ZOLIBBS®
(ácido zoledrônico)

Solução para diluição para infusão

4 mg/ 5 mL

(0,8 mg/mL)

Libbs Farmacêutica Ltda.

ZOLIBBS®
ácido zoledrônico

APRESENTAÇÕES
Solução para diluição para infusão contendo 0,8 mg de ácido zoledrônico em cada 1 mL. Embalagem com 1 frasco-ampola com 5 mL.

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de **Zolibbs®** contém 4 mg de ácido zoledrônico (anidro), equivalente a 4,264 mg de ácido zoledrônico monoidratado.
Excipientes: manitol, citrato de sódio, ácido cítrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor (HIT), definida como cálcio sérico corrigido pela albumina (cCa) ≥ 12,0 mg/dL [3,0 mmol/L].
Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (como fraturas patológicas, compressão medular, radioterapia ou cirurgia ortopédica ou hipercalcemia induzida por tumor) em pacientes com câncer metastático no osso.
Zolibbs® também é indicado para 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 com câncer metastático no osso.**
O ácido zoledrônico foi comparado ao placebo na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (EREs) 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 nove meses adicionais, totalizando 24 meses de terapia duplo-cega. O ácido zoledrônico 4 mg demonstrou vantagem significativa sobre o placebo na proporção de pacientes apresentando no mínimo um evento relacionado ao esqueleto (ERE) (38% para ácido zoledrônico 4 mg versus 49% para placebo, p = 0,028), prolongando a mediana do 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 (0,77 para ácido zoledrônico 4 mg versus 1,47 para placebo, p = 0,005). A análise de múltiplos eventos mostrou uma redução de 36% no risco de desenvolvimento de eventos relacionados ao esqueleto no grupo recebendo ácido zoledrônico comparado ao grupo recebendo placebo (p = 0,002). A dor foi medida no início e periodicamente durante o estudo. 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 acentuados 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 terapêutica hormonal)

	Qualquer ERE (+HIT)		**Fraturas***		**Radioterapia 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
Valor p	0,028		0,052		0,119	
Mediana de tempo até ERE (dias)	488	321	NR	NR	NR	640
Valor p	0,009		0,020		0,055	
Taxa de morbidade esquelética	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valor p	0,005		0,023		0,060	
Redução do risco de sofrer	36	-	NA	NA	NA	NA

múltiplos eventos(%)**						
Valor p	0,002		NA		NA	

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

Num segundo estudo, o 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 com outros tumores sólidos envolvendo os ossos, cuja mediana de sobrevida era de apenas seis meses [134 pacientes com câncer de pulmão de 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 nove meses, 101 pacientes foram admitidos na extensão de 12 meses do 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), prolongou 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 uma redução de 30,7% 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 não pequenas células pareceu ser menor 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***		**Radioterapia 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
Valor p	0,039		0,064		0,173	
Mediana de tempo até ERE (dias)	236	155	NR	NR	424	307
Valor p	0,009		0,020		0,079	
Taxa de morbidade esquelética	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valor p	0,012		0,066		0,099	
Redução do risco de sofrer múltiplos eventos(%)**	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Valor p	0,003		NA		NA	

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

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 três a quatro 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-cega 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.[3,4]

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

	Qualquer ERE (+HIT)		**Fraturas***		**Radioterapia do osso**	
	ácido zoledrônico 4 mg	**pamidronato 90 mg**	**ácido zoledrônico 4 mg**	**pamidronato 90 mg**	**ácido zoledrônico 4 mg**	**pamidronato 90 mg**
N	561	555	561	555	561	555
Proporção de pacientes com EREs (%)	48	52	37	39	19	24
Valor p	0,198		0,653		0,037	
Mediana de tempo até ERE (dias)	376	356	NR	714	NR	NR
Valor p	0,151		0,672		0,026	
Taxa de morbidade esquelética	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valor p	0,084		0,614		0,015	
Redução do risco de sofrer múltiplos eventos(%)**	16	-	NA	NA	NA	NA
Valor p	0,030		NA		NA	

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

Nos estudos clínicos realizados em pacientes 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.[5]

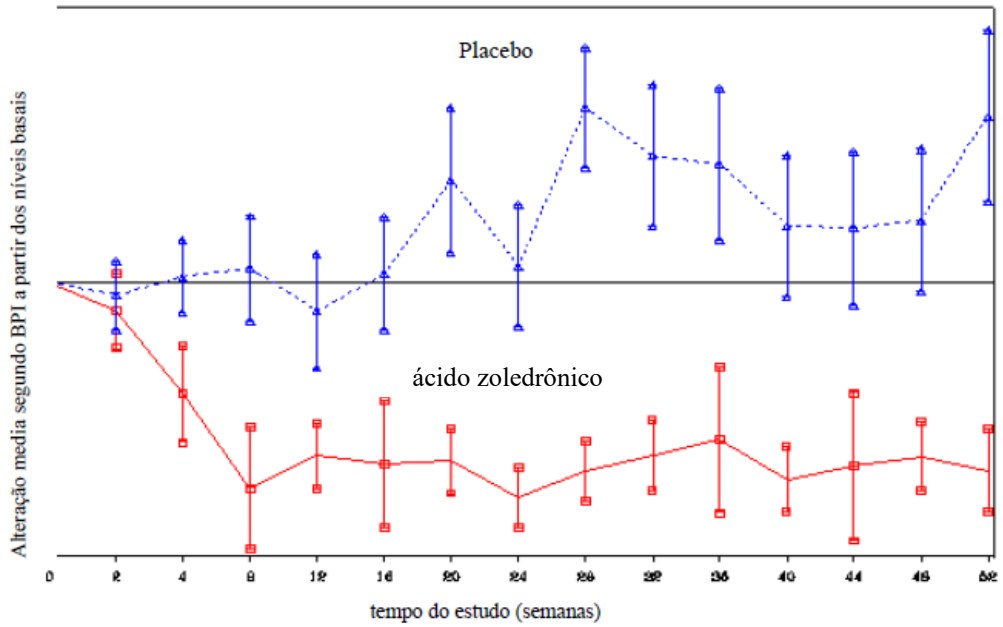
O ácido zoledrônico também foi estudado em um ensaio clínico placebo-controlado, randomizado, duplo-cego, em 228 pacientes adultos com metástases ósseas decorrentes de câncer de mama visando avaliar o efeito de ácido zoledrônico na razão da taxa de eventos relacionados ao esqueleto (ERE), calculado através do número total de eventos relacionados ao esqueleto (excluindo hipercalcemia e ajustado para fratura pré-existente), dividido pelo período total de risco. Os pacientes receberam tanto ácido zoledrônico 4 mg ou placebo a cada quatro semanas por um ano e foram distribuídos entre o grupo tratado com ácido zoledrônico e o grupo placebo.[6,7]

