Densis

(ácido zoledrônico)

Bula para Profissional de Saúde

Solução injetável

5 mg/100 mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DENSIS
ácido zoledrônico

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

USO ADULTO
Solução Injetável
VIA INTRAVENOSA

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES
Densis (ácido zoledrônico) 5mg/100mL - Embalagem contendo 1 bolsa de plástico com 100 mL de solução injetável para aplicação intravenosa.

Composição:

Cada bolsa de ácido zoledrônico contém:
ácido zoledrônico monoidratado* ..... 5,33 mg
excipientes** q.s.p. ..... 1 bolsa
* Cada 5 mg de ácido zoledrônico, equivalem a 5,33 mg de ácido zoledrônico monoidratado.
** Excipientes: manitol, citrato de sódio e água para injetáveis

Osmolaridade: 288 mOsm/L
Conteúdo Eletrolítico: 3 mEq/L de sódio; 3 mEq/L de citrato

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Densis (ácido zoledrônico) é indicado para:
- Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa para reduzir a incidência de fraturas do quadril, vertebrais e não vertebrais e para aumentar a densidade mineral óssea;
- Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa;
- Prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril em homens e mulheres na pós-menopausa;
- Tratamento para aumentar a densidade óssea em homens com osteoporose;
- Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides;
- Tratamento da doença de Paget do osso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Resultados de estudos clínicos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa
Estudo principal
A eficácia e segurança de ácido zoledrônico foram demonstradas no estudo HORIZON-PFT, um estudo multinacional, placebo-controlado, duplo-cego, randomizado que incluiu 7.736 mulheres com idades entre 65 e 89 anos com: escore T da DMO (densidade mineral óssea) do colo femoral menor ou igual a -1,5 e pelo menos duas fraturas vertebrais pré-existentes leves ou uma fratura moderada; ou escore T da DMO do colo femoral menor ou igual a -2,5 com ou sem evidência de fratura(s) vertebral(is) pré-existente(s). Ácido zoledrônico foi administrado uma vez ao ano por três anos consecutivos, como uma dose única de 5 mg em 100 mL de solução administrada em pelo menos 15 minutos, totalizando três doses. As duas variáveis primárias de eficácia foram a incidência de fraturas vertebrais morfométricas em 3 anos, e a incidência de fraturas de quadril por um período de duração médio de 3 anos. As 7.736 mulheres foram avaliadas para a incidência de todas as fraturas clínicas e de quadril. Destas

mulheres, 5.661 foram avaliadas anualmente para a incidência de fraturas vertebrais. As mulheres que foram avaliadas para a incidência de fraturas vertebrais não receberam nenhuma outra terapia para osteoporose concomitante, o que foi permitido em parte das mulheres que contribuíram para a avaliação de todas as fraturas clínicas e de quadril. A terapia para osteoporose concomitante permitida incluiu: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia de reposição hormonal, tibolona; mas excluiu outros bisfosfonatos. Todas as mulheres receberam de 1.000 a 1.500 mg de cálcio elementar e suplementos de 400 a 1.200 UI de vitamina D por dia.

Estudo de extensão

Este foi um estudo de extensão de 3 anos, multicêntrico, internacional, randomizado, duplo-cego, em mulheres na pós-menopausa com osteoporose que tinham completado a participação no estudo principal HORIZON-PFT (2.456 mulheres). As pacientes que receberam ácido zoledrônico no estudo principal foram randomizadas de forma 1:1 para receber tanto o ácido zoledrônico (Z6) ou placebo (Z3P3) no estudo de extensão. As pacientes que receberam placebo no estudo principal foram designadas para o ácido zoledrônico (P3Z3) no estudo de extensão para mascarar a designação do tratamento do estudo principal, permanecendo em andamento e cego. O objetivo principal deste estudo de extensão foi avaliar a variação percentual da densidade mineral óssea (DMO) do colo femoral, conforme medido por dupla absorção de raios-x (DXA) do Ano 6 em relação ao Ano 3 em pacientes do grupo Z6 comparado ao Grupo Z3P3 de pacientes. A incidência de fraturas vertebrais morfométricas (uma das variáveis de eficácia coprimária do estudo principal) foi incluída como uma das variáveis de eficácia secundária no estudo de extensão.

Efeito na Fratura Vertebral no tratamento da osteoporose na pós-menopausa

Estudo principal

O ácido zoledrônico reduziu significativamente a incidência de uma ou mais novas fraturas vertebrais no período de três anos; este efeito já observado a partir do primeiro ano de tratamento (vide Tabela 1).

Tabela 1 - Resumo da eficácia de fraturas vertebrais aos 12, 24 e 36 meses

Resultado	**ácido zoledrônico (%)**	**Placebo (%)**	**Redução absoluta na incidência de fratura % (IC)**	**Redução relativa na incidência de fratura % (IC)**
Pelo menos uma nova fratura vertebral (0 – 1 ano)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
Pelo menos uma nova fratura vertebral (0 – 2 anos)	2,2	7,7	5,5 (4,3; 6,6)	71 (61, 78)**
Pelo menos uma nova fratura vertebral (0 – 3 anos)	3,9	12,8	8,9 (7,3; 10,5)	70 (62, 76)**

** $p < 0,0001$

O ácido zoledrônico reduziu significativamente o risco de uma ou mais fraturas vertebrais nova/agravada no primeiro ano (58%), no segundo ano (68%) e no terceiro ano (67%) (todas $p < 0,0001$). Ácido zoledrônico reduziu significativamente o risco de pelo menos uma fratura vertebral nova moderada ou grave no primeiro ano (60%), no segundo ano (71%) e no terceiro ano (70%) (todas $p < 0,0001$).

As reduções de fraturas vertebrais nos três anos foram consistentes e significativamente maiores que o placebo independentemente da idade, região geográfica, raça, índice de massa corpórea, número de fraturas vertebrais no início do tratamento, escore T da DMO do colo femoral ou uso prévio de bisfosfonatos. Especificamente para pacientes com 75 anos ou mais, os pacientes com ácido zoledrônico tiveram uma redução de 61% no risco de fraturas vertebrais comparado aos pacientes com placebo ($p < 0,0001$).

Estudo de extensão

Três infusões anuais adicionais de ácido zoledrônico, em comparação ao placebo, reduziu significativamente o risco de novas fraturas vertebrais morfométricas e novas/agravamentos de fraturas vertebrais morfométricas (Tabela 2).

Durante 3 anos, novas fraturas vertebrais morfométricas ocorreram em 3,0% das pacientes do grupo Z6 em comparação com 6,2% das pacientes do grupo Z3P3. Isto corresponde a uma redução estatisticamente significativa de risco absoluto de 3,2% e uma redução de risco relativo de 52% (IC 95%: 10% a 74%, p < 0,05).
Fraturas vertebrais morfométricas novas ou agravamento ocorreram em 3,4% das pacientes do grupo Z6 em comparação com 7,0% das pacientes do grupo Z3P3. Isto corresponde a uma redução de risco absoluto estatisticamente significativa de 3,6% e uma redução de risco relativo de 51% (IC 95%: 13% a 63%, p < 0,05).

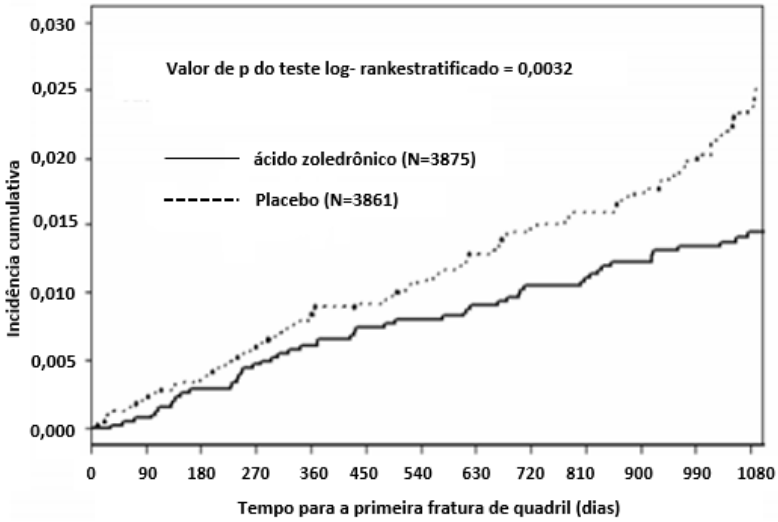
Tabela 2 - Comparação entre o tratamento da proporção de pacientes com fratura vertebral morfométrica no Ano 6 em relação ao Ano 3

Desfecho	**Tratamento**	**n/N (%)**	**Risco relativo (IC 95%)**	**Taxa de probabilidade (IC 95%)**
Novas fraturas vertebrais morfométricas	Z6 Z3P3	14/469 (3,0) 30/486 (6,2)	0,48 (0,26; 0,90) -	0,51 (0,26; 0,95)* -
Novas/agravamentos de fraturas vertebrais morfométricas	Z6 Z3P3	16/469 (3,4) 34/486 (7,0)	0,49 (0,27; 0,87) -	0,52 (0,27; 0,94)* -

* p < 0,05

Efeito na Fratura de Quadril no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
O ácido zoledrônico demonstrou uma redução de 40% no risco de fraturas de quadril em 3 anos. A incidência de fratura de quadril foi de 1,45% para os pacientes tratados com ácido zoledrônico comparado a 2,50% para os pacientes tratados com placebo. O efeito ao longo do tempo está representado na Figura 1.

Figura 1 - Incidência cumulativa de fratura de quadril em 3 anos



As reduções nas fraturas de quadril em 3 anos foram maiores que o placebo independentemente da idade, região geográfica, raça, índice de massa corpórea, número de fraturas vertebrais no início do tratamento ou escore T da DMO do colo femoral.

Efeito em Todas as Fraturas Clínicas no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
O ácido zoledrônico demonstrou superioridade ao placebo na redução da incidência de todas as fraturas clínicas, fraturas clínicas vertebrais e não vertebrais. Todas as fraturas clínicas foram verificadas baseadas em radiografias e/ou evidências clínicas. Um resumo dos resultados está apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 - Comparações entre tratamentos na incidência de variáveis primárias de fratura clínica em 3 anos

Resultado	ácido zoledrônico (n = 3.875) Incidência de eventos (%)	Placebo (n = 3.861) Incidência de eventos (%)	Redução absoluta na incidência de fraturas (%)	Redução de risco relativo na incidência de fraturas (%)
Qualquer fratura clínica(1)	8,4	12,9	4,5	33**
Fratura clínica vertebral(2)	0,6	2,6	2,0	75**
Fratura não vertebral(1)	7,9	10,7	2,8	25*

*valor de p < 0,001.
**valor de p < 0,0001.
(1) Excluindo fraturas faciais e dos dedos das mãos e pés.
(2) Incluindo fraturas vertebrais clínicas lombares e torácicas.

Efeito na Densidade Mineral Óssea (DMO) no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
Estudo principal
Ácido zoledrônico aumentou significativamente a DMO na coluna lombar, quadril e rádio distal em relação ao tratamento com placebo em todos os períodos (6, 12, 24 e 36 meses). O tratamento com ácido zoledrônico resultou em um aumento de 6,9% na DMO na coluna lombar, 6,0% em região de fêmur total, 5,0% no colo femoral e 3,2% no rádio distal durante três anos quando comparado ao placebo.

Estudo de extensão
Em comparação ao tratamento com ácido zoledrônico por 3 anos seguidos de 3 anos de placebo (grupo de tratamento Z3P3), o tratamento com ácido zoledrônico durante 6 anos (grupo tratamento Z6) foi superior no aumento da DMO do colo femoral no Ano 6 comparado ao Ano 3 (diferença de 1,04%, IC: 0,43-1,65%). Resultados semelhantes foram observados para o DMO em região de fêmur total e da coluna lombar (vide Tabela 4).

Tabela 4 - Comparação entre o tratamento por mudança de percentual no colo femural, quadril total e coluna lombar em relação ao Ano 6 e Ano 3

Localização	Tratamento	N	MQ médio (Erro Padrão)	Diferença MQ médio (Erro Padrão)
Colo femoral	Z6 Z3P3	451 470	0,24 -0,80	1,04 (0,43; 1,65)** -
Fêmur total	Z6 Z3P3	451 470	-0,36 -1,58	1,22 (0,75; 1,70)** -
Coluna lombar	Z6 Z3P3	100 84	3,20 1,18	2,03 (0,76; 3,29)* -

MQ médio = mínimo quadrado médio
* p < 0,01
** p < 0,001

Histologia óssea no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
A histomorfometria óssea dinâmica em 36 pacientes com osteoporose pós-menopausa tratadas com doses anuais de ácido zoledrônico por três anos mostrou ossos de qualidade normal sem evidência de remodelação óssea prejudicada e nenhuma evidência de defeitos de mineralização. A análise por tomografia microcomputadorizada demonstrou preservação da arquitetura do osso trabecular em pacientes tratados com ácido zoledrônico comparado ao placebo.

Marcadores da remodelação óssea (turnover ósseo) no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
Estudo principal
A fosfatase alcalina específica óssea (FAo), propeptídeo sérico N-terminal do colágeno tipo I (P1NP) e beta-C-telopeptídeos sérico (b-CTx) foram avaliados em subconjuntos variando de 517 a 1.246 pacientes em intervalos pré-estabelecidos ao longo do estudo. O tratamento com uma dose anual de 5 mg de ácido zoledrônico reduziu os

marcadores de remodelação óssea (turnover ósseo) ao nível da pré-menopausa. Doses repetidas não levaram a maiores reduções dos marcadores de remodelação óssea.

Estudo de extensão
Três marcadores de remodelação óssea foram avaliados em subconjuntos de pacientes dos grupos Z6 e Z3P3 que variam de 35 a 90 pacientes para b-CTx, 82-115 pacientes para FAo e 806 a 1.140 pacientes para P1NP em intervalos periódicos ao longo do estudo. Os níveis dos marcadores de remodelação óssea permaneceram constantes no grupo Z6, mas aumentaram ligeiramente no grupo Z3P3 embora em ambos os grupos de tratamento, os níveis de marcadores de remodelação óssea permaneceram abaixo dos níveis de pré-tratamento, que foram obtidos no início do estudo de seis anos.

Efeito na altura no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
A estatura foi medida anualmente usando um estadiômetro nos 3 anos de estudo. O grupo de ácido zoledrônico revelou menor perda de estatura comparado ao placebo (4,2 mm vs. 6,7 mm respectivamente $p < 0,0001$).

Dias de incapacitação no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
No estudo principal ácido zoledrônico reduziu significativamente tanto os dias de atividade limitada como os dias de acamação devido à dor nas costas e fraturas comparado ao placebo (todas $p < 0,01$).

Resultados de estudos clínicos na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril
A eficácia e segurança de ácido zoledrônico na prevenção de fraturas clínicas em pacientes que sofreram uma fratura recente de quadril por trauma de baixo impacto foi demonstrado no estudo HORIZON-RFT, um estudo multinacional, placebo controlado, duplo-cego, randomizado com 2.127 homens e mulheres com idade entre 50-95 anos (idade média de 74,5 anos). A incidência de fraturas clínicas, incluindo fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, foi avaliada em 2.127 homens e mulheres com fratura recente (dentro de 90 dias) decorrente de trauma de baixo impacto que foram acompanhados por um período médio de dois anos. As seguintes terapias concomitantes de osteoporose foram permitidas: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia de reposição hormonal, tibolona, DHEAs, ipriflavona, e testosterona, como reposição hormonal no caso de homens com hipogonadismo, foram excluídos pacientes em terapia com outros bisfosfonatos ou paratormônio.
Ácido zoledrônico foi aplicado uma vez por ano como dose única de 5 mg em solução de 100 mL, administrado em pelo menos 15 minutos, até que pelo menos 211 pacientes tivessem fraturas clínicas confirmadas na população de estudo. Os níveis de vitamina D não foram rotineiramente medidos, mas um bolus de vitamina D (50.000 a 125.000 UI por via oral ou intramuscular) foi administrado na maioria dos pacientes, duas semanas antes da aplicação.
Todos os participantes receberam suplemento diário de 1.000 a 1.500 mg de cálcio elementar associado a 800 a 1.200 UI de vitamina D. A variável primária de eficácia foi a incidência de fraturas clínicas no decorrer do estudo.

