), QT (-2,0-2,8%) e CF (-1,7-2,4%).¹²⁻¹⁶ Foi demonstrado que pacientes com baixa DMO basal tiveram maiores aumentos na DMO da CL do que pacientes com DMO basal superior (5,8% vs 4,4%).¹² Um estudo aberto avaliando os efeitos de uma única dose IV de ácido zoledrônico (4 mg) em 12 meses em pacientes com câncer de próstata recebeu TPA mostrou um aumento semelhante na DMO da CL (4%), mas um aumento ligeiramente menor no DMO do QT (0%) em comparação com aqueles recebendo menor do que avaliaram ácido zoledrônico 4 mg a cada 3 meses, e aqueles que receberam placebo mostraram diminuições em ambos CL (-3,1%) e QT (-1,9%).¹²⁻¹⁶ Pacientes com baixa DMO basal experimentaram benefício máximo quando o tratamento com ácido zoledrônico foi iniciado durante os primeiros 12 meses de TPA.¹²⁻¹⁶

Uso de ácido zoledrônico em pacientes com câncer de mama
A eficácia do ácido zoledrônico na prevenção da perda óssea induzida por terapia em mulheres na pós-menopausa foi estudada extensivamente.¹⁷⁻¹⁹ O ensaio Z-FAST randomizou 602 mulheres com câncer de mama receptor hormonal positivo precoce recebendo letrozol adjuvante em dois grupos - um grupo recebendo antecurativamente ácido zoledrônico 4 mg IV a cada 3 meses e o outro grupo recebendo o medicamento de maneira retardada com base nas alterações nos pontos de DMO ou incidência de fraturas patológicas ou vertebrais.¹⁷ Após 5 anos de acompanhamento, a diferença média na DMO da CL foi de 8,7% (p=0,0001), favorecendo a terapia antecurativa. Em estudos de acompanhamento, uma vantagem de 10% na redução média de eventos de fratura foi observada em 5 anos de duração de acompanhamento (N=1065 pacientes).¹⁸ O terceiro ensaio E-ZO-FAST, com dados geográficos mais amplos (Europa, América Latina e Ásia), também observou uma diferença média estatisticamente significativa na DMO da CL de 5,4%, favorecendo o tratamento antecurativo com ácido zoledrônico em 1 ano de acompanhamento (N=527 pacientes).¹⁹ Resultados consistentes foram relatados pelo estudo CALGB 70604 / ALLIANCE (incluindo os pacientes com câncer de mama, próstata e mieloma múltiplo) com administração de ácido zoledrônico a cada quatro ou dez semanas, por 24 meses; nenhuma inferioridade foi demonstrada entre os regimes para o tempo até o evento ósseo, pontos de dor ou risco de osteonecrose da mandíbula.²¹ Uma meta-análise recente em 34% de pós-menopausa também mostrou uma redução do risco relativo de 34% de metástases ósseas.²²