A razão da taxa de eventos relacionados ao esqueleto em um ano foi de 0,61, indicando que o tratamento com ácido zoledrônico reduziu a taxa de ocorrência 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 (excluindo hipercalcemia) 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 análises de evento múltiplo (razão de risco = 0,59, p = 0,019) quando comparado ao grupo placebo.[6,7]

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.[6,7]

Figura 1: Alteração média nos escores de dor a partir dos níveis basais segundo BPI ("*Brief Pain Inventory*") do grupo tratado em função do tempo de estudo.



– **Resultados de estudo clínico no tratamento da HIT (hipercalcemia induzida por tumor)**

Estudos clínicos na hipercalcemia induzida por tumor demonstraram que o efeito do ácido zoledrônico se caracteriza pela diminuição do cálcio sérico e da excreção urinária de cálcio.[8,9,10]

Para avaliar os efeitos do ácido zoledrônico versus pamidronato 90 mg, combinaram-se os resultados de dois estudos pivotais multicêntricos em pacientes adultos com hipercalcemia induzida por tumor (HIT) numa análise pré-planejada.[11] Os resultados mostraram que o ácido zoledrônico nas concentrações de 4 mg e 8 mg foram estatisticamente superiores ao pamidronato 90 mg para a proporção de pacientes que respondem completamente, no 7º dia e 10° dia.[11] Verificou-se uma normalização mais rápida do cálcio sérico corrigido no 4° dia para 8 mg de ácido zoledrônico e no 7° 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[11]

	4° dia	7° dia	10° dia
ácido zoledrônico 4 mg (N = 86)	45,3% (p = 0,104)	82,6% (p = 0,005)*	88,4% (p = 0,002)*
ácido zoledrônico 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 denotam superioridade estatística sobre o pamidronato			

O tempo médio para atingir a normocalcemia foi de quatro dias. No 10° 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 recidivas (retorno dos níveis do 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 mostraram 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.[11]

Nos estudos clínicos realizados em pacientes com hipercalcemia 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 privação de andrógeno (TPA) 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%), Quadril Total (QT) (0,9-1,6%) 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 perdas líquidas 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 normal (5,8% vs 4,4%).[12] Um estudo aberto avaliando os efeitos de uma única dose IV de ácido zoledrônico (4 mg) na DMO em 12 meses em pacientes com câncer de próstata recebendo TPA mostrou um aumento semelhante na DMO da CL (4%), mas um aumento ligeiramente menor no DMO do QT (0,7%) em comparação com aqueles observados nos estudos que avaliaram ácido zoledrônico 4 mg a cada 3 meses, e pacientes 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 a terapia com ácido zoledrônico foi iniciada durante os primeiros 12 meses de TPA.[12-16]

Uso de ácido zoledrônico em pacientes com câncer de mama

A eficácia do ácido zoledrônico IV 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 antecipadamente ácido zoledrônico 4 mg IV a cada 6 meses por 5 anos 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.[20] Após 5 anos de acompanhamento, a diferença média na DMO da CL foi de 8,9% ($p<0,0001$), favorecendo a terapia antecipada. Em um estudo semelhante europeu (ZO-FAST), a diferença média entre o grupo antecipado e atrasado foi de 9,7% ($p<0,0001$) em 5 anos de duração de acompanhamento (N=1.065 pacientes).[19] O terceiro estudo 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 antecipado com ácido zoledrônico em 1 ano de acompanhamento (N=527 pacientes).[18]

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 e doze 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 mulheres na pós-menopausa também mostrou uma redução do risco relativo de 34% de metástases ósseas.[22]

- **Referências Bibliográficas***

1. Protocol 039 (core and extension) A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, comparative, safety and efficacy study of intravenous zoledronate (4 and 8 mg) in prostate cancer patients with metastatic bone lesions receiving antineoplastic therapy. Part IV B, Volume 14, Page 132 (Oct 02).
2. Protocol 011 (core and extension) A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of zoledronate (4 and 8 mg) administered intravenously as an adjunct to anticancer therapy to patients with any cancer with bone metastases other than breast cancer, multiple myeloma or prostate cancer. Part IV B, Volume 9, Page 182 (Oct 02).
3. Protocol 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 IV B, Volume 1, Page 001 (Oct 02).
4. Protocol 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 to Expert report on clinical documentation), updated Oct 02. Part I, Volume 2, Page 075 (Oct 02).
6. Clinical Study Report CZOL446 1501. Double-blind group comparative trial of CGP42446 injection administered by intravenous infusion to breast cancer patients with bone metastasis. Novartis Pharma KK Japan. 25 Jun 04.
7. Zometa (zoledronic acid) CZOL446E. 2.5 Clinical Overview in prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases (updated clinical data. Novartis AG. Basel, Switzerland. 20 Mar 06.
8. Protocol 036, 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 3, Page 001.

9. Protocol 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.
10. Protocol CJ/HC1, An open, non-comparative, multi-center, dose finding single dose, Phase I trial of CGP 42446 in the treatment of tumor-induced hypercalcemia. Part IV, Volume 9, Page 001.
11. Protocols 4244604036 and 44244604037, Pooled efficacy data analysis. Dec 99. Part IV, Volume 8, Page 001.
12. Israeli RS, Rosenberg S, Saltzstein 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.
13. Ryan CW, Huo D, Demers LM, et al; and the Zometa US05 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.
14. 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;169:2008-2012.
17. Hines SL, Mincey B, Dentchev T, et al. Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC. Breast Cancer Res Treat 2009;117:603–9.
18. Llombart A, Frassoldati A, Paija O, et al. Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase inhibitorassociated 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, Eidtmann H, 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 trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal 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 dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic 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, ESCEO, IMS, and SIOG. Journal of Bone Oncology Volume 7, June 2017, Pages 1-12.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: bisfosfonato, código ATC: M05 BA08.