Efeitos em Todas as Fraturas Clínicas na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril
No estudo HORIZON-RFT, o tratamento com ácido zoledrônico reduziu significativamente a incidência de qualquer fratura clínica em 35%. Houve também uma redução de 46% no risco de fratura clínica vertebral; uma redução de 27% no risco de fraturas não vertebrais com o uso de ácido zoledrônico. Foi observado um risco reduzido em 30% nas fraturas de quadril subsequentes para o grupo em uso de ácido zoledrônico que não atingiu significância estatística.
A incidência de mortalidade por todas as causas foi de 10% (101 pacientes) no grupo tratado com ácido zoledrônico, em comparação com 13% (141 pacientes) no grupo placebo. Isto corresponde a uma redução de 28% no risco de mortalidade por todas as causas ($p = 0,01$).

Tabela 5 - Comparações entre tratamentos quanto à incidência de variáveis primárias de fratura clínica

Resultado	**ácido zoledrônico (n = 1.064) incidência de evento (%)**	**Placebo (n = 1.063) incidência de evento (%)**	**Redução absoluta na incidência de evento de fratura (%)**	**Redução de risco relativo na incidência de fratura (%)**
Qualquer fratura clínica(1)	8,6	13,9	5,3	35**

Fratura clínica vertebral[(2)]	1,7	3,8	2,1	46*
Fratura não vertebral[(1)]	7,6	10,7	3,1	27*
Fratura de quadril	2,0	3,5	1,5	30

*valor de $p < 0,05$
**valor de $p < 0,005$
([1]) Excluindo fraturas faciais e dos dedos das mãos e dos pés
([2]) Incluindo fraturas vertebrais torácicas e lombares

Efeito na Densidade Mineral Óssea (DMO) na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril
No estudo HORIZON-RFT, o tratamento com ácido zoledrônico aumentou significativamente a DMO de quadril e colo femoral em relação ao placebo em todos os períodos (12, 24, e 36 meses). O tratamento com ácido zoledrônico resultou em um aumento de 5,4% na DMO de fêmur total e de 4,3% no colo femoral aos 24 meses quando comparado ao placebo. Resultados similares significantes foram observados para medidas de DMO do colo femoral.

Resultados de estudos clínicos no tratamento de osteoporose em homens
A eficácia e a segurança do ácido zoledrônico em homens com osteoporose ou significativa osteoporose secundária decorrente de hipogonadismo foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, ativo-controlado com 302 homens com faixa etária entre 25 a 86 anos (idade média de 64 anos). A duração do estudo foi de dois anos. Os pacientes foram randomizados para o uso de ácido zoledrônico, que foi administrado uma vez ao ano na forma de aplicação endovenosa única anual de 5 mg em 100 mL durante 15 minutos em um total de duas doses, ou para o uso de 70 mg de alendronato por via oral, semanalmente, por dois anos. Todos os participantes receberam 1.000 mg de cálcio elementar e 800 a 1.000 UI de suplemento de vitamina D por dia. A eficácia era demonstrada caso a não inferioridade ao alendronato fosse comprovada em relação à alteração na porcentagem da DMO de coluna lombar em 24 meses com relação ao início do estudo.

Efeito sobre a Densidade Mineral Óssea (DMO) no tratamento da osteoporose em homens
A administração anual de ácido zoledrônico não foi inferior ao alendronato semanal quanto à variação na porcentagem da DMO de coluna lombar em 24 meses com relação ao valor inicial (aumento de 6,1% no grupo em uso de ácido zoledrônico em comparação a 6,2% no grupo alendronato). Os aumentos percentuais da DMO de coluna lombar no mês 12 também foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

Resultados de estudos clínicos no tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides
A eficácia e a segurança de ácido zoledrônico no tratamento e na prevenção da osteoporose induzida por glicocorticoides foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, estratificado, ativo-controlado com 833 homens e mulheres com faixa etária entre 18 a 85 anos (idade média de 54,4 anos) tratados com ≥ 7,5 mg/dia de prednisona por via oral (ou equivalente). Os pacientes na subpopulação de prevenção foram tratados com glicocorticoides por menos de 3 meses antes da randomização, e na subpopulação de tratamento foram tratados com glicocorticoides por mais de 3 meses antes da randomização. A duração do estudo foi de um ano. Os pacientes foram randomizados para o ácido zoledrônico, que foi administrado uma única vez na forma de aplicação endovenosa de 5 mg em 100 mL durante 15 minutos, ou para 5 mg de risedronato por via oral, diariamente, por um ano. Todos os participantes receberam diariamente 1.000 mg de cálcio elementar e 400 a 1.000 UI de suplemento de vitamina D. O estudo foi desenhado para demonstrar a não inferioridade de uma única aplicação de ácido zoledrônico em relação ao risedronato nessas duas subpopulações. A eficácia era demonstrada se a não inferioridade ao risedronato fosse comprovada sequencialmente em relação à variação percentual na DMO de coluna lombar em 12 meses com relação aos valores de pré-tratamento nas subpopulações de tratamento e prevenção, respectivamente.

Efeito sobre a Densidade Mineral Óssea (DMO) no tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides

Os aumentos da DMO foram significativamente maiores no grupo tratado com ácido zoledrônico em todos os sítios, que incluíram coluna lombar, colo femoral, fêmur total, trocânter, e rádio distal em 12 meses em comparação ao risedronato (todos os valores p < 0,03). Um resumo dos principais resultados é apresentado na Tabela 6.

Tabela 6 - Efeitos de ácido zoledrônico e do risedronato sobre a densidade mineral óssea da coluna lombar, fêmur total e colo femoral (população ITT modificada)

População	**Local**	**ácido zoledrônico n MQ médio (Erro Padrão)**	**risedronato n MQ médio (Erro Padrão)**	**Diferença MQ médio (IC 95%)**
Tratamento	Coluna lombar	249 4,06 (0,28)	245 2,71 (0,28)	1,36 (0,67; 2,05)**
	Fêmur total	247 1,65 (0,21)	239 0,45 (0,20)	1,21 (0,71; 1,79)**
	Colo femoral	247 1,45 (0,31)	239 0,39 (0,30)	1,06 (0,32; 1,79)*
Prevenção	Coluna lombar	129 2,60 (0,45)	136 0,64 (0,46)	1,96 (1,04; 2,88)**
	Fêmur total	126 1,54 (0,36)	135 0,03 (0,36)	1,51 (0,78; 2,23)**
	Colo femoral	126 1,30 (0,45)	135 -0,03 (0,46)	1,33 (0,41; 2,25)*

MQ médio = mínimo quadrado médio
* p < 0,01
** p < 0,001

Histologia Óssea no tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides
As amostras de biópsia óssea foram obtidas no mês 12 em 23 pacientes tratados com uma dose anual de ácido zoledrônico ou risedronato por via oral, diariamente (12 no grupo de tratamento do ácido zoledrônico e 11 no grupo de tratamento do risedronato). Todas as biópsias estavam apropriadas para a avaliação histomorfométrica qualitativa. As avaliações qualitativas e quantitativas demonstraram osso de arquitetura e qualidade normal, sem defeitos de mineralização.

Resultados de estudos clínicos na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa
A eficácia e a segurança de ácido zoledrônico na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa foram avaliadas em um estudo de dois anos, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado em 581 mulheres na pós-menopausa com idade ≥ 45 anos, estratificadas pelo tempo (anos) desde a menopausa. Estrato I: mulheres na menopausa há < 5 anos (n = 224); estrato II, mulheres na menopausa há pelo menos 5 anos (n = 357). As pacientes dos estratos I e II foram randomizadas em um dos três grupos de tratamento: administração de ácido zoledrônico anualmente, na randomização e no mês 12 (n = 77) no estrato I e (n = 121) no estrato II. Administração de ácido zoledrônico na randomização e placebo no mês 12 (n = 70) no estrato I e (n = 111) no estrato II. Administração de placebo na randomização e no mês 12 (n = 202). Ácido zoledrônico foi administrado como uma única dose de 5 mg em 100 mL de solução, durante pelo menos 15 minutos. Todas as mulheres receberam suplementação de 500 a 1.200 mg de cálcio elementar acrescida de 400 a 800 UI de vitamina D por dia. A variável de eficácia primária foi a porcentagem de alteração da DMO em 24 meses em relação à fase inicial.

Efeito na Densidade Mineral Óssea (DMO) no tratamento da prevenção de osteoporose na pós-menopausa
O ácido zoledrônico aumentou significativamente a DMO da coluna lombar em relação ao placebo no mês 24. O tratamento com ácido zoledrônico administrado anualmente resultou em aumento de 6,9% na DMO das pacientes do estrato I e 6,2% das pacientes do estrato II (ambos p < 0,0001). O ácido zoledrônico administrado apenas uma única vez na randomização aumentou em 6,3% a DMO nas pacientes do estrato I e em 5,4% nas pacientes do estrato II (ambos p < 0,0001) ao fim de 24 meses. O ácido zoledrônico administrado anualmente, em dose única, aumentou significativamente a DMO em quadril total em relação ao placebo no mês 24 em ambos os estratos (todos p < 0,0001). O tratamento com ácido zoledrônico administrado anualmente resultou em aumento de 4,8% na DMO nas pacientes do estrato I e 4,1% nas pacientes do estrato II em relação ao placebo. O ácido zoledrônico administrado apenas uma única vez resultou em aumento de 4,7% da DMO nas pacientes do estrato I e 3,2% nas pacientes do estrato II em relação ao placebo.

Marcadores da Remodelação Óssea (turnover ósseo) no tratamento da prevenção de osteoporose na pós-menopausa
O efeito do tratamento com ácido zoledrônico nos marcadores da reabsorção óssea (b-CTx) e formação óssea (fosfatase alcalina específica óssea e P1NP) foi avaliado em intervalos periódicos nas 571 pacientes estratificadas de acordo com o tempo da menopausa. O tratamento com ácido zoledrônico resultou em uma redução significativamente maior dos marcadores de remodelação óssea em comparação ao placebo e, no grupo que utilizou doses anuais de ácido zoledrônico por 2 anos, houve uma redução significativamente maior em relação ao grupo com dose única de ácido zoledrônico.
As duas doses anuais e a dose única de ácido zoledrônico foram associadas com reduções dos marcadores da remodelação óssea a níveis compatíveis com a pré-menopausa com reduções de aproximadamente 55% e 44% no b-CTx em mulheres com até 5 anos de menopausa, respectivamente, e aproximadamente 59% e 46% de redução no b-CTx em mulheres na pós-menopausa com 5 anos ou mais de menopausa, respectivamente, durante 24 meses. As doses anuais (total de 2 doses em 24 meses) e a dose única de ácido zoledrônico (1 dose em 24 meses) foram ambas associadas com cerca de 55% e 40% de redução do P1NP, em mulheres com até 5 anos de menopausa e com 5 anos ou mais da menopausa, durante 24 meses.

Doença de Paget do osso
A doença de Paget do osso é um distúrbio crônico, focal esquelético caracterizado pelo remodelamento ósseo aumentado e desordenado. A reabsorção óssea osteoclástica excessiva é seguida pela neoformação óssea osteoblástica irregular, levando a uma substituição da arquitetura óssea normal, por uma estrutura óssea desorganizada, aumentada e enfraquecida. As manifestações clínicas da doença de Paget variam de doença assintomática a uma morbidade grave em função da dor óssea, deformidade óssea, fraturas patológicas, complicações neurológicas e outras complicações. A fosfatase alcalina sérica, marcador bioquímico de atividade da doença mais frequentemente utilizado, fornece uma medida objetiva da gravidade da doença e da resposta à terapia.
Em dois estudos clínicos bem controlados, comparativos, randomizados de 6 meses, em pacientes com doença de Paget, ácido zoledrônico demonstrou uma resposta superior e mais rápida comparada ao risedronato. Além disso, os marcadores biológicos da formação óssea e da reabsorção óssea demonstraram normalização da remodelação (turnover) óssea em mais pacientes tratados com ácido zoledrônico comparado aos pacientes tratados com risedronato (vide “Propriedades farmacodinâmicas”).

Resultados de estudos clínicos no tratamento da doença de Paget do osso
O ácido zoledrônico foi estudado em homens e mulheres acima de 30 anos com doença de Paget do osso, em grau primário leve a moderado (nível de fosfatase alcalina sérica médio 2,6 a 3,0 vezes acima do limite superior da faixa normal de referência, específica à idade no período de inclusão no estudo) e confirmada por evidência radiográfica.
A eficácia de uma aplicação de 5 mg de ácido zoledrônico versus doses diárias de 30 mg de risedronato durante 2 meses foi demonstrada em dois estudos comparativos de 6 meses. A resposta terapêutica foi definida como a normalização da fosfatase alcalina sérica (FA) ou pela redução de pelo menos 75% do valor inicial no excesso de FA total ao final de 6 meses. O excesso de FA foi definido como a diferença entre o nível medido e o ponto médio da faixa normal.
Em ambos estudos, o ácido zoledrônico demonstrou uma resposta terapêutica superior e mais rápida em comparação ao risedronato, conforme evidenciado pelos marcadores bioquímicos da formação – (FA) propeptídeo sérico N-terminal do colágeno tipo I (P1NP) e da reabsorção – (CTx 1 sérico (C-telopeptídeos de ligação cruzada do colágeno tipo I) e CTx-urina alfa).
Após 2 meses, nos dados combinados de ambos estudos, ácido zoledrônico mostrou superioridade de resposta terapêutica de 90% (158/176) e normalização da FA sérica em 63% (111/176) comparada a 47% (81/171) e 26% (45/171) respectivamente para o risedronato (todas $p < 0,001$). Após 6 meses, ácido zoledrônico mostrou uma resposta e níveis de normalização de 96% (169/176) e 89% (156/176) comparado a 74% (127/171) e 58% (99/171) para o risedronato (todos $p < 0,001$).
Nos resultados combinados, uma redução similar na intensidade da dor e no número de interferências da dor em relação ao período pré-tratamento foram observadas ao longo de 6 meses para o ácido zoledrônico e para o risedronato.

A resposta terapêutica por subgrupo está apresentada na Tabela 7.

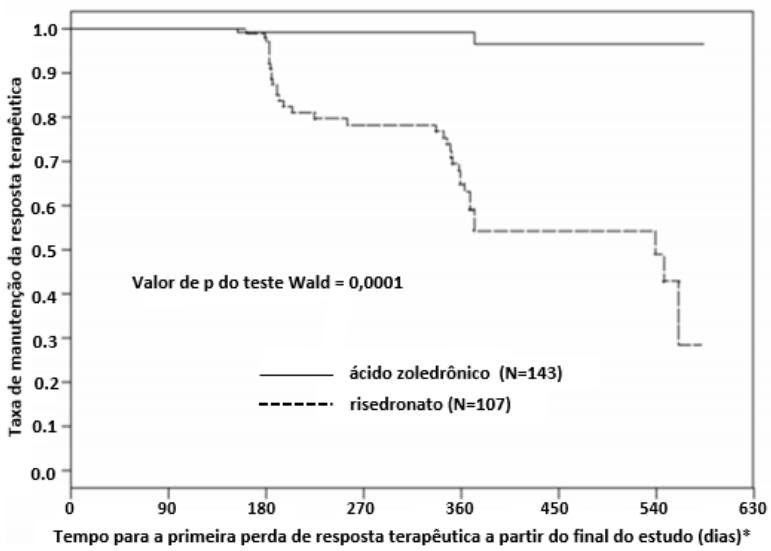
Tabela 7 - Proporção de pacientes que alcançaram resposta terapêutica aos 6 meses por subgrupo

Subgrupo	**ácido zoledrônico n/N (Proporção)**	**risedronato n/N (Proporção)**	**valor de p para diferença de tratamento**
FA no início de tratamento			
< 3 x LSN	87/90 (0,97)	74/99 (0,75)	< 0,0001
≥ 3 x LSN	82/86 (0,95)	53/72 (0,74)	< 0,0001
Última terapia de Paget			
Bisfosfonatos orais*	53/55 (0,96)	33/60 (0,55)	< 0,0001
Bisfosfonatos IV	22/25 (0,88)	21/26 (0,81)	0,4590
clodronato	6/6 (1,00)	2/2 (1,00)	NA
Outros	8/8 (1,00)	6/7 (0,86)	0,2733
Sem terapia prévia	80/82 (0,98)	65/76 (0,86)	0,0075

FA = fosfatase alcalina sérica.
LSN = limite superior da normalidade. Uma resposta terapêutica é definida como a normalização da FA ou uma redução de ≥ 75% do excesso de FA no início do tratamento.
N = número de pacientes com medidas de FA no início do tratamento e pelo menos uma medida de FA após o início do tratamento.
n = número de pacientes com resposta terapêutica na visita.
* Incluindo tratamento prévio com risedronato.