Referências Bibliográficas

1. Protocolo 039 (core and extension) A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of zoledronate (4 and 8 mg) administered intravenously as an adjunct to anticancer therapy to patients with any prostate cancer. Part IV B, Volume 9, Page 182 (Oct 02).
2. Protocolo 011 (core and extension) A randomized, double-blind, multicenter, comparative trial of I.V. zoledronate (4mg or 8 mg) versus I.V. Aredia (90mg), as adjunct to standard therapies, in the treatment of multiple myeloma and breast cancer patients with cancer-related bone lesions. Part I, Volume 1, Page 001 (Oct 02).
3. Protocolo 010 (core and extension) A randomized, double-blind, multicenter, comparative trial of I.V. zoledronate (4mg or 8 mg) versus I.V. Aredia (90mg), as adjunct to standard therapies, in the treatment of multiple myeloma and breast cancer patients with cancer-related bone lesions. Part II, Volume 2, Page 001 (Oct 02).
4. Protocolo 007 Extension Open label extension study of the rapid intravenous infusion of zoledronate vs. Aredia in cancer patients with osteolytic bone metastases. Part IV B, Volume 18, Page 110 (July 01).
5. Clinical data summary (Appendix 3) Expert review in clinical documentation, updated Oct 02. Part I, Volume 2, Page 075 (Oct 02).
6. Clinical Study Report CZ046 1501. Double-blind group comparative trial of CGP42446 injection administered by intravenous infusion to breast cancer patients with bone metastases. Novartis Pharma KK Japan 25 Jun 04.
7. Clinical Study Report CZ046 1501. Double-blind group comparative trial of CGP42446 injection administered by intravenous infusion to breast cancer patients with bone metastases. Novartis Pharma KK Japan 25 Jun 04.
8. Protocolo 037. A Randomized, double-blind Study of Two Doses of Zoledronate and Aredia® 90 mg in the Treatment of Tumor-Induced Hypercalcemia. Dec 99. Part IV, Volume 5, Page 126.
9. Clinical data summary (Appendix 3) Expert review in clinical documentation, updated Oct 02. Part I, Volume 2, Page 075 (Oct 02).
10. Protocolo 4244604036 and 4244604037. Pooled efficacy data analysis. Dec 99. Part IV, Volume 8, Page 001.
11. Brooks, AS, Rosenber, S, Saliferstein D, et al. The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen-deprivation therapy. Clin Genitourin Cancer. 2007;5:271-277.
12. Ryan CW, Hou D, Demers LM, et al, and the ZOMeta OS05 Investigators. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen-deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. J Urol. 2006;176:972-978.
13. Casey R, Love W, Mendoza C, et al. Zoledronic acid reduces bone loss in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. Presented at 2006 Multidisciplinary Prostate Cancer Symposium, February 24-26, 2006, San Francisco, CA. Abstract 184.
15. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. J Clin Oncol 2007;25:1038-1042.
16. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. J Urol. 2003;169:2006-2012.
17. H. Yamauchi, T. Endo, T. Tani, et al. Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-NO3CC. Breast Cancer Res Treat. 2009;117:603-9.
18. Coleman R, Trandafir A, Pajia O, et al. Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase-inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. Clin Breast Cancer 2012;12:40-8.
19. Coleman R, de Boer R, Edmihal M, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. Ann Oncol 2013;24:398-405.
20. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, et al. Final 5-year results of Z-FAST: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of zoledronic acid in breast cancer patients receiving letrozole. Cancer 2012;118:1192-201.
21. Himelstein, A.L. et al. CALGB 70604 (Alliance): A randomized phase III study of standard of care vs. Longer interval dosing of zoledronic acid in met-

astatic cancer. Journal of Clinical Oncology 2015 33:15, suppl. 9501-9501. 22. Hadji, P. et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer. Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCO, IML, and SIOG. Journal of Bone Oncology Volume 7, June 7, 2013, Pages 1-12.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
O ácido zoledrônico é um fármaco altamente potente pertencente à classe de medicamentos bisfosfonatos que atuam especificamente no osso. É um dos mais potentes inibidores da reabsorção óssea osteolítica conhecida até o momento.
A ação letal dos bisfosfonatos no osso é baseada na sua elevada afinidade por osso mineralizado, mas o mecanismo molecular preciso que conduz à inibição da atividade osteolítica é ainda desconhecido. Nos estudos de longo prazo em animais, o ácido zoledrônico inibe a reabsorção óssea sem afetar adversamente a formação, mineralização ou propriedades mecânicas do osso.
Além de ser um inibidor muito potente da reabsorção óssea, o ácido zoledrônico também tem várias propriedades antitumorais que poderiam contribuir para a sua eficácia global no tratamento da doença óssea metastática. As seguintes propriedades foram demonstradas nos estudos pré-clínicos:
- in vivo: inibição da reabsorção óssea osteolítica, alterando o microambiente da medula óssea, tornando-a menos propícia ao crescimento das células tumorais, atividade antiangiogênica e atividade antiproliferativa nos tumores;
- in vitro: inibição da proliferação dos osteoblastos, atividade citotóxica e pró-apoptótica direcionada sobre as células tumorais, efeito citostático sinérgico com outros fármacos antineoplásicos e atividade antiadesão/invasão.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O ácido zoledrônico concentrado está contraindicado em:
- pacientes com insuficiência renal comprometida ou insuficiência renal zoledrônico ou outros bisfosfonatos ou a qualquer um dos componentes da formulação.
Este medicamento é contraindicado para uso por gestantes.
Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

General
Todos os pacientes, incluindo pacientes com insuficiência renal leve a moderada, devem ser cuidadosamente monitorados após o início da terapêutica com ácido zoledrônico. Caso ocorra hipocalcemia, hipofosfatemia ou hipomagnesemia, o ácido zoledrônico deve ser interrompido e a administração deste medicamento para assegurar que estejam corretamente hidratados. Hidratação excessiva deve ser evitada em pacientes com risco de apresentar insuficiência cardíaca.
Os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalemia, como os níveis séricos de cálcio corrigidos pela albumina (vide "Indicações"), fósforo e magnésio, assim como a creatinina sérica, devem ser cuidadosamente monitorados após o início da terapêutica com ácido zoledrônico. Caso ocorra hipocalcemia, hipofosfatemia ou hipomagnesemia, o ácido zoledrônico deve ser interrompido e a administração deste medicamento para assegurar que estejam corretamente hidratados. Hidratação excessiva deve ser evitada em pacientes com risco de apresentar insuficiência cardíaca.