– **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 osteoclástica, conhecido até o momento.

A ação seletiva dos bisfosfonatos no osso é baseada em sua elevada afinidade por osso mineralizado, mas o mecanismo molecular preciso que conduz à inibição da atividade osteoclástica ainda é 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 osteoclástica, alterando o microambiente da medula óssea, tornando-a menos propícia ao crescimento das células tumorais, atividade antiangiogênica 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 e atividade antiadesão/invasão.

– **Farmacocinética**

Infusões únicas e múltiplas de 2, 4, 8 e 16 mg de ácido zoledrônico, com a duração de cinco e quinze minutos, em 64 pacientes com metástases ósseas, originaram os seguintes dados farmacocinéticos.

Não há dados disponíveis de farmacocinética para o ácido zoledrônico em pacientes com hipercalcemia.

Após início da infusão de ácido zoledrônico, as concentrações plasmáticas de fármaco aumentaram rapidamente, atingindo o máximo no final do período de infusão, seguidas por uma rápida diminuição para < 10% do valor máximo após 4 horas e < 1% do valor máximo após 24 horas, com um período subsequente prolongado de concentrações muito baixas, não excedendo 0,1% do valor máximo previamente à segunda infusão do fármaco no 28° dia.

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

Eliminação: o ácido zoledrônico administrado intravenosamente é eliminado em três fases: desaparecimento bifásico rápido da circulação sistêmica, com meia-vida $t_{1/2}$ alfa 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 ± 16% da dose administrada é recuperada na urina, enquanto a restante se encontra ligada principalmente ao tecido ósseo. Do tecido ósseo é liberado novamente para a circulação sistêmica, muito lentamente, e eliminado por via renal. O clearance (depuração) corpóreo total é de 5,04 ± 2,5 L/h, independentemente da dose.

Linearidade/Não linearidade: a farmacocinética do ácido zoledrônico é independente da dose. O aumento do tempo de infusão de cinco para quinze 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.

– **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 não existência de um papel relevante da função hepática na farmacocinética do ácido zoledrônico.

Insuficiência renal: o clearance (depuração) renal do ácido zoledrônico foi correlacionado ao clearance (depuração) da creatinina, representando o clearance (depuração) renal 75 ± 33% do clearance (depuração) de creatinina, que mostrou valores médios de 84 ± 29 mL/min (média de 22 a 143 mL/min) nos 64 pacientes com câncer estudados. A análise populacional mostrou que para um paciente com clearance (depuração) de creatinina de 50 mL/min (insuficiência moderada), estima-se um clearance (depuração) correspondente para o ácido zoledrônico de 72%, daquele de um paciente com clearance (depuração) de creatinina de 84 mL/min. Os dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave são limitados [clearance (depuração) de creatinina < 30 mL/min]. O uso de Zolibbs® não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave (ver item "5. Advertências e Precauções").

Efeito por sexo, idade e raça: os três estudos de farmacocinética realizados em pacientes com câncer com metástase óssea não revelaram qualquer efeito por sexo, raça, idade (faixa de 38-84 anos), e peso corporal no clearance (depuração) do ácido zoledrônico total.

– **Dados de Segurança pré-clínicos**

- Estudos de toxicidade

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

O achado mais frequente nos estudos de repetição de doses, consistiu num aumento primário na metáfise esponjosa dos ossos longos em animais em crescimento em quase todas as doses, uma descoberta que reflete a atividade anti-reabsorção farmacológica do composto.

O rim foi identificado como um principal órgão-alvo de toxicidade, em estudos parenterais com ácido zoledrônico. Nos estudos de infusão venosa, a tolerabilidade renal foi observada em ratos que receberam infusões com doses de até seis infusões de 0,6 mg/kg em intervalos de 3 dias, enquanto que cinco infusões de 0,25 mg/kg administradas em intervalos de 2 a 3 semanas foram bem toleradas em cães.

- Toxicidade na reprodução

Para a toxicidade reprodutiva ver item "5. Advertências e Precauções"

- Mutagenicidade

O ácido zoledrônico não foi mutagênico nos testes *in vitro* e *in vivo* de mutagenicidade realizados.

- Carcinogenicidade

Em estudo oral de carcinogenicidade em roedores, o ácido zoledrônico revelou não ter potencial carcinogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico ou a 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

Geral: todos os pacientes, incluindo os com insuficiência renal leve a moderada, devem ser avaliados anteriormente à administração de **Zolibbs®**, para assegurar que estejam corretamente hidratados. Hidratação excessiva deve ser evitada em pacientes com risco de sofrer insuficiência cardíaca. Os parâmetros metabólicos padrões relacionados à hipercalcemia, tais como níveis séricos de cálcio corrigidos pela albumina (vide "Indicações"), fosfato e magnésio, como a creatinina sérica, devem ser cuidadosamente monitorados após o início da terapêutica com **Zolibbs®**. Caso ocorra hipocalcemia, hipofosfatemia ou hipomagnesemia, terapia suplementar de curto prazo poderá ser necessária. Pacientes com hipercalcemia não tratados, geralmente apresentam graus de insuficiência renal, portanto, deve-se monitorar cuidadosamente a função renal. Pacientes tratados com **Zolibbs®** não devem ser tratados concomitantemente com outros medicamentos que contenham o mesmo princípio ativo (ácido zoledrônico) ou com outros bisfosfonatos, uma vez que o efeito combinado destes agentes é desconhecido. Embora não observado em estudos clínicos com o ácido zoledrônico, foram relatados eventos de broncoconstrição em pacientes asmáticos sensíveis ao ácido acetilsalicílico recebendo bisfosfonatos.