Pacientes que foram classificados como responsivos ao final do sexto mês de estudo foram elegíveis a entrar em um período de acompanhamento estendido. Dos 153 pacientes tratados com ácido zoledrônico e 115 pacientes tratados com risedronato que entraram no estudo de observação estendido, após uma duração média de acompanhamento de 3-8 anos da tomada da dose, a proporção de pacientes que terminou o Período de Observação Extendido devido a necessidade de retratamento (julgamento clínico) foi maior para o risedronato (48 pacientes, ou 41,7%) comparado com o ácido zoledrônico (11 pacientes, ou 7,2%). O tempo médio de término do Período de Observação Extendido devido a necessidade do retratamento da doença de Paget do osso da dose inicial, foi mais longo para o ácido zoledrônico (7.7 anos) do que para o risedronato (5.1 anos). 135 pacientes tratados com ácido zoledrônico mantiveram sua resposta terapêutica comparada a 44 pacientes tratados com risedronato.
A taxa cumulativa de manutenção da resposta terapêutica no período de acompanhamento estendido está representada na Figura 2.
Seis pacientes que obtiveram resposta terapêutica 6 meses após o tratamento com ácido zoledrônico e mais tarde experimentaram recaída de doença durante o período prolongado de seguimento foram recuados com ácido zoledrônico após um tempo médio de 6,5 anos desde o tratamento inicial até o retratamento. Cinco dos seis pacientes tiveram SAP dentro do intervalo normal no Mês 6 (LOCF) (83,3%, IC 95%: 35,9%, 99,6%).

Figura 2 - Taxa cumulativa de manutenção da resposta terapêutica ao longo do tempo



* Tempo para primeira perda de resposta terapêutica: a ocorrência de um nível de FAS que não cumpre mais com os critérios de uma resposta terapêutica (redução menor que 75% no excesso de FAS e/ou FAS acima do limite superior do intervalo normal).

A histologia óssea foi avaliada em 7 pacientes com doença de Paget 6 meses após o tratamento com 5 mg de ácido zoledrônico. Os resultados das biópsias ósseas mostraram osso de qualidade normal sem evidência de remodelação óssea prejudicada e sem evidência de defeitos de mineralização. Esses resultados foram consistentes com a evidência de normalização dos marcadores bioquímicos de remodelamento ósseo.

Estudos de segurança óssea

Investigou-se a resposta de dose e a duração da ação de uma única injeção intravenosa de ácido zoledrônico (0,8 – 500 microgramas/kg) em ratas adultas ooforectomizadas acompanhadas por 8 meses após a administração, o que corresponde a aproximadamente 8 ciclos de remodelação e a 2,7 anos em humanos. Uma dose única de ácido zoledrônico protegeu contra perda óssea induzida pela ooforectomia; tanto a magnitude quanto a duração do efeito foram dependentes da dose. As duas doses mais altas de 100 e 500 microgramas/kg aumentaram significativamente a densidade mineral óssea total, volume ósseo trabecular, número e densidade das conectividades trabeculares com níveis acima daqueles que sofreram operações simuladas. Doses menores produziram um efeito menos prolongado e mais fraco. Testes mecânicos realizados ao término do estudo demonstraram um aumento na resistência óssea dependente da dose e com valores acima daqueles dos controles que sofreram operações simuladas, na dose mais alta. As análises histomorfométricas e medidas dos níveis de osteocalcina plasmática confirmaram que a formação óssea estava presente 32 semanas pós-injeção mesmo na dose mais alta de 500 microgramas/kg. Essa dose em ratos é aproximadamente 3,4 vezes maior do que a dose de 5 mg administrada em pacientes de 50 kg. Resultados similares demonstrando uma melhora dependente da dose na massa e resistência óssea foram obtidos quando injeções subcutâneas semanais de ácido zoledrônico foram administradas em ratas ooforectomizadas (0,3 a 7,5 microgramas/kg durante 52 semanas) e macacas ooforectomizadas (0,5 a 12,5 microgramas/kg durante 69 semanas). Resumindo, os resultados forneceram evidência pré-clínica para a eficácia e segurança óssea do ácido zoledrônico em doses clinicamente relevantes.

Além disso, dois estudos foram realizados em ratas ooforectomizadas (OVT) (tratamento de 12 meses com 0,3, 1,5 e 7,5 microgramas/kg) e macacas rhesus (tratamento de 16 meses com 0,5, 2,5 e 12,5 microgramas/kg) usando injeções subcutâneas uma vez por semana. O tratamento com ácido zoledrônico preveniu todas as alterações induzidas pela ooforectomia na densidade mineral óssea, mecânica óssea e marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo no soro e na urina de maneira dose-dependente. Muitas vezes a eficácia plena foi atingida com a dose intermediária, enquanto a dose menor teve pouco ou nenhum efeito. O tratamento medicamentoso foi bem tolerado e não houve reações adversas clinicamente significativas em ambas as espécies. As análises

histomorfométricas dinâmicas e estáticas dos ossos em ambos os experimentos indicaram que o ácido zoledrônico preveniu as alterações induzidas pela ooforectomia tanto no osso trabecular como nos canais de Havers de maneira dose-dependente. Além disso, não houve indicação de qualquer anomalia no tecido ósseo ou no tecido da medula, nenhuma evidência de defeito de mineralização, nenhum acúmulo de osteoide e nenhuma formação óssea. Exceto por sua alta potência antirreabsortiva, o efeito do ácido zoledrônico no osso foi qualitativamente similar aos publicados para outros bisfosfonatos. Esses resultados demonstram segurança óssea em espécies de roedores de laboratório e espécies primatas não humanas com um regime de dose mais frequente e uma dose anual total 5 a 8 vezes maior (com base na dose de 5 mg em humanos) do que nas doses planejadas para uma vez ao ano em humanos.

Referências

1. Clinical Overview in treatment of post-menopausal women with osteoporosis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 31 Aug 06.
2. Summary of Clinical Efficacy in treatment of post-menopausal women with osteoporosis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 Aug 06.
3. Summary of Clinical Safety in treatment of post-menopausal women with osteoporosis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 31 Aug 06.
4. Expert Statement to support the recommendation for a loading dose of vitamin D in patients with a recent low-trauma hip fracture. Novartis AG. Basel, Switzerland. 09 Sep 08.
5. ZOL446L2310 Multinational, multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled, parallel group study assessing the efficacy of intravenous zoledronic acid in preventing subsequent osteoporotic fractures after a hip. Full Clinical Study Report. Novartis East Hanover. N.J. US. Jul 07.
6. ZOL446L, 2.5 Clinical Overview in the prevention of clinical fractures after hip fracture. Novartis AG. Basel, Switzerland. 18 Jul 07.2. Nonclinical Overview. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 05 Apr 04.
7. Expert Statement to support mortality benefit information observed in study CZOL446L2310 in clinical section of BPI. Novartis AG. Basel, Switzerland. 09 Sep 08.
8. Clinical Expert statement. Update of the CDS: Adverse reactions to support Male Osteoporosis based on study CZOL446M2308. Novartis AG. Basel, Switzerland. 16 Jan 08.
9. ZOL446M, 2.5 Clinical Overview in male osteoporosis. Used for US submission of male osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 17 Jan 08.
10. Summary of Clinical Efficacy in the treatment of male osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. Used for US submission of male osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 18 Jan 08.
11. Clinical Expert statement. Update of the CDS: Adverse reactions to support Treatment and Prevention of Glucocorticoid Induced Osteoporosis based on study CZOL446O2306. Novartis AG. Basel, Switzerland. 16 Jan 08.
12. ZOL446O, 2.5 Clinical Overview in the treatment and prevention of glucocorticoid induced osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 15 Jan 08.
13. Summary of Clinical Efficacy in the treatment and prevention of glucocorticoid induced osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 16 Jan 08.
14. Summary of Clinical Safety in the treatment of male osteoporosis and the treatment and prevention of glucocorticoid osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. Used for US submission of male osteoporosis. 17 Jan 08.
15. Clinical Study Report: A 2-year randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of intravenous zoledronic acid 5 mg administered either annually at randomization and 12 months, or administered at randomization only in the prevention of bone loss in postmenopausal women with osteopenia. Study no. ZOL446N2312. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 10 Jul 08.
16. 2.5 Clinical Overview in prevention of postmenopausal osteoporosis. ZOL446N. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 Aug 08.
17. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in prevention of postmenopausal osteoporosis. ZOL446N. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 Aug 08.
18. Clinical Overview in Paget's disease of the bone (osteitis deformans). Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, New Jersey, USA. 06 Apr 04.
19. Abbreviated Summary of Clinical Efficacy in Paget's disease of the bone (osteitis deformans). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 06 Apr 04.

20. Summary of Clinical Safety in treatment of Paget's disease of the bone. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 06 Apr 04.
21. Toxicology Written Summary. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 31 Mar 04.
22. Nonclinical Overview. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 05 Apr 04.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: Bisfosfonato. **Código ATC:** M05BA08.

Mecanismo de ação

O ácido zoledrônico pertence à classe de bisfosfonatos contendo nitrogênio e atua especificamente nos ossos. É um inibidor da reabsorção óssea mediada por osteoclastos.

A ação seletiva dos bisfosfonatos no osso tem como base sua alta afinidade pelo osso mineralizado. O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é rapidamente distribuído no osso e, assim como outros bisfosfonatos, se acumula preferencialmente nos locais de alta remodelação (turnover) óssea. O principal alvo molecular do ácido zoledrônico no osteoclasto é a enzima farnesil pirofosfato sintase, porém isso não exclui outros mecanismos. A duração relativamente longa da ação do ácido zoledrônico é atribuída a sua alta afinidade de ligação ao sítio ativo da farnesil pirofosfato sintase (FPS) e sua forte afinidade de ligação ao mineral ósseo.

Propriedades farmacodinâmicas

Osteoporose

O tratamento com ácido zoledrônico reduz rapidamente a taxa de remodelação (turnover) óssea elevada da pós-menopausa com redução máxima dos marcadores de reabsorção observada no sétimo dia, e dos marcadores de formação óssea na décima segunda semana.

Após este período os marcadores ósseos se estabilizaram dentro da faixa da pré-menopausa. Não houve redução progressiva dos marcadores de remodelação (turnover) óssea com doses anuais repetidas.

Em estudos de longo prazo em animais, o ácido zoledrônico inibiu a reabsorção óssea sem afetar de forma adversa a formação óssea, mineralização ou as propriedades mecânicas do osso. Os dados histomorfométricos de experimentos de longo prazo em ratos e macacos demonstraram a resposta típica do osso a um agente antirreabsortivo com uma redução dose-dependente na atividade osteoclástica e da frequência de ativação de novos locais de remodelação nos ossos trabeculares e nos canais de Havers. A remodelação óssea contínua foi observada nas amostras de ossos de todos os animais tratados com doses clinicamente relevantes de ácido zoledrônico. Não houve evidência de defeito na mineralização, nenhum acúmulo aberrante de osteoide e nenhuma formação óssea desorganizada nos animais tratados.

Propriedades farmacocinéticas

Aplicações únicas ou múltiplas em 5 e 15 minutos de 2, 4, 8 e 16 mg de ácido zoledrônico em 64 pacientes com câncer com metástase nos ossos produziram os seguintes dados farmacocinéticos, os quais se acredita serem independentes da dose. Os dados farmacocinéticos em pacientes com osteoporose e doença de Paget do osso não estão disponíveis.

Após o início da aplicação de ácido zoledrônico, as concentrações plasmáticas da substância ativa aumentaram rapidamente, atingindo seu pico ao final do período de aplicação, seguido de um rápido declínio a < 10% do pico após 4 horas e < 1% do pico após 24 horas, com um período subsequente prolongado de concentrações muito baixas não excedendo 0,1% dos níveis de pico.

O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é eliminado por meio de um processo trifásico: desaparecimento rápido bifásico da circulação sistêmica com meias-vidas de $t½_{alpha}$ de 0,24 e $t½_{beta}$ de 1,87 horas, seguido por uma longa fase de eliminação com uma meia-vida de eliminação terminal de $t½_{gamma}$ de 146 horas. Não houve acúmulo de substância ativa no plasma após doses múltiplas administradas a cada 28 dias. As fases de disposição iniciais (com os valores de t1/2 alfa e beta citados acima) representam presumivelmente uma rápida absorção no osso e excreção pelos rins.

O ácido zoledrônico não é metabolizado e é excretado de forma inalterada através dos rins. Durante as primeiras 24 horas, 39 ± 16% da dose administrada é recuperada na urina, enquanto o restante encontra-se principalmente ligado ao tecido ósseo. A partir do tecido ósseo é liberado de volta de forma muito lenta para a circulação sistêmica e é então eliminado através dos rins. A depuração (clearance) total do corpo é de 5,04 ± 2,5 L/h, independente da dose, e de forma não afetada pelo sexo, idade, raça ou peso corpóreo. A variação inter e intrapaciente para a depuração (clearance) no plasma do ácido zoledrônico demonstrou ser de 36 e 34%, respectivamente. O aumento

no tempo de aplicação de 5 para 15 minutos causou uma diminuição de 30% na concentração de ácido zoledrônico no final da aplicação, porém não teve efeito na área sob a concentração plasmática versus a curva de tempo.

Interações fármaco-fármaco
Nenhum estudo específico de interação medicamentosa foi conduzido com o ácido zoledrônico. Uma vez que o ácido zoledrônico não é metabolizado em humanos e descobriu-se que a substância possui pouca ou nenhuma capacidade agonista direta e/ou inibidora irreversível do metabolismo dependente das enzimas P450, é improvável que o ácido zoledrônico reduza a depuração (clearance) metabólica de substâncias que são metabolizadas através do sistema de enzimas do citocromo P450. O ácido zoledrônico não é altamente ligado às proteínas plasmáticas (ligação de aproximadamente 23 a 40%) e a ligação é independente da concentração. Portanto, as interações resultantes do deslocamento de fármacos com alta afinidade às proteínas são improváveis.

Populações especiais (vide "Posologia e modo de usar")
- Insuficiência renal
O clearance (depuração) renal do ácido zoledrônico foi correlacionado ao clearance (depuração) de creatinina. O clearance (depuração) renal representando 75 ± 33% da depuração (clearance) de creatinina demonstrou uma média de 84 ± 29 mL/min (faixa de 22 a 143 mL/min) nos 64 pacientes estudados. Pequenos aumentos observados na $AUC_{(0\text{-}24h)}$ de aproximadamente 30 a 40% em portadores de insuficiência renal leve a moderada, comparada a um paciente com função renal normal, e a falta de acúmulo do fármaco com doses múltiplas independente da função renal sugeriram que os ajustes de doses do ácido zoledrônico na insuficiência renal leve (Clcr = 50 a 80 mL/min) e moderada (Clcr = 30 a 50 mL/min) não são necessários. O uso de ácido zoledrônico em pacientes com clearance (depuração) de creatinina < 35 mL/min é contraindicado devido ao risco aumentado de falência renal nesta população (vide "Contraindicações"). Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com clearance (depuração) de creatinina ≥ 35 mL/min.

Dados de segurança pré-clínicos
- Estudos de toxicidade
Nos estudos de administração parenteral em bolus, o ácido zoledrônico foi bem tolerado quando administrado subcutaneamente em ratos e intravenosamente em cães em doses diárias de até 0,02 mg/kg durante 4 semanas. A administração de 0,001 mg/kg/dia subcutaneamente em ratos e de 0,005 mg/kg intravenosamente uma vez a cada 2 a 3 dias em cães durante até 52 semanas, também foram bem toleradas.
O rim foi identificado como um órgão-alvo para a toxicidade em estudos parenterais com ácido zoledrônico. Em estudos de aplicação intravenosa, foi observada a tolerância renal em ratos em doses de até 0,6 mg/kg e em cães de até 0,5 mg/kg, mas os intervalos de dosagem foram diferentes.
O achado mais frequente nos estudos de dose repetida compreendeu aumento da camada esponjosa na metáfise de ossos longos em animais em crescimento em quase todas as doses, um achado que reflete a atividade de antirreabsorção farmacológica do composto.

- Toxicidade reprodutiva
Estudos de teratogenicidade foram realizados em duas espécies, ambas com administração subcutânea do ácido zoledrônico. Foi observada teratogenicidade em ratos com doses ≥ 0,2 mg/kg/dia (2,4 vezes, a exposição humana antecipada, baseada na comparação AUC) manifestada por malformações externas, viscerais e esqueléticas. Foi observada distocia em ratos com dose mais baixa (0,01 mg/kg/dia). Nenhum efeito teratogênico ou embriofetal foi observado em coelhos, embora a toxicidade materna tenha sido observada em 0,1 mg/kg/dia. Reações adversas maternais foram associadas com, e pode ter sido causado por hipocalcemia induzida por medicamento.