Distribuição
O ácido zoledrônico demonstra baixa afinidade para os componentes clivares do sangue humano, com concentração média plasmática de 0,59 µg/mL em uma faixa de concentração de 30 ng/mL a 5000 ng/mL. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa, com uma fração não ligada que varia de 60% em 2 mg/mL até 77% em 2000 ng/mL de ácido zoledrônico.

6. BIOTRANSFORMAÇÃO/METABOLISMO

O ácido zoledrônico não é metabolizado e é excretado inalterado por via renal. O ácido zoledrônico não inibe as enzimas do P450 humano in vitro.

7. ELIMINAÇÃO

O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é eliminado em três fases: desaparecimento rápido da circulação sistêmica, com meia-vida $t_{1/2}$ de 0,24 horas e $t_{1/2}$ beta de 1,87 horas, seguido de uma longa fase de eliminação, com meia-vida de eliminação terminal $t_{1/2}$ gama de 146 horas. Não ocorreu acúmulo de fármaco no plasma após administração de doses múltiplas do fármaco a cada 28 dias. Durante as primeiras 24 horas, 39 a 16% da dose administrada é recuperada na urina, enquanto a restante se encontra ligeiramente no tecido ósseo. Do tecido ósseo é liberado novamente para a circulação sistêmica, muito lentamente, e eliminado por via renal. O clearance (depração) corpóreo total é de 5,04 ± 2,5 mL/h, independentemente da dose.

8. LINEARIDADE/ NÃO LINEARIDADE

A farmacocinética do ácido zoledrônico é independente da dose. O aumento do tempo de infusão de 5 a 15 minutos provocou uma diminuição de 30% na concentração de ácido zoledrônico no final da infusão, no entanto não demonstrou alteração na área sob a curva, da concentração plasmática versus tempo.

9. POPULAÇÕES ESPECIAIS

- Insuficiência hepática
- Não estão disponíveis dados de farmacocinética para o ácido zoledrônico em pacientes com insuficiência hepática. O ácido zoledrônico não inibe as enzimas do P450 humano, in vitro, não demonstrou biotransformação, e em estudos em animais, menos de 3% da dose administrada foi recuperada nas fezes, sugerindo a ausência de eliminação de um papel relevante da função hepática na farmacocinética do ácido zoledrônico.
- Insuficiência renal
- O clearance (depração) renal do ácido zoledrônico foi correlacionado com o clearance (depração) da creatinina, representando o clearance (depração) renal 75 ± 33% do clearance (depração) da creatinina, o qual mostrou valores médios de 8 a 29 mL/min (média de 22 a 143 mL/min) nos 64 pacientes com câncer estudados. A análise populacional mostrou que para pacientes com clearance (depração) da creatinina de 50 mL/min (moderada), estimasse um clearance (depração) corpóreo para o ácido zoledrônico de 72%, daquele de um paciente com clearance (depração) da creatinina de 84 mL/min. Os dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave são limitados (clearance (depração) da creatinina = 30 mL/min). O uso deste medicamento não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave ("Advertências e precauções").
- Efeito por sexo, idade e raça
- Os testes estudos de farmacocinética realizados em pacientes com câncer com metástases ósseas não revelaram qualquer efeito, por sexo, raça, idade (faixa de 38-84 anos), e peso corporal no clearance (depração) do ácido zoledrônico total.

Insuficiência hepática

Como se encontra disponível dados em pacientes com insuficiência hepática grave, não podem ser dadas recomendações especiais para esta população de pacientes.

Osteonecrose

- Osteonecrose da mandíbula
A osteonecrose de mandíbula foi relatada predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico. Muitos destes pacientes também estavam recebendo quimioterapia e corticóides. Muitos dos casos de osteonecrose de mandíbula incluíam osteíte dentária com problemas de fixação ou de ajuste). Pacientes devem manter uma boa higiene oral e devem ter uma avaliação oral com prevenção odontológica antes do tratamento com bisfosfonatos. Quando em tratamento com bisfosfonatos, se possível, estes pacientes devem evitar procedimentos odontológicos invasivos. Para pacientes que desenvolvem osteonecrose de mandíbula durante terapia com bisfosfonatos, a cirurgia dental pode exacerbar a condição. Para pacientes que necessitem de procedimentos odontológicos, não existem dados disponíveis que sugere que a descontinuação do tratamento com bisfosfonatos reduza o risco de osteonecrose de mandíbula. O médico deve avaliar em cada paciente, o risco de benefício individual.