Insuficiência renal: pacientes adultos com HIT (hipercalcemia induzida por tumor) e com evidente insuficiência da função renal devem ser avaliados apropriadamente, levando-se em consideração todos os potenciais benefícios da continuidade do tratamento com ácido zoledrônico em relação aos riscos potenciais ao paciente (vide "Posologia e modo de usar"). A decisão de tratar pacientes com metástases ósseas para prevenção de eventos relacionados ao esqueleto deve considerar que o início do efeito do tratamento é de dois a três meses. Os bisfosfonatos têm sido associados a relatos de deterioração da função renal. Fatores que podem aumentar o potencial de disfunção renal incluem desidratação, disfunção pré-existente, várias aplicações de ácido zoledrônico ou outros bisfosfonatos, bem como o uso de medicamentos nefrotóxicos ou o uso com intervalos de administração mais curtos do que os recomendáveis. Embora o risco com a administração de ácido zoledrônico 4 mg durante não menos do que quinze minutos seja reduzido, a disfunção renal ainda pode ocorrer. Deterioração renal, progressão da insuficiência renal e diálise foram relatadas em pacientes após a dose inicial ou uma dose única de ácido zoledrônico. Apesar de ser pouco frequente, o aumento da creatinina sérica também ocorreu em alguns pacientes com a administração crônica de ácido zoledrônico nas doses recomendadas para prevenção de eventos relacionados ao esqueleto. Os níveis de creatinina sérica devem ser mensurados antes de cada dose de ácido zoledrônico. Ao iniciar o tratamento em pacientes com metástases ósseas, com insuficiência renal leve ou moderada, doses menores de **Zolibbs®** são recomendadas em todos os pacientes, exceto em pacientes com HIT. Em pacientes que mostram evidência de deterioração na função renal durante o tratamento, Zolibbs® deve ser retomado somente quando o nível de creatinina voltar a 10% do valor basal (ver item "8. Posologia" e Modo de usar"). O uso do **Zolibbs®** não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave, uma vez que os dados clínicos de segurança e farmacocinética nessa população são limitados, e há um risco de deterioração da função renal em pacientes tratados com bisfosfonatos, incluindo **Zolibbs®**. Em estudos clínicos, pacientes com insuficiência renal grave foram definidos como sendo aqueles com creatinina sérica basal ≥ 400 micromol/L ou ≥ 4,5 mg/dL para pacientes com HIT e ≥ 265 micromol/L ou ≥ 3,0 mg/dL para todos os outros pacientes, respectivamente. Em estudos de farmacocinética, pacientes com comprometimento renal grave foram definidos como sendo aqueles com clearance (depuração) de creatinina < 30 mL/min (vide "Farmacocinética").

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

Osteonecrose da mandíbula: foi relatada predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico. Muitos destes pacientes também estavam recebendo quimioterapia e corticoides. Muitos tiveram infecção local incluindo osteomielite.

A experiência pós-comercialização e a literatura sugerem uma frequência maior de relatos de osteonecrose de mandíbula baseada no tipo de tumor (câncer de mama avançado, mieloma múltiplo), e na situação clínica odontológica (extração de dente, doença periodontal, trauma local incluindo dentadura com problemas de fixação ou de ajustes). 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 desenvolveram 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 sugerem que a descontinuação do tratamento com bisfosfonatos reduza o risco de osteonecrose de mandíbula. O médico deve avaliar em cada paciente, o risco-benefício individual.

Osteonecrose de outros sítios anatômicos

Casos de osteonecrose de outros sítios anatômicos, incluindo o quadril, fêmur e canal auditivo externo foram relatados predominantemente em pacientes adultos com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo **Zolibbs®**.

Fraturas atípicas do fêmur: fraturas do fêmur subtrocanterianas e diafisárias atípicas foram relatadas em pacientes recebendo terapia com bisfosfonatos, principalmente em pacientes que receberam tratamento de longo prazo para a osteoporose. Estas fraturas transversas ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer lugar ao longo do fêmur, logo

abaixo do trocanter menor até mesmo um pouco acima do alargamento supracondiliano. Essas fraturas ocorrem após trauma mínimo ou na ausência de um trauma e alguns pacientes sentem dor na virilha ou coxa, frequentemente associada à imagem de fraturas por estresse, semanas ou meses antes de apresentar uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais, portanto, o fêmur contralateral deve ser examinado em pacientes tratados com **Zolibbs®**, que sofreram uma fratura femoral. A má cicatrização destas fraturas também foi relatada. A descontinuação da terapia com **Zolibbs®** em pacientes com suspeita de uma fratura atípica de fêmur deve ser considerada, dependendo de avaliação do paciente, com base em uma avaliação risco/benefício individual. Relatos de fratura atípica de fêmur foram observados em pacientes tratados com ácido zoledrônico, no entanto, a causalidade com a terapia não foi estabelecida.
Durante o tratamento com **Zolibbs®** os pacientes devem ser aconselhados a relatar qualquer dor no quadril, coxa ou na virilha e qualquer paciente que apresente esses sintomas deve ser avaliado para uma fratura de fêmur incompleta.
Dores musculoesqueléticas: em experiência pós-comercialização, foram relatadas dores graves e ocasionalmente incapacitantes nos ossos, músculo e/ou nas articulações em pacientes em tratamento com bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico (ver item "9. Reações Adversas"). O tempo para início dos sintomas varia de um dia a vários meses após se iniciar o tratamento. Muitos pacientes tiveram alívio dos sintomas após interromperem o tratamento. Um subgrupo teve recorrência de sintomas quando retomou o uso do mesmo fármaco ou outro bisfosfonato.
Hipocalcemia: tem sido relatada em pacientes tratados com ácido zoledrônico. Arritmias cardíacas e eventos adversos neurológicos (convulsões, tetania e dormência) têm sido relatados como secundários a casos de hipocalcemia grave. Em alguns casos, a hipocalcemia pode ser fatal. Aconselha-se cautela quando **Zolibbs®** é administrado com outras drogas que causam hipocalcemia, uma vez que o efeito dessa sinergia resulta em hipocalcemia grave (vide "Interações Medicamentosas"). O cálcio sérico deve ser mensurado e a hipocalcemia deve ser corrigida antes do início da terapia com **Zolibbs®**. Os pacientes devem ser adequadamente suplementados com cálcio e vitamina D.
Uso em Idosos: estudos clínicos com ácido zoledrônico em hipercalemia induzida por tumor incluíram 34 pacientes que tinham 65 anos de idade ou mais. Nenhuma diferença significativa na taxa de resposta ou nas reações adversas foi evidenciada em pacientes idosos que receberam ácido zoledrônico, quando comparados aos pacientes mais jovens. Estudos clínicos controlados com ácido zoledrônico no tratamento de mieloma múltiplo e metástases ósseas de tumores sólidos em pacientes com idade acima de 65 anos, revelaram eficácia e segurança similares em pacientes mais idosos e mais jovens. Devido à diminuição da função renal ocorrer comumente em idosos, cuidado especial deve ser tomado na monitoração da função renal.
Uso em Crianças: a segurança e a eficácia de ácido zoledrônico em crianças não foram estabelecidas. Devido à retenção a longo prazo nos ossos, o ácido zoledrônico pode ser usado em crianças se o potencial de benefício sobrepõe-se ao potencial de risco.
Gravidez
Zolibbs® não deve ser usado durante a gravidez (ver item "4. Contraindicações").
Pode haver um risco de dano fetal (por exemplo, anormalidades esqueléticas entre outras) se a mulher engravidar durante a terapêutica com bisfosfonatos (ver item "4. Contraindicações"). O impacto de variáveis sobre o risco, tais como, tempo entre interrupção do tratamento com bisfosfonatos e a concepção, o bisfosfonato em particular usado e via de administração, não foi estabelecido. Estudos em ratos mostraram efeitos toxicológicos na reprodução. O risco potencial em humanos é desconhecido
Zolibbs® enquadra-se na categoria D de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. O médico deve ser informado em caso de gravidez.
Dados em humanos
Não existem estudos adequados e bem controlados de ácido zoledrônico em mulheres grávidas.
Dados em animais
Estudos de teratogenicidade foram realizados em duas espécies, ambas com administração subcutânea de ácido zoledrônico. A teratogenicidade foi observada em ratos em doses ≥ 0,2 mg/kg/dia e manifestada por malformações externas, viscerais e esqueléticas. No teste em ratos, foi observada distócia com menor dose (0,01 mg/kg/dia). Não foram observados efeitos teratogênicos ou embrio/fetal em coelhos, apesar da toxicidade materna marcada em 0,1 mg/kg/dia. Efeitos adversos maternos foram associados com, e podem ter sido causados por, hipocalcemia induzida por medicação.
Infertilidade
A fertilidade em ratas diminuiu com doses subcutâneas de 0,1 mg/Kg/dia do ácido zoledrônico. Não há dados disponíveis em humanos.
Homens e mulheres com potencial reprodutivo
Mulheres com idade fértil devem ser aconselhadas a evitar gravidez e advertidas do risco potencial para o feto durante uso do **Zolibbs®**.
Lactação: não é conhecido se o ácido zoledrônico é excretado no leite humano. **Zolibbs®** não deve ser utilizado em lactantes (ver item "4. Contraindicações").