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

Carcinogenicidade
Em estudos de carcinogenicidade oral em roedores, o ácido zoledrônico não revelou qualquer potencial carcinogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado para uso por:

• **Pacientes com hipocalcemia** (vide "Advertências e precauções");
• **Pacientes com insuficiência renal grave com clearance de creatinina < 35 mL/min** (vide "Advertências e precauções");
• **Grávidas e lactantes** (vide "Gravidez e lactação");
• **Pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes do produto ou a qualquer bisfosfonato.**

Este medicamento pertence à categoria D de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

A dose de 5 mg de ácido zoledrônico deve ser administrada em pelo menos 15 minutos.
Densis (ácido zoledrônico) contém o mesmo princípio ativo do Zometa® (ácido zoledrônico), usado para indicações oncológicas, e um paciente que está sendo tratado com Zometa® não deve ser tratado com Densis (ácido zoledrônico).
Os pacientes devem estar adequadamente hidratados antes da administração de Densis (ácido zoledrônico). Isso é especialmente importante para os pacientes idosos e que estejam recebendo terapia diurética.
Hipocalcemia pré-existente deve ser tratada por administração adequada de cálcio e vitamina D antes do início da terapia com Densis (ácido zoledrônico) (vide "Contraindicações"). Outros distúrbios de metabolismo mineral também devem ser eficazmente tratados (por exemplo, reserva paratireoide diminuída, cirurgia de tireoide, cirurgia de paratireoide, má absorção intestinal de cálcio). Os médicos devem considerar o monitoramento clínico para esses pacientes.

Insuficiência renal

O uso de Densis (ácido zoledrônico) em pacientes com insuficiência renal grave (clearance - depuração - de creatinina < 35 mL/min) é contraindicado devido a um aumento do risco de falência renal nesta população.
Insuficiência renal foi observada após a administração de Densis (ácido zoledrônico) (vide "Reações adversas"), especialmente em pacientes com insuficiência renal pré-existente ou outros fatores de risco incluindo idade avançada, o uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, terapia diurética concomitante (vide "Interações medicamentosas"), ou desidratação que ocorre após a administração de Densis (ácido zoledrônico). Insuficiência renal foi observada em pacientes após uma única administração. A insuficiência renal com necessidade de diálise ou resultando em morte ocorreu raramente em pacientes com insuficiência renal subjacente ou com qualquer dos fatores de risco descritos abaixo.
As seguintes precauções devem ser consideradas para minimizar o risco de reações adversas renais:
• O clearance (depuração) de creatinina deve ser calculado (por exemplo, utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault) antes de cada dose de Densis (ácido zoledrônico). Um aumento transitório de creatinina sérica pode ser maior em pacientes com função renal comprometida subjacente. O monitoramento temporário da creatinina sérica deve ser considerado em pacientes de risco;
• Densis (ácido zoledrônico) deve ser utilizado com cautela quando usado concomitantemente com outros medicamentos que podem impactar a função renal (vide "Interações medicamentosas");
• Pacientes, especialmente pacientes idosos e aqueles que recebem terapia diurética, devem ser hidratados apropriadamente antes da administração de Densis (ácido zoledrônico);
• Uma única dose de Densis (ácido zoledrônico) não deve exceder 5 mg e a duração da aplicação não deve ser menor do que 15 minutos (vide "Posologia e modo de usar").

Suplemento de cálcio e vitamina D

• **Tratamento e prevenção de Osteoporose:**
A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em homens e mulheres com osteoporose ou em pacientes com osteopenia tratados para prevenção de osteoporose na pós-menopausa se a ingestão na dieta for inadequada.

• **Prevenção de Fraturas Clínicas após Fratura de Quadril:**
É recomendada a ingestão de suplemento de cálcio e vitamina D para pacientes tratados na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril.

• **Tratamento de doença de Paget do osso:**
O remodelamento ósseo elevado é uma característica da doença de Paget do osso. Devido ao rápido início do efeito do ácido zoledrônico no remodelamento ósseo, hipocalcemia transitória, algumas vezes sintomática, pode se desenvolver com pico máximo geralmente dez dias após a aplicação de Densis (ácido zoledrônico) (vide "Reações adversas"). A ingestão adequada de vitamina D é recomendada em associação com a administração de Densis (ácido zoledrônico). Adicionalmente, é altamente recomendado que os pacientes com doença de Paget recebam suplementação adequada de cálcio correspondente a pelo menos 500 mg de cálcio elementar, duas vezes ao dia, durante pelo menos 10 dias após administração de Densis (ácido zoledrônico). Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas de hipocalcemia. Os médicos devem considerar o monitoramento clínico para pacientes de risco.

Dor musculoesquelética
Não frequentemente houve relato de dor muscular e/ou dor nas articulações e nos ossos grave e ocasionalmente incapacitante em pacientes tomando bisfosfonatos, incluindo Densis (ácido zoledrônico).

Osteonecrose de Mandíbula
A osteonecrose de mandíbula foi relatada predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo o ácido zoledrônico. Muitos desses pacientes também estavam recebendo quimioterápicos e corticosteroides. A maioria dos casos relatados foi associada com procedimentos dentários como extração dentária. Muitos apresentavam sinais de infecção local, incluindo osteomielite. Um exame dentário associado com uma odontologia preventiva apropriada deve ser considerado antes do tratamento com bisfosfonatos em pacientes com fatores de risco concomitantes (por exemplo, câncer, quimioterapia, medicamentos antiangiogênicos, corticosteroides, higiene bucal precária). Durante o tratamento com **Densis** (ácido zoledrônico) é prudente manter uma boa higiene oral, submetidos à avaliações dentárias de rotina, e comunicar imediatamente quaisquer sintomas orais. Durante o tratamento, estes pacientes, se possível, devem evitar procedimentos dentários invasivos. Para pacientes que desenvolveram osteonecrose de mandíbula durante a terapia com bisfosfonatos, a cirurgia dentária pode exacerbar esta condição. Para pacientes que necessitam de procedimentos dentários, não existem dados disponíveis que demonstrem se a descontinuação do tratamento com bisfosfonato reduz o risco de osteonecrose de mandíbula. A avaliação clínica do médico que está tratando o paciente deve seguir o plano de conduta de cada paciente baseado na avaliação do risco/benefício individual.

Osteonecrose de outros ossos
Casos de osteonecrose de outros ossos (incluindo fêmur, quadril, joelho e úmero) também foram relatados; no entanto, causalidade não foi determinada na população tratada com Densis (ácido zoledrônico).

Fraturas atípicas do fêmur
Fraturas femurais atípicas subtrocantéricas e diafisárias tem sido relatadas em associação com a terapia com bisfosfonatos, principalmente em pacientes recebendo tratamento a longo prazo para a osteoporose. Estas fraturas transversais ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer região femoral, logo abaixo do trocanter menor, ou um pouco acima do alargamento supracondiliano. Estas fraturas ocorrem após trauma mínimo, ou mesmo sem trauma. Alguns pacientes apresentaram dor na coxa ou na virilha semanas ou meses antes de apresentar uma fratura femoral completa. As fraturas do fêmur são frequentemente bilaterais, portanto, o fêmur contralateral deve ser examinado em pacientes que estão recebendo tratamento com bisfosfonatos, que sofreram uma fratura do eixo femoral. Má cicatrização dessas fraturas também foi relatada. A descontinuação do tratamento com bisfosfonatos deve ser avaliada levando em consideração o risco benefício em pacientes com suspeita de ter uma fratura de fêmur atípica. Não foi estabelecida relação de causalidade, como essas fraturas também ocorrem em pacientes com osteoporose que não foram tratados com bisfosfonatos.

Durante tratamento com bisfosfonatos, incluindo Densis (ácido zoledrônico), os pacientes devem ser aconselhados a relatar qualquer dor na coxa, no quadril ou na virilha e qualquer paciente com tais sintomas deve ser avaliado para uma possível fratura do fêmur.

Gravidez e lactação
- Mulheres em idade fértil
Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o uso de Densis (ácido zoledrônico). Há um risco teórico de dano fetal (por exemplo, anormalidades esqueléticas e outras) se a mulher engravidar durante o tratamento com bisfosfonatos. O impacto de variáveis como o tempo entre a cessação do tratamento com bisfosfonatos e a concepção, o tipo de bisfosfonato utilizado, e a via de administração sobre esse risco, não foram estabelecidos (vide "Gravidez", "Contraindicações" e "Dados de segurança pré-clínicos").

- Gravidez
Densis (ácido zoledrônico) é contraindicado durante a gravidez (vide "Contraindicações"). Não existem dados sobre o uso de ácido zoledrônico em mulheres grávidas. Estudos em ratos demonstraram efeitos toxicológicos reprodutivos (vide "Dados de segurança pré-clínicos"). O risco potencial em humanos é desconhecido.

- Lactação
Densis (ácido zoledrônico) é contraindicado em mulheres que estão amamentando (vide "Contraindicações").

- Infertilidade
A fertilidade foi diminuída em ratos com doses por via subcutânea de 0,1 mg/kg/dia de ácido zoledrônico. Não existem dados disponíveis em humanos.
Efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas
Não existem dados que sugiram que o Densis (ácido zoledrônico) afete a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não foram conduzidos estudos específicos de interação medicamentosa com o ácido zoledrônico. O ácido zoledrônico não é metabolizado sistemicamente e não interfere com as enzimas do citocromo P450 humano in vitro (vide "Propriedades farmacocinéticas"). O ácido zoledrônico não possui alta afinidade às proteínas plasmáticas (ligação de aproximadamente 23 a 40%) e, portanto, é improvável que ocorram interações resultantes de deslocamento de fármacos de alta afinidade às proteínas. O ácido zoledrônico é eliminado por excreção renal.

Fármacos que podem Impactar a Função Renal
Recomenda-se cautela na administração conjunta de Densis (ácido zoledrônico) com medicamentos que podem ter impacto significativo sobre a função renal (por exemplo, aminoglicosídeos ou diuréticos que podem causar desidratação).

Fármacos Excretados Principalmente pelos Rins
Em pacientes com insuficiência renal, o uso concomitante de medicamentos que são excretados preferencialmente pelos rins, podem aumentar a exposição sistêmica a estes medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 ºC).
O 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.

Precauções especiais para o armazenamento
Depois de aberto, a solução é química e fisicamente estável por até 24 horas entre 2 a 8 °C.
Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Caso não seja usado imediatamente, o tempo e as condições em que este frasco permanecer armazenado são de responsabilidade do usuário e normalmente não deve exceder 24 horas a uma temperatura de 2 a 8 °C.

Após aberto válido por 24 horas se mantido entre 2 a 8°C.

Antes de reutilizá-la, a solução deve estar à temperatura ambiente.

Aspecto: O ácido zoledrônico é uma solução límpida, incolor, isenta de partículas estranhas.

As condições informadas para o armazenamento das soluções reconstituídas e diluídas garantem somente os aspectos físico-químicos das preparações.
Do ponto de vista microbiológico elas devem ser utilizadas imediatamente e só poderão ser armazenadas conforme condições descritas, se forem manipuladas com técnicas assépticas controladas e validadas.
A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração
Densis (ácido zoledrônico) (5 mg em 100 mL solução pronta para aplicação) é administrada intravenosamente por meio de uma via (equipo) com respiro, a uma velocidade constante. O tempo de aplicação não deve ser menor que 15 minutos.

Instruções de uso e manuseio
Densis (ácido zoledrônico) não deve ser misturado ou administrado intravenosamente com qualquer outra medicação e deve ser administrado através de uma linha de perfusão independente, a uma taxa de infusão constante. Se refrigerado, permita que a solução refrigerada atinja temperatura ambiente antes da administração. Técnicas assépticas devem ser seguidas durante o preparo da aplicação.
Apenas para uso único. Qualquer quantidade não utilizada deve ser descartada. Somente a solução límpida, livre de partículas e sem alteração de cor deve ser utilizada.

Incompatibilidades
Densis (ácido zoledrônico), solução para aplicação intravenosa, não deve entrar em contato com qualquer solução contendo cálcio ou outro cátion bivalente.
Densis (ácido zoledrônico) é compatível com materiais típicos de linha de infusão, como policloreto de vinila (PVC), poliuretano (PUR) e polietileno (PE).

Posologia
- Geral
A incidência dos sintomas pós-dose que ocorreram em até 3 dias após a administração de Densis (ácido zoledrônico), pode ser reduzida com a administração de paracetamol ou ibuprofeno logo após a administração de Densis (ácido zoledrônico).
Os pacientes devem estar adequadamente hidratados antes da administração de Densis (ácido zoledrônico). Isso é especialmente importante para idosos e pacientes recebendo terapia diurética (vide “Advertências e precauções”).

- Tratamento da Osteoporose na Pós-Menopausa
Para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) administrada uma vez ao ano.
A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em mulheres com osteoporose se a ingestão dietética for inapropriada (vide “Advertências e precauções”).

- Prevenção de Fraturas Clínicas após Fratura de Quadril

Para prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto, a dose recomendada é uma aplicação única intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) administrado uma vez por ano.
Nos pacientes com fratura recente de quadril por trauma de baixo impacto, recomenda-se que o médico assegure concentrações séricas apropriadas de vitamina D antes da primeira aplicação de Densis (ácido zoledrônico) caso uma dose de ataque de 50.000 a 125.000 UI de vitamina D por via oral ou intramuscular antes da primeira aplicação não esteja disponível.
Ingestão de suplemento de cálcio e vitamina D é recomendada a pacientes tratados na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto (vide "Advertências e precauções").

- Tratamento de homens com osteoporose para aumentar a densidade mineral óssea
Para o tratamento de osteoporose em homens, a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) administrada uma vez ao ano.
A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em homens com osteoporose se a ingestão dietética for inapropriada (vide "Advertências e precauções").

- Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides
Para o tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides, a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) administrada uma vez ao ano.
A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em pacientes com osteoporose induzida por glicocorticoide se a ingestão dietética for inapropriada (vide "Advertências e precauções").

- Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa
Para a prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico). Uma avaliação anual do risco de fratura da paciente e a resposta clínica ao tratamento deverão guiar a decisão de quando o retratamento deverá ocorrer.
Para a prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa é importante que as pacientes recebam adequadamente suplementos de cálcio e vitamina D se a ingestão pela dieta for inadequada (vide "Advertências e precauções").

- Tratamento da doença de Paget do osso
Para o tratamento da doença de Paget, Densis (ácido zoledrônico) deve ser prescrito somente por médicos com experiência no tratamento da doença. A dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico).
Retratamento da doença de Paget do osso: Após o tratamento inicial com Densis (ácido zoledrônico) na doença de Paget do osso, foi observado um período de 7,7 anos de remissão em pacientes responsivos (vide "Propriedades farmacodinâmicas"). Como a doença de Paget do osso é uma doença ao longo da vida, o retratamento provavelmente será necessário. O retratamento da doença de Paget do osso consiste em uma dose adicional de infusão intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) após um intervalo de 12 meses ou mais a partir do tratamento inicial. A avaliação periódica dos níveis de fosfatase alcalina sérica do paciente, por exemplo, a cada 6 a 12 meses, e as respostas clínicas ao tratamento devem orientar a decisão de quando o retratamento deve ocorrer individualmente. Na ausência de piora dos sintomas clínicos (por exemplo, dor óssea ou sintomas de compressão) e/ou varredura óssea consistente à recaída da doença de Paget do osso, uma segunda infusão intravenosa de Densis (ácido zoledrônico) não deve ser administrada antes de 12 meses após o tratamento inicial (vide " Resultados de eficácia").
Em pacientes com doença de Paget do osso, a ingestão adequada de vitamina D é recomendada em associação com a administração de Densis (ácido zoledrônico). Adicionalmente, é altamente recomendável a suplementação adequada de cálcio, correspondente a pelo menos 500 mg de cálcio elementar, duas vezes ao dia, garantidos em pacientes com doença de Paget, pelo menos durante os 10 dias após a administração de Densis (ácido zoledrônico) (vide "Advertências e precauções").

Populações especiais
- Pacientes com insuficiência renal
O uso de Densis (ácido zoledrônico) em pacientes com clearance (depuração) de creatinina < 35 mL/min é contraindicado (vide "Contraindicações" e "Advertências e precauções").
Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com clearance (depuração) de creatinina ≥ 35 mL/min.

- Pacientes com insuficiência hepática
Nenhum ajuste de dose é necessário (vide "Propriedades farmacocinéticas").

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)
Nenhum ajuste de dose é necessário uma vez que a biodisponibilidade, distribuição e eliminação foram similares em pacientes idosos e mais jovens.

- Pacientes pediátricos
O uso de Densis (ácido zoledrônico) não é recomendado em crianças e adolescentes com idade abaixo de 18 anos, devido à falta de dados de segurança e eficácia neste grupo.

Duração do tratamento
A duração ideal de utilização do Densis (ácido zoledrônico) não foi determinada para o uso em longo prazo. Todos os pacientes que estão em tratamento com Densis (ácido zoledrônico) devem ser reavaliados periodicamente para uma ótima resposta de terapia e, se necessário, continuar o tratamento por um período mais longo, com base em sua resposta ao tratamento, risco de fraturas e comorbidades.
Em pacientes com baixo risco de fratura deve ser considerada a descontinuação do tratamento com Densis (ácido zoledrônico) após 3 anos do início, enquanto que os doentes de alto risco deve ser considerada continuação da terapia regular. Pacientes que interromperam a terapia devem ter o risco de fraturas reavaliado periodicamente a cada 2 a 3 anos e reiniciar o tratamento, se necessário.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas apresentadas nesta seção foram obtidas de diferentes estudos no programa clínico (vide "Resultados de eficácia").
O ácido zoledrônico foi estudado em:
· Osteoporose na pós-menopausa - em um estudo (HORIZON-PFT) de fratura pivotal, multinacional, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, incluindo 7.736 mulheres e um estudo de extensão incluindo 2.456 mulheres;
• Doença de Paget - em dois estudos duplo-cegos, randomizados de segurança e eficácia envolvendo 357 pacientes;
• Prevenção de fraturas clínicas em pacientes que sofreram uma fratura recente de quadril por trauma de baixo impacto foi demonstrada em um estudo de desfecho (HORIZON-RFT) multinacional, randomizado, duplo cego, placebo-controlado com 2.127 homens e mulheres;
• Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides - em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, estratificado, ativo-controlado com 833 homens e mulheres;
• Homens com osteoporose ou significativa osteoporose secundária decorrente de hipogonadismo em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, ativo-controlado com 302 homens;
• Prevenção da perda óssea em mulheres na pós-menopausa portadoras de osteopenia em um estudo de dois anos, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado com 581 mulheres na pós-menopausa.

Tratamento da osteoporose pós-menopausa, osteoporose em homens, prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides e doença de Paget do osso.
Nos estudos que embasaram as indicações de tratamento de osteoporose em homens e mulheres na pós-menopausa, prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides e de tratamento da doença de Paget do osso, não houve diferenças significativas na incidência geral de reações adversas graves comparadas ao placebo ou comparador e a maioria das reações adversas foi leve a moderada. O ácido zoledrônico foi administrado uma vez ao ano em todos os estudos supracitados.
Consistente com a administração intravenosa de bisfosfonatos, ácido zoledrônico foi mais comumente associado com os seguintes sintomas pós-dose (frequência derivada de estudos no tratamento de osteoporose na pós-menopausa): febre (18,1%), mialgia (9,4%), sintomas similares aos da gripe (7,8%), artralgia (6,8%) e cefaleia (6,5%). A maioria deles ocorre em até os 3 primeiros dias após a administração de ácido zoledrônico. A maioria

desses sintomas foi leve a moderado em sua natureza e regrediram em até 3 dias após o início da reação. A incidência desses sintomas diminuiu acentuadamente nas doses anuais subsequentes de ácido zoledrônico.
A incidência dos sintomas pós-dose que ocorreu em até 3 dias após a administração de ácido zoledrônico pode ser reduzida em aproximadamente 50% com a administração de paracetamol ou ibuprofeno logo após a administração de ácido zoledrônico, se necessário.

Resumo tabulado das reações adversas dos estudos clínicos
As reações adversas dos estudos clínicos (Tabela 8) estão listadas de acordo com as classes de sistema de órgão no MedDRA. Estas são reações adversas suspeitas (avaliação do investigador) de estarem associadas ao ácido zoledrônico nos estudos combinados que embasam as indicações: tratamento da osteoporose em homens e mulheres na pós-menopausa, prevenção de fraturas clínicas após fraturas de quadril por trauma de baixo impacto, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides e doença de Paget do osso. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas a medicamentos são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Adicionalmente, a frequência correspondente usando a seguinte convenção (CIOMS III) é também fornecida para cada reação adversa; muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100, < 1/10), incomum (≥ 1/1.000, < 1/100), rara (≥ 1/10.000, < 1/1.000) e muito rara (< 1/10.000), incluindo relatos isolados.

Tabela 8 - Reações adversas suspeitas (avaliação do investigador) de estarem associadas ao tratamento com ácido zoledrônico em estudos clínicos

Infecções e infestações	
Incomum:	Gripe, nasofaringite
Distúrbios do sistema linfático e sangue	
Incomum:	Anemia
Distúrbios nutricionais e metabólicos	
Incomum:	Diminuição de apetite*
Distúrbios psiquiátricos	
Incomum:	Insônia
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum:	Cefaleia, tontura
Incomum:	Letargia*, parestesia, sonolência, tremor, síncope
Distúrbios oculares	
Incomum:	Conjuntivite, dor no olho
Raro:	Uveíte*, episclerite, irite
Distúrbios do labirinto e ouvido	
Incomum:	Vertigem
Distúrbios vasculares	
Incomum:	Hipertensão, rubor
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Incomum:	Tosse, dispneia*
Distúrbios gastrintestinais	
Comum:	Náusea, vômito, diarreia
Incomum:	Dispepsia*, dor no abdômen superior, dor abdominal*, doença de refluxo gastroesofágico, constipação, boca seca, esofagite*
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Incomum:	Erupção cutânea, hiperidrose*, prurido, eritema
Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo	
Comum:	Mialgia*, artralgia*, dor óssea, dor nas costas, dor nas extremidades
Incomum:	Dor no pescoço, rigidez musculoesquelética*, inchaço articular*, espasmos musculares, dor musculoesquelética no peito*, dor

	musculoesquelética, rigidez articular*, artrite, fraqueza muscular.
Distúrbios renais e urinários	
Incomum:	Aumento da creatinina sérica, polaquiúria, proteinúria
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Muito comum:	Pirexia
Comum:	Doenças similares à gripe, calafrios, fadiga*, astenia, dor*, mal-estar
Incomum:	Edema periférico, sede*, reação de fase aguda*, dor não cardíaca no peito

* Reações adversas relatadas mais frequentemente em estudos individuais são: **Muito comum:** mialgia, artralgia, fadiga, dor. **Comum:** letargia, dispneia, dispepsia, esofagite, dor abdominal, hiperidrose, rigidez musculoesquelética (músculo), inchaço articular, dor musculoesquelética no peito, rigidez articular, diminuição de apetite, sede, reações de fase aguda. **Incomum:** uveíte.

Tabela 9 - Reações adversas adicionais que foram relatadas nos estudos individuais, mas com uma menor frequência no grupo ácido zoledrônico, em comparação à do grupo placebo:

Distúrbios cardíacos:	Fibrilação atrial*, palpitações
Distúrbios oculares:	Hiperemia ocular
Distúrbios gastrintestinais:	Gastrite, dor de dente
Distúrbios gerais e condições no local de aplicação:	Reação no local da infusão
Laboratoriais:	Proteína C-reativa aumentada
Distúrbios nutricionais e metabólicos:	Hipocalcemia
Distúrbios do sistema nervoso:	Disgeusia

(*) vide abaixo item “Descrição de reações adversas selecionadas - Fibrilação atrial.

Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa

O perfil geral de segurança e tolerabilidade de ácido zoledrônico na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa foi comparável ao perfil de reações adversas relatado no estudo de tratamento da osteoporose na pós-menopausa com ácido zoledrônico. No entanto, houve maior incidência de sintomas pós-dose em pacientes osteopênicos tratados com ácido zoledrônico que ocorreram em até 3 dias após a aplicação: dor, febre, calafrios, mialgia, náuseas, cefaleia, fadiga, tontura e artralgia. A maioria destes sintomas foi leve a moderado e resolvidos em 3 dias após o início da reação. A incidência destes sintomas diminuiu na dose subsequente de ácido zoledrônico. Reações adversas suspeitas de estarem associadas (avaliação do investigador) com o tratamento com ácido zoledrônico na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, que ocorreram mais de uma vez e que, ou não estão incluídas na Tabela 8 ou foram relatadas com maior frequência nos estudos de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, estão resumidas na Tabela 10 utilizando a seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100, < 1/10), incomum (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabela 10 - Reações adversas suspeitas (avaliação do investigador) de estarem associadas ao tratamento com ácido zoledrônico na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa. As reações adversas listadas estão ou em adição ou relatadas com maior frequência que aquelas da Tabela 8

Distúrbios nutricionais e metabólicos	
Comum:	Diminuição de apetite
Distúrbios psiquiátricos	
Incomum:	Ansiedade
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum:	Cefaleia
Comum:	Tremor, letargia
Incomum:	Hipoestesia, disgeusia
Distúrbios oculares	

Comum:	Conjuntivite, dor ocular, irite
Incomum:	Turvação visual
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum:	Náusea
Comum:	Dor abdominal, dor no abdômen superior, constipação
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Comum:	Sudorese noturna
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Muito comum:	Mialgia
Comum:	Dor musculoesquelética, espasmos musculares, dor musculoesquelética no peito, dor na mandíbula, dor no pescoço
Incomum:	Dor no flanco
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Muito comum:	Dor, calafrios
Comum:	Edema periférico, reações relacionadas à infusão, dor no peito não cardíaca

Descrição das reações adversas selecionadas

- Insuficiência renal

O tratamento com bisfosfonatos intravenosos, incluindo o ácido zoledrônico, foi associado com insuficiência renal manifestada como uma deterioração da função renal (isto é, creatinina sérica aumentada) e em casos raros, falência renal aguda. A insuficiência renal foi observada após a administração do ácido zoledrônico, especialmente em pacientes com falência renal pré-existente ou fatores de risco adicionais (por exemplo, pacientes idosos, pacientes oncológicos sob quimioterapia, medicamentos nefrotóxicos concomitantes, terapia diurética concomitante, desidratação grave, com a maioria deles recebendo uma dose de 4 mg a cada 3 a 4 semanas), mas também foi observado em pacientes após uma única administração.

No estudo principal HORIZON-PFT, a alteração na depuração (clearance) de creatinina (avaliada anualmente antes da administração), e a incidência de insuficiência e dano renal foi comparável em ambos os grupos tratados com ácido zoledrônico ou placebo por 3 anos. Houve um aumento transitório na creatinina sérica observado em até 10 dias após a aplicação em 1,8% dos pacientes tratados com ácido zoledrônico versus 0,8% dos pacientes tratados com placebo.

No estudo de extensão HORIZON-PFT de 3 anos, 2,9% dos pacientes que continuaram a receber ácido zoledrônico (ou seja, 6 anos de exposição total de ácido zoledrônico) vs 0,65% dos pacientes que descontinuaram (ou seja, 3 anos de ácido zoledrônico no estudo principal, em seguida, 3 anos de placebo no estudo de extensão) apresentaram aumentos transitórios na creatinina sérica. No entanto, a alteração média a partir do basal de creatinina sérica ao longo do tempo foi < 0,5 mmol/L para ambos os grupos de tratamento no final do estudo (isto é, +0,4 e -0,26 mmol/L para ambos os tratamentos, respectivamente).

Nos estudos que embasaram as indicações de prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril em homens e mulheres, tratamento de homens com osteoporose, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides, a variação da depuração (clearance) de creatinina (avaliada anualmente antes de cada aplicação), e a incidência de insuficiência e comprometimento renal foi comparável em ambos os grupos tratados com ácido zoledrônico e placebo ou grupos de tratamento comparador.

No estudo de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, a variação da depuração (clearance) de creatinina (avaliada anualmente antes de cada aplicação e um mês após a primeira dose) e a incidência de insuficiência e dano renal foi comparável nos grupos ácido zoledrônico e placebo.

- Hipocalcemia

No estudo HORIZON-PFT, aproximadamente 0,2% dos pacientes apresentaram notável diminuição dos níveis de cálcio sérico a valores menores que 1,87 mmol/L após a administração de ácido zoledrônico. Nenhum caso sintomático de hipocalcemia foi observado.

No estudo de extensão HORIZON-PFT, 0,4% dos pacientes que receberam placebo durante o estudo principal, e ácido zoledrônico durante o estudo de extensão, confirmaram eventos de hipocalcemia (vide “Resultados de eficácia”). Não houve eventos de hipocalcemia confirmados nos outros grupos de tratamento. Todos os casos foram assintomáticos, nenhum tratamento ou intervenção foi necessário.

No estudo HORIZON-RFT, estudos sobre o tratamento de homens com osteoporose e tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides, não houve pacientes que necessitassem de tratamento de emergência com níveis de cálcio sérico abaixo de 1,87 mmol/L.
No estudo de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, houve uma paciente com cálcio sérico abaixo de 1,87 mmol/L que necessitou de tratamento de emergência. Nos estudos de doença de Paget, foi observada hipocalcemia sintomática em aproximadamente 1% dos pacientes, todos os casos foram resolvidos.

- Reações locais
No estudo HORIZON-PFT, reações no local de aplicação tais como vermelhidão, inchaço e/ou dor foram relatados (0,7%) após a administração de ácido zoledrônico.
No estudo HORIZON-RFT, a incidência deste evento foi comparável em ambos os grupos de tratamento com ácido zoledrônico e placebo.
No estudo de tratamento da osteoporose em homens, a incidência destes eventos foi de 2,6% no grupo em tratamento com o ácido zoledrônico e de 1,4% no grupo em tratamento com o alendronato.
No estudo de tratamento e prevenção da osteoporose induzida por glicocorticoides, não foram relatadas reações locais. No estudo de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, a incidência destes eventos foi de 1,1% no grupo em tratamento com ácido zoledrônico comparado com 2,0% no grupo em tratamento com placebo.

- Osteonecrose da mandíbula
Casos de osteonecrose (principalmente de mandíbula) foram relatados predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo o ácido zoledrônico (incomum). Muitos desses pacientes apresentavam sinais de infecção local incluindo osteomielite, e a maioria dos relatos se referiam a pacientes com câncer após a extração de dentes ou outras cirurgias dentárias. A osteonecrose de mandíbula possui muitos fatores de risco bem documentados incluindo um diagnóstico de câncer, terapias concomitantes (por exemplo, quimioterapia, medicamentos antiangiogênicos, radioterapia e corticosteroides) e condições de comorbidade (por exemplo, anemia, coagulopatias, infecção, doença dentária pré-existente). Embora uma relação de causalidade não tenha sido determinada, é prudente evitar cirurgias dentárias uma vez que a recuperação pode ser prolongada (vide "Advertências e precauções").
No estudo principal HORIZON-PFT, em 7.736 pacientes com intenção de tratar (ITT), a osteonecrose de mandíbula foi relatada em um paciente tratado com ácido zoledrônico e em um paciente tratado com placebo. Ambos os casos foram resolvidos.
No estudo de extensão HORIZON-PFT com 2.456 pacientes ITT, houve dois casos confirmados de osteonecrose de mandíbula, um no grupo de pacientes recebendo ácido zoledrônico durante o estudo principal e o estudo de extensão (ou seja, 6 anos exposição total ao ácido zoledrônico) e um no grupo dos pacientes recebendo placebo no estudo principal e ácido zoledrônico no estudo de extensão (isto é, 3 anos de exposição ao ácido zoledrônico). Ambos os pacientes apresentavam um histórico de má higiene dental e ambos tiveram uma recuperação completa.
No estudo HORIZON-RFT sobre o tratamento da osteoporose em homens, tratamento e prevenção da osteoporose induzida por glicocorticoides e prevenção de osteoporose na pós-menopausa, não houve casos de osteonecrose de mandíbula.