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas: não foram realizados estudos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações previstas a serem consideradas

Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos, como **Zolibbs®**, são administrados com aminoglicosídeos, calcitonina ou diuréticos de alça, uma vez que estes agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido (ver item "5. Advertências e Precauções").

Recomenda-se precaução quando **Zolibbs®** é usado com outros fármacos potencialmente nefrotóxicos (ver item '9. Reações adversas").

Outras interações a serem consideradas

Recomenda-se precaução quando **Zolibbs®** é administrado com medicamentos antiangiogênicos, uma vez que um aumento na incidência de osteonecrose da mandíbula foi observado em pacientes tratados concomitantemente com esses medicamentos.

Ausência de interações

Nos estudos clínicos, o ácido zoledrônico foi administrado concomitantemente com agentes anticancerígenos, diuréticos (exceto para diuréticos de alça, ver seção anterior), antibióticos e analgésicos, sem ocorrência de interações clinicamente aparentes.

Nenhum ajuste da dose de ácido zoledrônico foi necessário quando coadministrado com a talidomida, exceto em pacientes com insuficiência renal leve a moderada no início do estudo (vide "Posologia e modo de usar"). A coadministração de talidomida (100 ou 200 mg uma vez ao dia) com ácido zoledrônico (4 mg administrado como uma infusão de quinze minutos) não alterou significativamente a farmacocinética do ácido zoledrônico e o clearance (depuração) de creatinina de pacientes com mieloma múltiplo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30°C).

A solução concentrada de **Zolibbs®** é estável em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). A solução diluída de **Zolibbs®** em 100 mL de soro fisiológico a 0,9% ou soro glicosado a 5% é estável por 24 horas em temperatura de 2°C a 8°C. Se a solução não for utilizada imediatamente, a duração e conservação anterior à utilização são da responsabilidade do profissional de saúde. O tempo total entre a diluição, armazenamento em refrigerador (2°C a 8°C) e final da administração não pode exceder 24 horas. **Zolibbs®** deve ser preparado e administrado em ambiente hospitalar ou em clínicas com infraestrutura.

Zolibbs® é uma solução límpida, incolor e livre de partículas.

Prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar: Zolibbs® apenas pode ser administrado ao paciente por profissionais da saúde treinados em administrar bisfosfonatos intravenosos. **Zolibbs®** solução para diluição para infusão (concentrado) 4 mg/5 mL deve ser diluído com 100 mL de cloreto de sódio 0,9% p/v ou solução de glicose 5% p/v antes da infusão. A solução final de **Zolibbs®** para infusão deve ser administrada como uma infusão intravenosa única, em uma linha separada por um período de não menos do que quinze minutos. Os pacientes devem ser mantidos em um estado de boa hidratação antes e durante a administração de **Zolibbs®**.

Incompatibilidades: estudos realizados com frascos de vidro, certos tipos de bolsas de infusão e sistemas de infusão feitos de cloreto de polivinil, polietileno e polipropileno (preenchidos com solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%) não mostraram incompatibilidades com ácido zoledrônico. Para evitar potencial incompatibilidade, **Zolibbs®** concentrado deve ser diluído com solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%. **Zolibbs®** concentrado não deve ser misturado ou colocado em contato com soluções de infusão contendo cálcio ou outro cátion bivalente, como solução de Ringer lactato, e deve ser administrado como uma solução intravenosa única em um cateter de infusão separado de todos os outros medicamentos.

– **Posologia**

Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com metástases ósseas: em adultos e idosos a dose recomendada é de infusão de 4 mg de **Zolibbs®**, a cada três a quatro semanas. Um suplemento oral de cálcio de 500 mg e vitamina D 400 UI são recomendados diariamente aos pacientes, desde o início do tratamento.