- Fibrilação atrial
Em um estudo de 3 anos em mulheres com osteoporose na pós-menopausa (HORIZON-PFT) a incidência geral de todas as reações adversas de fibrilação atrial foi de 2,5% (96 de 3.862) no grupo com ácido zoledrônico vs. 1,9% (75 de 3.852) no grupo placebo. A taxa de reações adversas graves de fibrilação atrial foi de 1,3% (51 de 3.862) em pacientes recebendo ácido zoledrônico em comparação com 0,6% (22 de 3.852) em pacientes que receberam placebo. O mecanismo por trás do aumento da incidência de fibrilação atrial é desconhecido. O desequilíbrio observado neste estudo não foi observado em outros estudos clínicos com ácido zoledrônico.
No estudo de extensão HORIZON-PFT, a incidência de reações adversas de fibrilação atrial foi de 3,4% (21 de 613) no grupo de pacientes que receberam o ácido zoledrônico no estudo principal e no estudo de extensão (ou seja, 6 anos de exposição total ao ácido zoledrônico) vs 2,1% (13 de 616) em pacientes que receberam ácido zoledrônico no estudo principal (isto é, 3 anos de exposição) e placebo no estudo de extensão. A taxa de reações adversas de fibrilação atrial grave foi de 2% (12 de 613) em pacientes que receberam 6 anos de ácido zoledrônico comparado com 1,1% (7 em 616) em pacientes que receberam 3 anos de ácido zoledrônico seguido por 3 anos de placebo. Estes desequilíbrios não foram estatisticamente significativos.

Reações adversas de relatos espontâneos pós-comercialização
As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós-comercialização com ácido zoledrônico via relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança a frequência, a qual é portanto, classificada como desconhecida. As reações adversas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas ao medicamento são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 11 – Reações adversas de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)

Distúrbios oculares:	Esclerite, paroftalmia
Distúrbios do sistema imunológico:	Reações de hipersensitividade incluindo reação anafilática, choque anafilático, angioedema, broncoespasmo, urticária
Distúrbios nutricionais e metabólicos:	Desidratação secundária a sintomas pós-dose, tais como pirexia, vômitos e diarreia; hipotensão em pacientes com fatores de risco subjacentes, hipofosfatemia
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:	Osteonecrose de mandíbula (vide "Advertências e precauções")
Distúrbios renais e urinários:	Insuficiência renal com necessidade de diálise ou com resultado fatal*, insuficiência renal (vide "Advertências e precauções"

(*) especialmente em pacientes com comprometimento renal pré-existente ou outros fatores de risco, tais como idade avançada, medicamentos nefrotóxicos concomitantes, terapêutica diurética concomitante, ou desidratação no período de pós-infusão.

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

10. SUPERDOSE
A experiência clínica com superdose aguda é limitada. Pacientes que receberem doses superiores às recomendadas, deverão ser cuidadosamente monitorados. Na ocorrência de superdose levando a uma hipocalcemia clinicamente significativa, a reversão pode ser obtida através de complementação de cálcio oral e/ou uma infusão de gluconato de cálcio.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
USO RESTRITO A HOSPITAIS.

A administração deste medicamento é permitida apenas em hospitais, clínicas, ambulatórios, serviços de atenção domiciliar e outros estabelecimentos de assistência à saúde, exceto farmácias e drogarias, sob supervisão de profissional de saúde.

M.S.: 1.0043.1418

Farm. Resp.: Dra. Ivanete A. Dias Assi CRF-SP 41.116

Fabricado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Avenida Presidente Castelo Branco, 1385 - Ribeirão Preto/SP

Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, 3.565
Itapevi – SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

Central de Relacionamento
0800-703-1550
www.momentafarma.com.br - central@momentafarma.com.br

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 18/08/2022.

Histórico de Alteração da Bula -

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/05/2022	421031 8/22-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2021	334918 3/21-6	1999 SIMILAR - Solicitação De Transferência De Titularidade De Registro (CISÃO DE EMPRESA)	31/01/2022	-	VP/VPS	5MG/100ML SOL INJ CT BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100ML
-	-	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	2. Resultados e Eficácia 7. Cuidados de Armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres Legais	VPS	5MG/100ML SOL INJ CT BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100ML

Densis

(ácido zoledrônico)

Bula para Profissionais da Saúde

Solução para aplicação intravenosa

5 mg/100 mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Densis
ácido zoledrônico

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

USO ADULTO
Solução Injetável
VIA INTRAVENOSA

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES
Densis (ácido zoledrônico) 5mg/100mL - Embalagem contendo 1 frasco de plástico com 100 mL de solução injetável para aplicação intravenosa.

Composição:
Cada frasco de ácido zoledrônico contém:
ácido zoledrônico monoidratado* ..... 5,33 mg
excipientes** q.s.p. ..... 1 frasco
* Cada 5 mg de ácido zoledrônico, equivalem a 5,33 mg de ácido zoledrônico monoidratado.
** Excipientes: manitol, citrato de sódio e água para injetáveis

Osmolaridade: 288 mOsm/L

Conteúdo Eletrolítico: 3 mEq/L de sódio; 3 mEq/L de citrato

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Densis (ácido zoledrônico) é indicado para:
- Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa para reduzir a incidência de fraturas do quadril, vertebrais e não vertebrais e para aumentar a densidade mineral óssea;
- Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa;
- Prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril em homens e mulheres na pós-menopausa;
- Tratamento para aumentar a densidade óssea em homens com osteoporose;
- Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides;
- Tratamento da doença de Paget do osso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Resultados de estudos clínicos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa
Estudo principal
A eficácia e segurança de ácido zoledrônico foram demonstradas no estudo HORIZON-PFT, um estudo multinacional, placebo-controlado, duplo-cego, randomizado que incluiu 7.736 mulheres com idades entre 65 e 89 anos com: escore T da DMO (densidade mineral óssea) do colo femoral menor ou igual a -1,5 e pelo menos duas fraturas vertebrais pré-existentes leves ou uma fratura moderada; ou escore T da DMO do colo femoral menor ou igual a -2,5 com ou sem evidência de fratura(s) vertebral(is) pré-existente(s). Ácido zoledrônico foi administrado uma vez ao ano por três anos consecutivos, como uma dose única de 5 mg em 100 mL de solução administrada em pelo menos 15 minutos, totalizando três doses. As duas variáveis primárias de eficácia foram a incidência de fraturas vertebrais morfométricas em 3 anos, e a incidência de fraturas de quadril por um período de duração médio de 3 anos. As 7.736 mulheres foram avaliadas para a incidência de todas as fraturas clínicas e de quadril. Destas mulheres, 5.661 foram avaliadas anualmente para a incidência de fraturas vertebrais. As mulheres que foram avaliadas para a incidência de fraturas vertebrais não receberam nenhuma outra terapia para osteoporose concomitante, o que foi permitido em parte das mulheres que contribuíram para a avaliação de todas as fraturas clínicas e de quadril. A terapia para osteoporose concomitante permitida incluiu: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia de reposição hormonal, tibolona; mas excluiu outros bisfosfonatos. Todas as mulheres receberam de 1.000 a 1.500 mg de cálcio elementar e suplementos de 400 a 1.200 UI de vitamina D por dia.

Estudo de extensão
Este foi um estudo de extensão de 3 anos, multicêntrico, internacional, randomizado, duplo-cego, em mulheres na pós-menopausa com osteoporose que tinham completado a participação no estudo principal HORIZON-PFT (2.456 mulheres). As pacientes que receberam ácido zoledrônico no estudo principal foram randomizadas de forma 1:1 para receber tanto o ácido zoledrônico (Z6) ou placebo (Z3P3) no estudo de extensão. As pacientes que receberam placebo no estudo principal foram designadas para o ácido zoledrônico (P3Z3) no estudo de extensão para mascarar a designação do tratamento do estudo principal, permanecendo em andamento e cego. O objetivo principal deste estudo de extensão foi avaliar a variação percentual da densidade mineral óssea (DMO) do colo femoral, conforme medido por dupla absorção de raios-x (DXA) do Ano 6 em relação ao Ano 3 em pacientes do grupo Z6 comparado ao Grupo Z3P3 de pacientes. A incidência de fraturas vertebrais morfométricas (uma das variáveis de eficácia coprimária do estudo principal) foi incluída como uma das variáveis de eficácia secundária no estudo de extensão.

Efeito na Fratura Vertebral no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
Estudo principal
O ácido zoledrônico reduziu significativamente a incidência de uma ou mais novas fraturas vertebrais no período de três anos; este efeito já observado a partir do primeiro ano de tratamento (vide Tabela 1).

Tabela 1 - Resumo da eficácia de fraturas vertebrais aos 12, 24 e 36 meses

Resultado	ácido zoledrônico (%)	Placebo (%)	Redução absoluta na incidência de fratura % (IC)	Redução relativa na incidência de fratura % (IC)
Pelo menos uma nova fratura vertebral (0 – 1 ano)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
Pelo menos uma nova fratura vertebral (0 – 2 anos)	2,2	7,7	5,5 (4,3; 6,6)	71 (61, 78)**
Pelo menos uma nova fratura vertebral (0 – 3 anos)	3,9	12,8	8,9 (7,3; 10,5)	70 (62, 76)**

** $p < 0,0001$

O ácido zoledrônico reduziu significativamente o risco de uma ou mais fraturas vertebrais nova/agravada no primeiro ano (58%), no segundo ano (68%) e no terceiro ano (67%) (todas $p < 0,0001$). Ácido zoledrônico reduziu significativamente o risco de pelo menos uma fratura vertebral nova moderada ou grave no primeiro ano (60%), no segundo ano (71%) e no terceiro ano (70%) (todas $p < 0,0001$).
As reduções de fraturas vertebrais nos três anos foram consistentes e significativamente maiores que o placebo independentemente da idade, região geográfica, raça, índice de massa corpórea, número de fraturas vertebrais no início do tratamento, escore T da DMO do colo femoral ou uso prévio de bisfosfonatos. Especificamente para pacientes com 75 anos ou mais, os pacientes com ácido zoledrônico tiveram uma redução de 61% no risco de fraturas vertebrais comparado aos pacientes com placebo ($p < 0,0001$).

Estudo de extensão
Três infusões anuais adicionais de ácido zoledrônico, em comparação ao placebo, reduziu significativamente o risco de novas fraturas vertebrais morfométricas e novas/agravamentos de fraturas vertebrais morfométricas (Tabela 2).
Durante 3 anos, novas fraturas vertebrais morfométricas ocorreram em 3,0% das pacientes do grupo Z6 em comparação com 6,2% das pacientes do grupo Z3P3. Isto corresponde a uma redução estatisticamente significativa de risco absoluto de 3,2% e uma redução de risco relativo de 52% (IC 95%: 10% a 74%, $p < 0,05$).
Fraturas vertebrais morfométricas novas ou agravamento ocorreram em 3,4% das pacientes do grupo Z6 em comparação com 7,0% das pacientes do grupo Z3P3. Isto corresponde a uma redução de risco absoluto estatisticamente significativa de 3,6% e uma redução de risco relativo de 51% (IC 95%: 13% a 63%, $p < 0,05$).

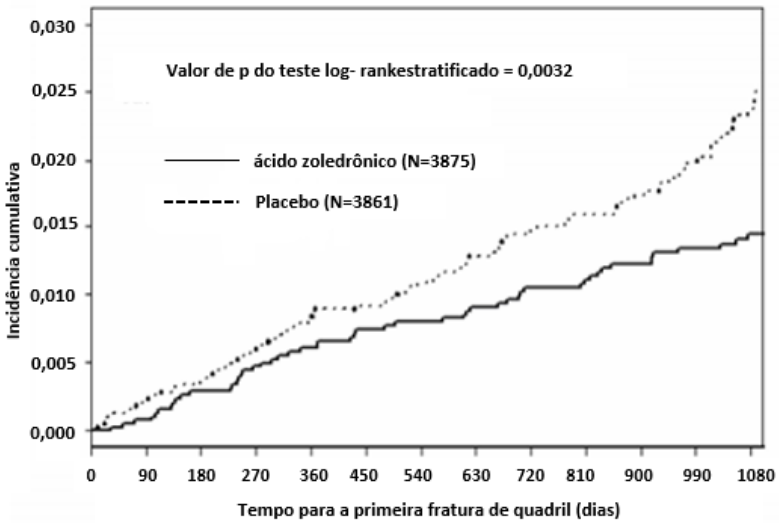
Tabela 2 - Comparação entre o tratamento da proporção de pacientes com fratura vertebral morfométrica no Ano 6 em relação ao Ano 3

Desfecho	Tratamento	n/N (%)	Risco relativo (IC 95%)	Taxa de probabilidade (IC 95%)
Novas fraturas vertebrais morfométricas	Z6 Z3P3	14/469 (3,0) 30/486 (6,2)	0,48 (0,26; 0,90) -	0,51 (0,26; 0,95)* -
Novas/agravamentos de fraturas vertebrais morfométricas	Z6 Z3P3	16/469 (3,4) 34/486 (7,0)	0,49 (0,27; 0,87) -	0,52 (0,27; 0,94)* -

* $p < 0,05$

Efeito na Fratura de Quadril no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
O ácido zoledrônico demonstrou uma redução de 40% no risco de fraturas de quadril em 3 anos. A incidência de fratura de quadril foi de 1,45% para os pacientes tratados com ácido zoledrônico comparado a 2,50% para os pacientes tratados com placebo. O efeito ao longo do tempo está representado na Figura 1.

Figura 1 - Incidência cumulativa de fratura de quadril em 3 anos



Em mulheres que não fizeram terapia concomitante para osteoporose, ácido zoledrônico demonstrou uma redução de 40% (p = 0,0089) no risco de fraturas de quadril durante este período. Em mulheres onde foi permitida terapia concomitante para osteoporose associada ao uso de ácido zoledrônico, foi demonstrada uma redução de 42% (p = 0,1707) no risco de fraturas de quadril durante este período.
As reduções nas fraturas de quadril em 3 anos foram maiores que o placebo independentemente da idade, região geográfica, raça, índice de massa corpórea, número de fraturas vertebrais no início do tratamento ou escore T da DMO do colo femoral.

Efeito em Todas as Fraturas Clínicas no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
O ácido zoledrônico demonstrou superioridade ao placebo na redução da incidência de todas as fraturas clínicas, fraturas clínicas vertebrais e não vertebrais. Todas as fraturas clínicas foram verificadas baseadas em radiografias e/ou evidências clínicas. Um resumo dos resultados está apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 - Comparações entre tratamentos na incidência de variáveis primárias de fratura clínica em 3 anos

Resultado	**ácido zoledrônico (n = 3.875) Incidência de eventos (%)**	**Placebo (n = 3.861) Incidência de eventos (%)**	**Redução absoluta na incidência de fraturas (%)**	**Redução de risco relativo na incidência de fraturas (%)**
Qualquer fratura clínica[(1)]	8,4	12,9	4,5	33**
Fratura clínica vertebral[(2)]	0,6	2,6	2,0	75**
Fratura não vertebral[(1)]	7,9	10,7	2,8	25*

*valor de p < 0,001.
**valor de p < 0,0001.
([1]) Excluindo fraturas faciais e dos dedos das mãos e pés.
([2]) Incluindo fraturas vertebrais clínicas lombares e torácicas.

Efeito na Densidade Mineral Óssea (DMO) no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
Estudo principal
Ácido zoledrônico aumentou significativamente a DMO na coluna lombar, quadril e rádio distal em relação ao tratamento com placebo em todos os períodos (6, 12, 24 e 36 meses). O tratamento com ácido zoledrônico resultou em um aumento de 6,9% na DMO na coluna lombar, 6,0% em região de fêmur total, 5,0% no colo femoral e 3,2% no rádio distal durante três anos quando comparado ao placebo.

Estudo de extensão
Em comparação ao tratamento com ácido zoledrônico por 3 anos seguidos de 3 anos de placebo (grupo de tratamento Z3P3), o tratamento com ácido zoledrônico durante 6 anos (grupo tratamento Z6) foi superior no aumento da DMO do colo femoral no Ano 6 comparado ao Ano 3 (diferença de 1,04%, IC: 0,43-1,65%). Resultados semelhantes foram observados para o DMO em região de fêmur total e da coluna lombar (vide Tabela 4).

Tabela 4 - Comparação entre o tratamento por mudança de percentual no colo femural, quadril total e coluna lombar em relação ao Ano 6 e Ano 3

Localização	**Tratamento**	**N**	**MQ médio (Erro Padrão)**	**Diferença MQ médio (Erro Padrão)**
Colo femoral	Z6 Z3P3	451 470	0,24 -0,80	1,04 (0,43; 1,65)** -
Fêmur total	Z6 Z3P3	451 470	-0,36 -1,58	1,22 (0,75; 1,70)** -
Coluna lombar	Z6 Z3P3	100 84	3,20 1,18	2,03 (0,76; 3,29)* -

MQ médio = mínimo quadrado médio
* p < 0,01
** p < 0,001

Histologia óssea no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
A histomorfometria óssea dinâmica em 36 pacientes com osteoporose pós-menopausa tratadas com doses anuais de ácido zoledrônico por três anos mostrou ossos de qualidade normal sem evidência de remodelação óssea prejudicada e nenhuma evidência de defeitos de mineralização. A análise por tomografia microcomputadorizada demonstrou preservação da arquitetura do osso trabecular em pacientes tratados com ácido zoledrônico comparado ao placebo.