– **Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor (HIT)**

Em adultos e idosos a dose recomendada de **Zolibbs®** é uma infusão única de 4 mg. A hidratação adequada do paciente deve ser verificada antes e depois da infusão **do Zolibbs®.**

– **Tratamento de pacientes com insuficiência renal**

Pacientes com hipercalcemia induzida por tumor (HIT): o tratamento com ácido zoledrônico em pacientes adultos com hipercalcemia induzida por tumor (HIT), que apresentam insuficiência renal grave deve ser considerado somente após avaliação dos riscos e benefícios do tratamento. Nos estudos clínicos, pacientes com creatinina sérica > 400 micromol/L ou > 4,5 mg/dL foram excluídos. Não é necessário o ajuste de dose em pacientes com HIT e creatinina sérica < 400 micromol/L ou < 4,5 mg/dL (ver item "5. Advertências e Precauções").

Todos os outros pacientes adultos: ao iniciar o tratamento com **Zolibbs®**, os níveis de creatinina sérica e o clearance de creatinina (CrCL) devem ser determinados. O CrCL é calculado a partir dos níveis de creatinina sérica usando a fórmula de Cockcroft-Gault. **Zolibbs®** não é recomendado a pacientes com insuficiência renal grave antes do início da terapia, definida para esta população como CrCL < 30 mL/min. Em estudos clínicos com ácido zoledrônico, pacientes com creatinina sérica ≥ 265 micromol/L ou ≥ 3,0 mg/dL foram excluídos.

Em todos os pacientes, exceto pacientes com HIT, com insuficiência renal leve a moderada antes do início da terapia, definida para esta população como CrCL 30 a 60 mL/min, as doses de **Zolibbs®** recomendadas são as seguintes (ver item "5. Advertências e Precauções"):

Clearance de creatinina basal (mL/min)	Dose recomendada de **Zolibbs®**
> 60	4,0 mg
50 – 60	3,5 mg *
40 – 49	3,3 mg *
30 – 39	3,0 mg *

*As doses foram calculadas assumindo AUC de 0,66 (mg.h/L) (CrCL = 75 mL/min). Espera-se que as doses reduzidas para pacientes com insuficiência renal alcancem a mesma AUC que ocorre em pacientes com clearance (depuração) de creatinina de 75 mL/min.

Após início da terapia, a creatinina sérica deve ser monitorada antes da administração de cada dose de **Zolibbs®** e o tratamento deve ser interrompido se a função renal estiver deteriorada. Nos estudos clínicos, o comprometimento da função renal foi definido como segue: Para pacientes com nível basal normal de creatinina sérica (< 1,4 mg/dL), aumento de ≥ 0,5 mg/dL. Para pacientes com nível basal de creatinina anormal (> 1,4 mg/dL), um aumento de ≥ 1,0 mg/dL.

Nos estudos clínicos, o tratamento com ácido zoledrônico foi retomado somente quando o nível de creatinina voltou a 10% do valor basal (ver item "5. Advertências e Precauções"). **Zolibbs®** deve ser retomado na mesma dose anterior à interrupção do tratamento.

Prevenção da perda óssea decorrente do tratamento antineoplásico a base de hormônios em pacientes com câncer de próstata: a dose recomendada é de 4 mg de **Zolibbs®** a cada três meses.

Prevenção da perda óssea decorrente do tratamento antineoplásico a base de hormônios em pacientes com câncer de mama: dose recomendada é de 4 mg de **Zolibbs®** a cada seis meses.

Preparo de doses reduzidas de Zolibbs®: em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, definida como CrCL 30 a 60 mL/min, é recomendado doses reduzidas de **Zolibbs®**, exceto em pacientes com HIT (ver item "8. Posologia e Modo de Usar"). Para preparar doses reduzidas de **Zolibbs®**, retire um volume apropriado da solução concentrada necessária, como segue:

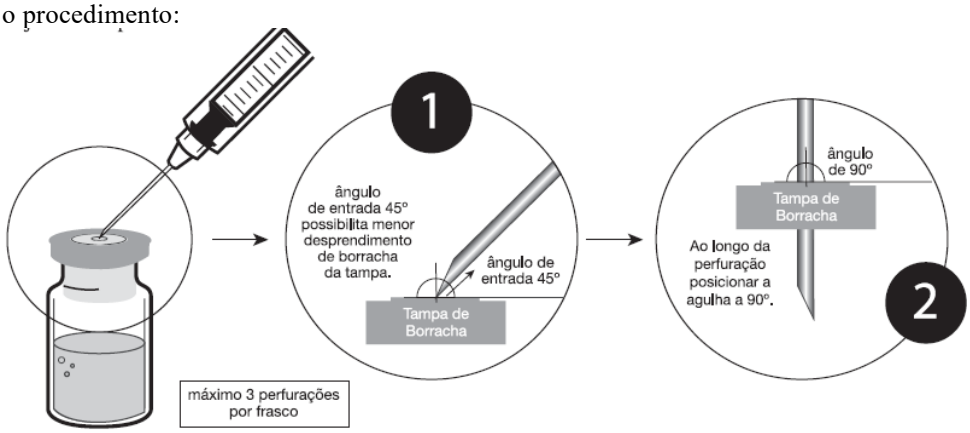
Volume a ser retirado (mL)	Dosagem a ser obtida (mg)
4,4 mL	para 3,5 mg de dosagem
4,1 mL	para 3,3 mg de dosagem
3,8 mL	para 3,0 mg de dosagem

Após diluição asséptica, a solução diluída deve ser de preferência utilizada imediatamente. Se a solução não for utilizada imediatamente, deve ser armazenada em temperatura entre 2ºC e 8ºC. A duração e conservação anterior à utilização são da responsabilidade do profissional de saúde. O tempo total entre diluição, armazenamento, refrigeração entre 2ºC e 8ºC e final da administração não deve exceder 24 horas. Se refrigerada, a solução deve alcançar a temperatura ambiente antes da administração. Qualquer solução não utilizada deve ser descartada. Apenas soluções límpidas, livre de partículas e incolores devem ser utilizadas.

Recomendações de práticas seguras e adequadas para perfuração do frasco-ampola:

1. Inserir a agulha de injeção de, no máximo, 1,20x40 mm de calibre;
2. Apoiar o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
3. Perfurar a tampa de borracha de **Zolibbs®** dentro do círculo central demarcado, inserindo assepticamente a agulha a 45º com bisel voltado para cima e, ao longo da perfuração, posicioná-la a 90º (**figura abaixo**);
4. Evitar que as novas perfurações sejam no mesmo local;
5. É recomendado não perfurar mais de 3 vezes a área demarcada (círculo central);
6. A cada 3 perfurações com uma mesma agulha, substituí-la por uma nova.

Veja abaixo o procedimento:



O profissional da saúde deverá inspecionar cuidadosamente, antes de sua utilização, se a solução no interior do frasco-ampola está fluida, livre de fragmentos ou de alguma substância que possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento. Não é recomendado a utilização do produto ao verificar qualquer alteração que possa prejudicar a saúde do paciente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves relatadas em pacientes recebendo ácido zoledrônico nas indicações aprovadas são: reação anafilática, eventos adversos oculares, osteonecrose da mandíbula, fratura atípica do fêmur, fibrilação atrial, comprometimento da função renal, reação de fase aguda e hipocalcemia. As frequências dessas reações adversas estão descritas abaixo ou apresentadas como reações adversas de "Relatos espontâneos e casos de literatura", com frequência desconhecida.

As frequências das reações adversas ao ácido zoledrônico 4 mg baseiam-se principalmente em dados obtidos com tratamento crônico. As reações adversas ao ácido zoledrônico são geralmente leves e transitórias e semelhantes às relatadas com os outros bisfosfonatos e espera-se que ocorram em aproximadamente um terço dos pacientes tratados com ácido zoledrônico.

Em até três dias após a administração de ácido zoledrônico, uma reação de fase aguda tem sido comumente relatada com sintomas que incluem pirexia, fadiga, dor nos ossos, calafrios, sintomas tipo influenza e artrite com subsequente inchaço nas articulações. Esses sintomas geralmente desaparecem dentro de poucos dias (ver item "9. Reações Adversas – "Descrição de reações adversas selecionadas"). Foram comumente reportados casos de artralgia e mialgia.

Muito comumente, a redução da excreção de cálcio renal é acompanhada por uma diminuição nos níveis de fosfato sérico, a qual é assintomática, não requerendo tratamento. Comumente o cálcio sérico pode cair para níveis hipocalcêmicos assintomáticos.

Reações gastrintestinais, tais como náuseas e vômitos foram comumente relatadas após infusão intravenosa de ácido zoledrônico.

Ocasionalmente foram descritas reações locais tais como rubor ou inchaço e/ou dor no local da injeção.

Anorexia foi comumente relatada nos pacientes tratados com ácido zoledrônico 4 mg.

Rash (erupção cutânea) ou prurido foram raramente observados.

Tal como com outros bisfosfonatos, foram comumente descritos casos de conjuntivite.

Com base na análise agrupada dos estudos placebo-controlados, anemia grave (Hb < 8,0 g/dL) foi comumente relatada nos pacientes recebendo ácido zoledrônico.

As reações adversas abaixo estão classificadas de acordo com a sua frequência, primeiro as mais frequentes, usando a seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100, < 1/10), incomum (≥ 1/1.000, < 1/100), rara (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muito rara (< 1/10.000).

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático: **comum:** anemia. **incomum**: trombocitopenia e leucopenia. **rara**: pancitopenia.

Distúrbios do sistema imunológico: **incomum:** reação de hipersensibilidade. **rara:** angioedema.
Distúrbios do sistema nervoso: **comum:** cefaleia, parestesia. **incomum:** tontura, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia e tremores. **muito rara:** convulsão, hipoestesia e tetania (secundária a hipocalcemia).
Distúrbios psiquiátricos: **comum:** distúrbios do sono. **incomum:** ansiedade. **rara:** estado confusional.
Distúrbios oculares: **comum:** conjuntivite. **incomum**: visão turva. **rara**: uveíte.
Distúrbios gastrintestinais: **comum:** náuseas, vômito, diminuição do apetite e constipação. **incomum:** diarreia, dor abdominal, dispepsia, estomatite e boca seca.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: **incomum:** dispneia e tosse. **rara:** doença intersticial pulmonar.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: **comum:** hiperidrose. **incomum:** prurido, rash (erupção cutânea incluindo rash eritematoso e macular).
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: **comum:** dor óssea, mialgia, artralgia, dor generalizada no corpo e rigidez articular. **incomum**: osteonecrose de mandíbula e espasmos musculares.
Distúrbios cardíacos: **rara:** bradicardia, arritmia cardíaca (secundária a hipocalcemia).
Distúrbios vasculares: **comum:** hipertensão. **incomum:** hipotensão.
Distúrbios renais e urinários: **comum:** insuficiência renal. **incomum**: insuficiência renal aguda, hematúria e proteinúria. **rara:** síndrome de Fanconi adquirida
Distúrbios gerais e no local de administração: **comum:** reação de fase aguda, pirexia, sintomas tipo influenza (incluindo fadiga, calafrios, mal-estar e rubor), edema periférico e astenia. **incomum**: reação no local de administração (incluindo dor, irritação, tumefação, enduração, vermelhidão), dor torácica e aumento de peso. **rara:** artrite e inchaço nas articulações com sintoma de reação em fase aguda.
Laboratoriais: **muito comum:** hipofosfatemia. **comum:** aumento dos níveis sanguíneos de creatinina e ureia e hipocalcemia. **incomum:** hipomagnesemia e hipocalemia. **rara**: hipercalemia e hipernatremia.

Reações adversas a medicamentos a partir de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)
As seguintes reações adversas foram relatadas durante experiência pós-comercialização com ácido zoledrônico, através de relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Considerando que estas reações são relatadas voluntariamente de uma população de tamanho incerto e sujeitos a diversos fatores influenciadores, não é possível estimar com segurança sua frequência (portanto, categorizado como desconhecido). As reações adversas são listadas de acordo com as classes de sistema de órgãos no MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos são apresentadas em ordem decrescente de gravidade:
Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática/choque. **Distúrbios do sistema nervoso**: sonolência. **Distúrbios oculares**: episclerite, esclerite e inflamação orbital. **Distúrbios cardíacos**: fibrilação atrial. **Distúrbios vasculares**: hipotensão levando a síncope ou colapso circulatório, principalmente em pacientes com fatores de risco. **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais**: broncoespasmo. **Distúrbios da pele e tecido subcutâneo**: urticaria. **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo**: dor muscular, na articulação ou óssea grave e ocasionalmente incapacitante, fraturas do fêmur subtrocanterianas e diafisária atípicas (reação adversa à classe dos bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico).