Marcadores da remodelação óssea (turnover ósseo) no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
Estudo principal
A fosfatase alcalina específica óssea (FAo), propeptídeo sérico N-terminal do colágeno tipo I (P1NP) e beta-C-telopeptídeos sérico (b-CTx) foram avaliados em subconjuntos variando de 517 a 1.246 pacientes em intervalos pré-estabelecidos ao longo do estudo. O tratamento com uma dose anual de 5 mg de ácido zoledrônico reduziu os marcadores de remodelação óssea (turnover ósseo) ao nível da pré-menopausa. Doses repetidas não levaram a maiores reduções dos marcadores de remodelação óssea.

Estudo de extensão
Três marcadores de remodelação óssea foram avaliados em subconjuntos de pacientes dos grupos Z6 e Z3P3 que variam de 35 a 90 pacientes para b-CTx, 82-115 pacientes para FAo e 806 a 1.140 pacientes para P1NP em intervalos periódicos ao longo do estudo. Os níveis dos marcadores de remodelação óssea permaneceram constantes no grupo Z6, mas aumentaram ligeiramente no grupo Z3P3 embora em ambos os grupos de tratamento, os níveis de marcadores de remodelação óssea permaneceram abaixo dos níveis de pré-tratamento, que foram obtidos no início do estudo de seis anos.

Efeito na altura no tratamento da osteoporose na pós-menopausa

A estatura foi medida anualmente usando um estadiômetro nos 3 anos de estudo. O grupo de ácido zoledrônico revelou menor perda de estatura comparado ao placebo (4,2 mm vs. 6,7 mm respectivamente p < 0,0001).

Dias de incapacitação no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
No estudo principal ácido zoledrônico reduziu significativamente tanto os dias de atividade limitada como os dias de acamação devido à dor nas costas e fraturas comparado ao placebo (todas p < 0,01).

Resultados de estudos clínicos na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril
A eficácia e segurança de ácido zoledrônico na prevenção de fraturas clínicas em pacientes que sofreram uma fratura recente de quadril por trauma de baixo impacto foi demonstrado no estudo HORIZON-RFT, um estudo multinacional, placebo controlado, duplo-cego, randomizado com 2.127 homens e mulheres com idade entre 50-95 anos (idade média de 74,5 anos). A incidência de fraturas clínicas, incluindo fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, foi avaliada em 2.127 homens e mulheres com fratura recente (dentro de 90 dias) decorrente de trauma de baixo impacto que foram acompanhados por um período médio de dois anos. As seguintes terapias concomitantes de osteoporose foram permitidas: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia de reposição hormonal, tibolona, DHEAs, ipriflavona, e testosterona, como reposição hormonal no caso de homens com hipogonadismo, foram excluídos pacientes em terapia com outros bisfosfonatos ou paratormônio.
Ácido zoledrônico foi aplicado uma vez por ano como dose única de 5 mg em solução de 100 mL, administrado em pelo menos 15 minutos, até que pelo menos 211 pacientes tivessem fraturas clínicas confirmadas na população de estudo. Os níveis de vitamina D não foram rotineiramente medidos, mas um bolus de vitamina D (50.000 a 125.000 UI por via oral ou intramuscular) foi administrado na maioria dos pacientes, duas semanas antes da aplicação.
Todos os participantes receberam suplemento diário de 1.000 a 1.500 mg de cálcio elementar associado a 800 a 1.200 UI de vitamina D. A variável primária de eficácia foi a incidência de fraturas clínicas no decorrer do estudo.

Efeitos em Todas as Fraturas Clínicas na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril
No estudo HORIZON-RFT, o tratamento com ácido zoledrônico reduziu significativamente a incidência de qualquer fratura clínica em 35%. Houve também uma redução de 46% no risco de fratura clínica vertebral; uma redução de 27% no risco de fraturas não vertebrais com o uso de ácido zoledrônico. Foi observado um risco reduzido em 30% nas fraturas de quadril subsequentes para o grupo em uso de ácido zoledrônico que não atingiu significância estatística.
A incidência de mortalidade por todas as causas foi de 10% (101 pacientes) no grupo tratado com ácido zoledrônico, em comparação com 13% (141 pacientes) no grupo placebo. Isto corresponde a uma redução de 28% no risco de mortalidade por todas as causas (p = 0,01).

Tabela 5 - Comparações entre tratamentos quanto à incidência de variáveis primárias de fratura clínica

Resultado	**ácido zoledrônico (n = 1.064) incidência de evento (%)**	**Placebo (n = 1.063) incidência de evento (%)**	**Redução absoluta na incidência de evento de fratura (%)**	**Redução de risco relativo na incidência de fratura (%)**
Qualquer fratura clínica(1)	8,6	13,9	5,3	35**
Fratura clínica vertebral(2)	1,7	3,8	2,1	46*
Fratura não vertebral(1)	7,6	10,7	3,1	27*
Fratura de quadril	2,0	3,5	1,5	30

*valor de p < 0,05
**valor de p < 0,005
(1) Excluindo fraturas faciais e dos dedos das mãos e dos pés
(2) Incluindo fraturas vertebrais torácicas e lombares

Efeito na Densidade Mineral Óssea (DMO) na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril
No estudo HORIZON-RFT, o tratamento com ácido zoledrônico aumentou significativamente a DMO de quadril e colo femoral em relação ao placebo em todos os períodos (12, 24, e 36 meses). O tratamento com ácido zoledrônico resultou em um aumento de 5,4% na DMO de fêmur total e de 4,3% no colo femoral aos 24 meses quando comparado ao placebo. Resultados similares significantes foram observados para medidas de DMO do colo femoral.

Resultados de estudos clínicos no tratamento de osteoporose em homens
A eficácia e a segurança do ácido zoledrônico em homens com osteoporose ou significativa osteoporose secundária decorrente de hipogonadismo foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, ativo-controlado com 302 homens com faixa etária entre 25 a 86 anos (idade média de 64 anos). A duração do estudo foi de dois anos. Os pacientes foram randomizados para o uso de ácido zoledrônico, que foi administrado uma vez ao ano na forma de aplicação endovenosa única anual de 5 mg em 100 mL durante 15 minutos em um total de duas doses, ou para o uso de 70 mg de alendronato por via oral, semanalmente, por dois anos. Todos os participantes receberam 1.000 mg de cálcio elementar e 800 a 1.000 UI de suplemento de vitamina D por dia. A eficácia era demonstrada caso a não inferioridade ao alendronato fosse comprovada em relação à alteração na porcentagem da DMO de coluna lombar em 24 meses com relação ao início do estudo.

Efeito sobre a Densidade Mineral Óssea (DMO) no tratamento da osteoporose em homens
A administração anual de ácido zoledrônico não foi inferior ao alendronato semanal quanto à variação na porcentagem da DMO de coluna lombar em 24 meses com relação ao valor inicial (aumento de 6,1% no grupo em uso de ácido zoledrônico em comparação a 6,2% no grupo alendronato). Os aumentos percentuais da DMO de coluna lombar no mês 12 também foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

Resultados de estudos clínicos no tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides
A eficácia e a segurança de ácido zoledrônico no tratamento e na prevenção da osteoporose induzida por glicocorticoides foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, estratificado, ativo-controlado com 833 homens e mulheres com faixa etária entre 18 a 85 anos (idade média de 54,4 anos) tratados com ≥ 7,5 mg/dia de prednisona por via oral (ou equivalente). Os pacientes na subpopulação de prevenção foram tratados com glicocorticoides por menos de 3 meses antes da randomização, e na subpopulação de tratamento foram tratados com glicocorticoides por mais de 3 meses antes da randomização. A duração do estudo foi de um ano. Os pacientes foram randomizados para o ácido zoledrônico, que foi administrado uma única vez na forma de aplicação endovenosa de 5 mg em 100 mL durante 15 minutos, ou para 5 mg de risedronato por via oral, diariamente, por um ano. Todos os participantes receberam diariamente 1.000 mg de cálcio elementar e 400

a 1.000 UI de suplemento de vitamina D. O estudo foi desenhado para demonstrar a não inferioridade de uma única aplicação de ácido zoledrônico em relação ao risedronato nessas duas subpopulações. A eficácia era demonstrada se a não inferioridade ao risedronato fosse comprovada sequencialmente em relação à variação percentual na DMO de coluna lombar em 12 meses com relação aos valores de pré-tratamento nas subpopulações de tratamento e prevenção, respectivamente.

Efeito sobre a Densidade Mineral Óssea (DMO) no tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides
Os aumentos da DMO foram significativamente maiores no grupo tratado com ácido zoledrônico em todos os sítios, que incluíram coluna lombar, colo femoral, fêmur total, trocânter, e rádio distal em 12 meses em comparação ao risedronato (todos os valores $p < 0,03$). Um resumo dos principais resultados é apresentado na Tabela 6.

Tabela 6 - Efeitos de ácido zoledrônico e do risedronato sobre a densidade mineral óssea da coluna lombar, fêmur total e colo femoral (população ITT modificada)

População	Local	ácido zoledrônico n MQ médio (Erro Padrão)	risedronato n MQ médio (Erro Padrão)	Diferença MQ médio (IC 95%)
Tratamento	Coluna lombar	249 4,06 (0,28)	245 2,71 (0,28)	1,36 (0,67; 2,05)**
	Fêmur total	247 1,65 (0,21)	239 0,45 (0,20)	1,21 (0,71; 1,79)**
	Colo femoral	247 1,45 (0,31)	239 0,39 (0,30)	1,06 (0,32; 1,79)*
Prevenção	Coluna lombar	129 2,60 (0,45)	136 0,64 (0,46)	1,96 (1,04; 2,88)**
	Fêmur total	126 1,54 (0,36)	135 0,03 (0,36)	1,51 (0,78; 2,23)**
	Colo femoral	126 1,30 (0,45)	135 -0,03 (0,46)	1,33 (0,41; 2,25)*

MQ médio = mínimo quadrado médio
* $p < 0,01$
** $p < 0,001$

Histologia Óssea no tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides
As amostras de biópsia óssea foram obtidas no mês 12 em 23 pacientes tratados com uma dose anual de ácido zoledrônico ou risedronato por via oral, diariamente (12 no grupo de tratamento do ácido zoledrônico e 11 no grupo de tratamento do risedronato). Todas as biópsias estavam apropriadas para a avaliação histomorfométrica qualitativa. As avaliações qualitativas e quantitativas demonstraram osso de arquitetura e qualidade normal, sem defeitos de mineralização.

Resultados de estudos clínicos na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa
A eficácia e a segurança de ácido zoledrônico na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa foram avaliadas em um estudo de dois anos, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado em 581 mulheres na pós-menopausa com idade ≥ 45 anos, estratificadas pelo tempo (anos) desde a menopausa. Estrato I: mulheres na menopausa há < 5 anos (n = 224); estrato II, mulheres na menopausa há pelo menos 5 anos (n = 357). As pacientes dos estratos I e II foram randomizadas em um dos três grupos de tratamento: administração de ácido zoledrônico anualmente, na randomização e no mês 12 (n = 77) no estrato I e (n = 121) no estrato II. Administração de ácido zoledrônico na randomização e placebo no mês 12 (n = 70) no estrato I e (n = 111) no estrato II. Administração de placebo na randomização e no mês 12 (n = 202). Ácido zoledrônico foi administrado como uma única dose de 5 mg em 100 mL de solução, durante pelo menos 15 minutos. Todas as mulheres receberam suplementação de 500 a 1.200 mg de cálcio elementar acrescida de 400 a 800 UI de vitamina D por dia. A variável de eficácia primária foi a porcentagem de alteração da DMO em 24 meses em relação à fase inicial.

Efeito na Densidade Mineral Óssea (DMO) no tratamento da prevenção de osteoporose na pós-menopausa
O ácido zoledrônico aumentou significativamente a DMO da coluna lombar em relação ao placebo no mês 24. O tratamento com ácido zoledrônico administrado anualmente resultou em aumento de 6,9% na DMO das pacientes do estrato I e 6,2% das pacientes do estrato II (ambos $p < 0,0001$). O ácido zoledrônico administrado apenas uma única vez na randomização aumentou em 6,3% a DMO nas pacientes do estrato I e em 5,4% nas pacientes do estrato II (ambos $p < 0,0001$) ao fim de 24 meses. O ácido zoledrônico administrado anualmente, em dose única, aumentou significativamente a DMO em quadril total em relação ao placebo no mês 24 em ambos os estratos (todos $p < 0,0001$). O tratamento com ácido zoledrônico administrado anualmente resultou em aumento de 4,8% na DMO nas pacientes do estrato I e 4,1% nas pacientes do estrato II em relação ao placebo. O ácido zoledrônico administrado apenas uma única vez resultou em aumento de 4,7% da DMO nas pacientes do estrato I e 3,2% nas pacientes do estrato II em relação ao placebo.

Marcadores da Remodelação Óssea (turnover ósseo) no tratamento da prevenção de osteoporose na pós-menopausa
O efeito do tratamento com ácido zoledrônico nos marcadores da reabsorção óssea (b-CTx) e formação óssea (fosfatase alcalina específica óssea e P1NP) foi avaliado em intervalos periódicos nas 571 pacientes estratificadas de acordo com o tempo da menopausa. O tratamento com ácido zoledrônico resultou em uma redução significativamente maior dos marcadores de remodelação óssea em comparação ao placebo e, no grupo que utilizou doses anuais de ácido zoledrônico por 2 anos, houve uma redução significativamente maior em relação ao grupo com dose única de ácido zoledrônico.
As duas doses anuais e a dose única de ácido zoledrônico foram associadas com reduções dos marcadores da remodelação óssea a níveis compatíveis com a pré-menopausa com reduções de aproximadamente 55% e 44% no b-CTx em mulheres com até 5 anos de menopausa, respectivamente, e aproximadamente 59% e 46% de redução no b-CTx em mulheres na pós-menopausa com 5 anos ou mais de menopausa, respectivamente, durante 24 meses. As doses anuais (total de 2 doses em 24 meses) e a dose única de ácido zoledrônico (1 dose em 24 meses) foram ambas associadas com cerca de 55% e 40% de redução do P1NP, em mulheres com até 5 anos de menopausa e com 5 anos ou mais da menopausa, durante 24 meses.

Doença de Paget do osso
A doença de Paget do osso é um distúrbio crônico, focal esquelético caracterizado pelo remodelamento ósseo aumentado e desordenado. A reabsorção óssea osteoclástica excessiva é seguida pela neoformação óssea osteoblástica irregular, levando a uma substituição da arquitetura óssea normal, por uma estrutura óssea desorganizada, aumentada e enfraquecida. As manifestações clínicas da doença de Paget variam de doença assintomática a uma morbidade grave em função da dor óssea, deformidade óssea, fraturas patológicas, complicações neurológicas e outras complicações. A fosfatase alcalina sérica, marcador bioquímico de atividade da doença mais frequentemente utilizado, fornece uma medida objetiva da gravidade da doença e da resposta à terapia.

Em dois estudos clínicos bem controlados, comparativos, randomizados de 6 meses, em pacientes com doença de Paget, ácido zoledrônico demonstrou uma resposta superior e mais rápida comparada ao risedronato. Além disso, os marcadores biológicos da formação óssea e da reabsorção óssea demonstraram normalização da remodelação (turnover) óssea em mais pacientes tratados com ácido zoledrônico comparado aos pacientes tratados com risedronato (vide "Propriedades farmacodinâmicas").