Descrição de reações adversas selecionadas
- Insuficiência da função renal: o ácido zoledrônico foi associado a relatos de comprometimento da função renal. Em uma análise conjunta dos dados de segurança de estudos clínicos de registro do ácido zoledrônico para prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com neoplasia avançada envolvendo osso, a frequência de eventos adversos de comprometimento da função renal supostamente relacionada ao ácido zoledrônico (reações adversas) foi a seguinte: mieloma múltiplo (3,2%), câncer de próstata (3,1%), câncer de mama (4,3%), pulmão e outros tumores sólidos (3,2%). Fatores que podem aumentar o potencial de deterioração da função renal incluem desidratação, insuficiência renal pré-existente, ciclos múltiplos de ácido zoledrônico ou outros bisfosfonatos, bem como a utilização concomitante de medicamentos nefrotóxicos ou um tempo de infusão menor que o atualmente recomendado. Deterioração renal, progressão para insuficiência renal e diálise foram relatadas em pacientes após a dose inicial ou uma única dose de ácido zoledrônico (ver itens “5. Advertências e Precauções” e “6. Interações medicamentosas”).
Osteonecrose
Casos de osteonecrose (principalmente de mandíbula, mas também de outros sítios anatômicos, incluindo quadril, fêmur e canal auditivo externo) têm sido relatados predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico. Muitos pacientes com osteonecrose da mandíbula tiveram sinais de infecção local incluindo osteomielite e a maioria dos relatos refere-se a pacientes com câncer seguido de extrações de dentes ou outras cirurgias dentárias. Osteonecrose de mandíbula tem fatores de risco múltiplos bem documentados incluindo um diagnóstico de câncer, terapias concomitantes (por ex.: quimioterapia, medicamentos antiangiogénicos, radioterapia, corticoides) e comorbidades (por ex.: anemia, coagulopatias, infecção, doença oral pré-existente). Embora não possa ser determinada a causalidade, é prudente evitar cirurgias dentárias, pois a recuperação pode ser

prolongada (ver item “5. Advertências e precauções”). Os dados sugerem uma frequência maior de relatos de osteonecrose de mandíbula baseada no tipo de tumor (câncer de mama avançado, mieloma múltiplo).

- Reação de fase aguda: esta reação consiste de um conjunto de sintomas que inclui pirexia, fadiga, dor óssea, calafrios, sintomas tipo influenza e artrite com subsequente inchaço nas articulações. O tempo de início é ≤ 3 dias após infusão de ácido zoledrônico, e a reação também é conhecida como sintomas “tipo-flu” ou “pós-dose”; esses sintomas geralmente desaparecem em poucos dias.

Fibrilação atrial: Em um estudo clínico controlado duplo-cego, randomizado, com duração de três anos que avaliou a eficácia e segurança do ácido zoledrônico 5 mg uma vez ao ano versus placebo no tratamento de osteoporose na pós-menopausa (OPM), a incidência geral de fibrilação atrial foi de 2,5% (96 de 3862) e 1,9% (75 de 3852) em pacientes recebendo ácido zoledrônico 5 mg e placebo, respectivamente. A taxa de eventos adversos graves de fibrilação atrial foi de 1,3% (51 de 3862) e 0,6% (22 de 3852) em pacientes recebendo ácido zoledrônico 5 mg e placebo, respectivamente. O desequilíbrio observado neste estudo clínico não foi observado em outros estudos clínicos com ácido zoledrônico, incluindo aqueles com ácido zoledrônico 4 mg a cada 3 a 4 semanas em pacientes oncológicos. O mecanismo por trás da incidência aumentada de fibrilação atrial neste único estudo clínico é desconhecido

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência clínica com superdose aguda de ácido zoledrônico é limitada. Os pacientes que receberem doses mais elevadas do que as recomendadas devem ser cuidadosamente monitorados, sendo que as seguintes anormalidades foram observadas, insuficiência renal (incluindo falência renal) e anormalidades dos eletrólitos séricos (incluindo cálcio, fósforo e magnésio). Na eventualidade de hipocalcemia, devem-se administrar infusões de gluconato de cálcio conforme indicado clinicamente.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS nº: 1.0033.0157
Farm. Resp.: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.
Av. Marques de São Vicente, 2219, 2º andar – São Paulo – SP
CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.
Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP
Indústria Brasileira
www.libbs.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO A HOSPITAIS.
Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/06/2023.

0800-0135044
libbs@libbs.com.br

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
02/06/2023		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Adequação da forma farmacêutica conforme vocabulário controlado - 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - 6. Como devo usar este medicamento**?** Dizeres legais	VP	4 mg/5mL – Solução para diluição para infusão
							Adequação da forma farmacêutica conforme vocabulário controlado - 2. Resultados de eficácia - 5. Advertências e Precaução - 8. Posologia e Modo de usar -9. Reações Adversas Dizeres legais	VPS	
19/04/2021	1498404211	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Frase intercambialidade	VP/VPS	4 mg/5mL – Solução para diluição para infusão
							9. Reações adversas	VPS	
05/02/2018	0094507182	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	- 4. O que devo saber antes de usar este medicamento; - 8. Quais os males que	VP	4 mg/5mL – Solução para diluição para infusão

		Texto de Bula – RDC 60/12					este medicamento pode me causar; - Dizeres legais.		
							- 5. Advertências e Precauções; - 8. Posologia e Modo de Usar; - 9. Reações adversas; - Dizeres legais.	VPS	
24/11/2015	1023869157	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Identificação do medicamento	VP/VPS	4 mg/5mL – Solução para diluição para infusão
11/07/2014	0552217140	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	- Descrição da via de administração	VP/VPS	4 mg/5mL – Solução para diluição para infusão
22/04/2014	0303375149	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	4 mg/5mL – Solução para diluição para infusão
17/10/2013	0877142131	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	4 mg/5mL – Solução para diluição para infusão