Resultados de estudos clínicos no tratamento da doença de Paget do osso
O ácido zoledrônico foi estudado em homens e mulheres acima de 30 anos com doença de Paget do osso, em grau primário leve a moderado (nível de fosfatase alcalina sérica médio 2,6 a 3,0 vezes acima do limite superior da faixa normal de referência, específica à idade no período de inclusão no estudo) e confirmada por evidência radiográfica.
A eficácia de uma aplicação de 5 mg de ácido zoledrônico versus doses diárias de 30 mg de risedronato durante 2 meses foi demonstrada em dois estudos comparativos de 6 meses. A resposta terapêutica foi definida como a normalização da fosfatase alcalina sérica (FA) ou pela redução de pelo menos 75% do valor inicial no excesso de FA total ao final de 6 meses. O excesso de FA foi definido como a diferença entre o nível medido e o ponto médio da faixa normal.
Em ambos estudos, o ácido zoledrônico demonstrou uma resposta terapêutica superior e mais rápida em comparação ao risedronato, conforme evidenciado pelos marcadores bioquímicos da formação – (FA) propeptídeo sérico N-terminal do colágeno tipo I (P1NP) e da reabsorção – (CTx 1 sérico (C-telopeptídeos de ligação cruzada do colágeno tipo I) e CTx-urina alfa).
Após 2 meses, nos dados combinados de ambos estudos, ácido zoledrônico mostrou superioridade de resposta terapêutica de 90% (158/176) e normalização da FA sérica em 63% (111/176) comparada a 47% (81/171) e 26% (45/171) respectivamente para o risedronato (todas $p < 0,001$).
Após 6 meses, ácido zoledrônico mostrou uma resposta e níveis de normalização de 96% (169/176) e 89% (156/176) comparado a 74% (127/171) e 58% (99/171) para o risedronato (todos $p < 0,001$).
Nos resultados combinados, uma redução similar na intensidade da dor e no número de interferências da dor em relação ao período pré-tratamento foram observadas ao longo de 6 meses para o ácido zoledrônico e para o risedronato.
A resposta terapêutica por subgrupo está apresentada na Tabela 7.

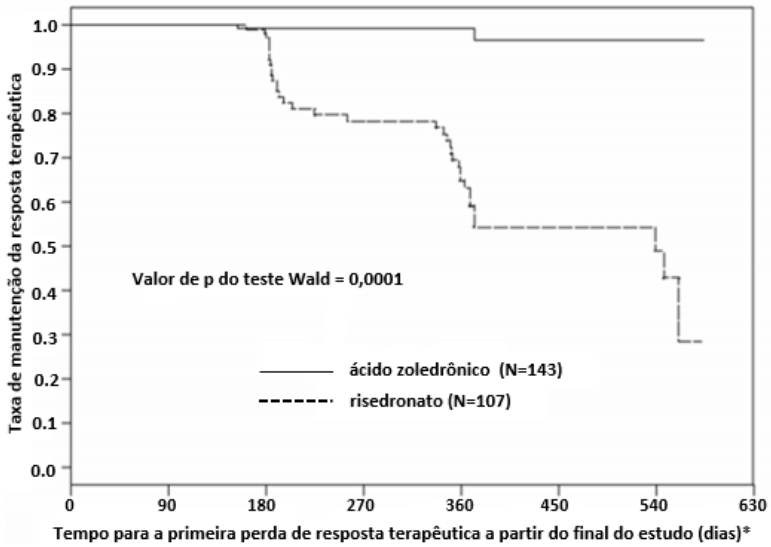
Tabela 7 - Proporção de pacientes que alcançaram resposta terapêutica aos 6 meses por subgrupo

Subgrupo	**ácido zoledrônico n/N (Proporção)**	**risedronato n/N (Proporção)**	**valor de p para diferença de tratamento**
FA no início de tratamento			
< 3 x LSN	87/90 (0,97)	74/99 (0,75)	< 0,0001
≥ 3 x LSN	82/86 (0,95)	53/72 (0,74)	< 0,0001
Última terapia de Paget			
Bisfosfonatos orais*	53/55 (0,96)	33/60 (0,55)	< 0,0001
Bisfosfonatos IV	22/25 (0,88)	21/26 (0,81)	0,4590
clodronato	6/6 (1,00)	2/2 (1,00)	NA
Outros	8/8 (1,00)	6/7 (0,86)	0,2733
Sem terapia prévia	80/82 (0,98)	65/76 (0,86)	0,0075

FA = fosfatase alcalina sérica.
LSN = limite superior da normalidade. Uma resposta terapêutica é definida como a normalização da FA ou uma redução de ≥ 75% do excesso de FA no início do tratamento.
N = número de pacientes com medidas de FA no início do tratamento e pelo menos uma medida de FA após o início do tratamento.
n = número de pacientes com resposta terapêutica na visita.
* Incluindo tratamento prévio com risedronato.

Pacientes que foram classificados como responsivos ao final do sexto mês de estudo foram elegíveis a entrar em um período de acompanhamento estendido. Dos 153 pacientes tratados com ácido zoledrônico e 115 pacientes tratados com risedronato que entraram no estudo de observação estendido, após uma duração média de acompanhamento de 3-8 anos da tomada da dose, a proporção de pacientes que terminou o Período de Observação Extendido devido a necessidade de retratamento (julgamento clínico) foi maior para o risedronato (48 pacientes, ou 41,7%) comparado com o ácido zoledrônico (11 pacientes, ou 7,2%). O tempo médio de término do Período de Observação Extendido devido a necessidade do retratamento da doença de Paget do osso da dose inicial, foi mais longo para o ácido zoledrônico (7.7 anos) do que para o risedronato (5.1 anos). 135 pacientes tratados com ácido zoledrônico mantiveram sua resposta terapêutica comparada a 44 pacientes tratados com risedronato.
A taxa cumulativa de manutenção da resposta terapêutica no período de acompanhamento estendido está representada na Figura 2.
Seis pacientes que obtiveram resposta terapêutica 6 meses após o tratamento com ácido zoledrônico e mais tarde experimentaram recaída de doença durante o período prolongado de seguimento foram recuados com ácido zoledrônico após um tempo médio de 6,5 anos desde o tratamento inicial até o retratamento. Cinco dos seis pacientes tiveram SAP dentro do intervalo normal no Mês 6 (LOCF) (83,3%, IC 95%: 35,9%, 99,6%).

Figura 2 - Taxa cumulativa de manutenção da resposta terapêutica ao longo do tempo



* Tempo para primeira perda de resposta terapêutica: a ocorrência de um nível de FAS que não cumpre mais com os critérios de uma resposta terapêutica (redução menor que 75% no excesso de FAS e/ou FAS acima do limite superior do intervalo normal).

A histologia óssea foi avaliada em 7 pacientes com doença de Paget 6 meses após o tratamento com 5 mg de ácido zoledrônico. Os resultados das biópsias ósseas mostraram osso de qualidade normal sem evidência de remodelação óssea prejudicada e sem evidência de defeitos de mineralização. Esses resultados foram consistentes com a evidência de normalização dos marcadores bioquímicos de remodelamento ósseo.

Estudos de segurança óssea

Investigou-se a resposta de dose e a duração da ação de uma única injeção intravenosa de ácido zoledrônico (0,8 – 500 microgramas/kg) em ratas adultas ooforectomizadas acompanhadas por 8 meses após a administração, o que corresponde a aproximadamente 8 ciclos de remodelação e a 2,7 anos em humanos. Uma dose única de ácido zoledrônico protegeu contra perda óssea induzida pela ooforectomia; tanto a magnitude quanto a duração do efeito foram dependentes da dose. As duas doses mais altas de 100 e 500 microgramas/kg aumentaram significativamente a densidade mineral óssea total, volume ósseo trabecular, número e densidade das conectividades trabeculares com níveis acima daqueles que sofreram operações simuladas. Doses menores produziram um efeito menos prolongado e mais fraco. Testes mecânicos realizados ao término do estudo demonstraram um aumento na resistência óssea dependente da dose e com valores acima daqueles dos controles que sofreram operações simuladas, na dose mais alta. As análises histomorfométricas e medidas dos níveis de osteocalcina plasmática confirmaram que a formação óssea estava presente 32 semanas pós-injeção mesmo na dose mais alta de 500 microgramas/kg. Essa dose em ratos é aproximadamente 3,4 vezes maior do que a dose de 5 mg administrada em pacientes de 50 kg. Resultados similares demonstrando uma melhora dependente da dose na massa e resistência óssea foram obtidos quando injeções subcutâneas semanais de ácido zoledrônico foram administradas em ratas ooforectomizadas (0,3 a 7,5 microgramas/kg durante 52 semanas) e macacas ooforectomizadas (0,5 a 12,5 microgramas/kg durante 69 semanas). Resumindo, os resultados forneceram evidência pré-clínica para a eficácia e segurança óssea do ácido zoledrônico em doses clinicamente relevantes.

Além disso, dois estudos foram realizados em ratas ooforectomizadas (OVT) (tratamento de 12 meses com 0,3, 1,5 e 7,5 microgramas/kg) e macacas rhesus (tratamento de 16 meses com 0,5, 2,5 e 12,5 microgramas/kg) usando injeções subcutâneas uma vez por semana. O tratamento com ácido zoledrônico preveniu todas as alterações induzidas pela ooforectomia na densidade mineral óssea, mecânica óssea e marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo no soro e na urina de maneira dose-dependente. Muitas vezes a eficácia plena foi atingida com a dose intermediária, enquanto a dose menor teve pouco ou nenhum efeito. O tratamento medicamentoso foi bem tolerado e não houve reações adversas clinicamente significativas em ambas as espécies. As análises histomorfométricas dinâmicas e estáticas dos ossos em ambos os experimentos indicaram que o ácido zoledrônico preveniu as alterações induzidas pela ooforectomia tanto no osso trabecular como nos canais de Havers de maneira dose-dependente. Além disso, não houve indicação de qualquer anomalia no tecido ósseo ou no tecido da medula, nenhuma evidência de defeito de mineralização, nenhum acúmulo de osteoide e nenhuma formação óssea. Exceto por sua alta potência antirreabsortiva, o efeito do ácido zoledrônico no osso foi qualitativamente similar aos publicados para outros bisfosfonatos. Esses resultados demonstram segurança óssea em espécies de roedores de laboratório e espécies primatas não humanas com um regime de dose mais frequente e uma dose anual total 5 a 8 vezes maior (com base na dose de 5 mg em humanos) do que nas doses planejadas para uma vez ao ano em humanos.

Referências

1. Clinical Overview in treatment of post-menopausal women with osteoporosis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 31 Aug 06.
2. Summary of Clinical Efficacy in treatment of post-menopausal women with osteoporosis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 Aug 06.
3. Summary of Clinical Safety in treatment of post-menopausal women with osteoporosis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 31 Aug 06.
4. Expert Statement to support the recommendation for a loading dose of vitamin D in patients with a recent low-trauma hip fracture. Novartis AG. Basel, Switzerland. 09 Sep 08.
5. ZOL446L2310 Multinational, multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled, parallel group study assessing the efficacy of intravenous zoledronic acid in preventing subsequent osteoporotic fractures after a hip. Full Clinical Study Report. Novartis East Hanover. N.J. US. Jul 07.
6. ZOL446L, 2.5 Clinical Overview in the prevention of clinical fractures after hip fracture. Novartis AG. Basel, Switzerland. 18 Jul 07.2. Nonclinical Overview. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 05 Apr 04.

7. Expert Statement to support mortality benefit information observed in study CZOL446L2310 in clinical section of BPI. Novartis AG. Basel, Switzerland. 09 Sep 08.
8. Clinical Expert statement. Update of the CDS: Adverse reactions to support Male Osteoporosis based on study CZOL446M2308. Novartis AG. Basel, Switzerland. 16 Jan 08.
9. ZOL446M, 2.5 Clinical Overview in male osteoporosis. Used for US submission of male osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 17 Jan 08.
10. Summary of Clinical Efficacy in the treatment of male osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. Used for US submission of male osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 18 Jan 08.
11. Clinical Expert statement. Update of the CDS: Adverse reactions to support Treatment and Prevention of Glucocorticoid Induced Osteoporosis based on study CZOL446O2306. Novartis AG. Basel, Switzerland. 16 Jan 08.
12. ZOL446O, 2.5 Clinical Overview in the treatment and prevention of glucocorticoid induced osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 15 Jan 08.
13. Summary of Clinical Efficacy in the treatment and prevention of glucocorticoid induced osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 16 Jan 08.
14. Summary of Clinical Safety in the treatment of male osteoporosis and the treatment and prevention of glucocorticoid osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. Used for US submission of male osteoporosis. 17 Jan 08.
15. Clinical Study Report: A 2-year randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of intravenous zoledronic acid 5 mg administered either annually at randomization and 12 months, or administered at randomization only in the prevention of bone loss in postmenopausal women with osteopenia. Study no. ZOL446N2312. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 10 Jul 08.
16. 2.5 Clinical Overview in prevention of postmenopausal osteoporosis. ZOL446N. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 Aug 08.
17. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in prevention of postmenopausal osteoporosis. ZOL446N. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 Aug 08.
18. Clinical Overview in Paget's disease of the bone (osteitis deformans). Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, New Jersey, USA. 06 Apr 04.
19. Abbreviated Summary of Clinical Efficacy in Paget's disease of the bone (osteitis deformans). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 06 Apr 04.
20. Summary of Clinical Safety in treatment of Paget's disease of the bone. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 06 Apr 04.
21. Toxicology Written Summary. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 31 Mar 04.
22. Nonclinical Overview. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 05 Apr 04.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: Bisfosfonato. **Código ATC:** M05BA08.

Mecanismo de ação

O ácido zoledrônico pertence à classe de bisfosfonatos contendo nitrogênio e atua especificamente nos ossos. É um inibidor da reabsorção óssea mediada por osteoclastos.

A ação seletiva dos bisfosfonatos no osso tem como base sua alta afinidade pelo osso mineralizado. O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é rapidamente distribuído no osso e, assim como outros bisfosfonatos, se acumula preferencialmente nos locais de alta remodelação (turnover) óssea. O principal alvo molecular do ácido zoledrônico no osteoclasto é a enzima farnesil pirofosfato sintase, porém isso não exclui outros mecanismos. A duração relativamente longa da ação do ácido zoledrônico é atribuída a sua alta afinidade de ligação ao sítio ativo da farnesil pirofosfato sintase (FPS) e sua forte afinidade de ligação ao mineral ósseo.

Propriedades farmacodinâmicas

Osteoporose

O tratamento com ácido zoledrônico reduz rapidamente a taxa de remodelação (turnover) óssea elevada da pós-menopausa com redução máxima dos marcadores de reabsorção observada no sétimo dia, e dos marcadores de formação óssea na décima segunda semana.

Após este período os marcadores ósseos se estabilizaram dentro da faixa da pré-menopausa. Não houve redução progressiva dos marcadores de remodelação (turnover) óssea com doses anuais repetidas.

Em estudos de longo prazo em animais, o ácido zoledrônico inibiu a reabsorção óssea sem afetar de forma adversa a formação óssea, mineralização ou as propriedades mecânicas do osso. Os dados histomorfométricos de experimentos de longo prazo em ratos e macacos demonstraram a resposta típica do osso a um agente antirreabsortivo com uma redução dose-dependente na atividade osteoclástica e da frequência de ativação de novos locais de remodelação nos ossos trabeculares e nos canais de Havers. A remodelação óssea contínua foi observada nas amostras de ossos de todos os animais tratados com doses clinicamente relevantes de ácido zoledrônico. Não houve evidência de defeito na mineralização, nenhum acúmulo aberrante de osteoide e nenhuma formação óssea desorganizada nos animais tratados.

Propriedades farmacocinéticas

Aplicações únicas ou múltiplas em 5 e 15 minutos de 2, 4, 8 e 16 mg de ácido zoledrônico em 64 pacientes com câncer com metástase nos ossos produziram os seguintes dados farmacocinéticos, os quais se acredita serem independentes da dose. Os dados farmacocinéticos em pacientes com osteoporose e doença de Paget do osso não estão disponíveis.

Após o início da aplicação de ácido zoledrônico, as concentrações plasmáticas da substância ativa aumentaram rapidamente, atingindo seu pico ao final do período de aplicação, seguido de um rápido declínio a < 10% do pico após 4 horas e < 1% do pico após 24 horas, com um período subsequente prolongado de concentrações muito baixas não excedendo 0,1% dos níveis de pico.

O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é eliminado por meio de um processo trifásico: desaparecimento rápido bifásico da circulação sistêmica com meias-vidas de $t½_{alpha}$ de 0,24 e $t½_{beta}$ de 1,87 horas, seguido por uma longa fase de eliminação com uma meia-vida de eliminação terminal de $t½_{gamma}$ de 146 horas. Não houve acúmulo de substância ativa no plasma após doses múltiplas administradas a cada 28 dias. As fases de disposição iniciais (com os valores de t1/2 alfa e beta citados acima) representam presumivelmente uma rápida absorção no osso e excreção pelos rins.

O ácido zoledrônico não é metabolizado e é excretado de forma inalterada através dos rins. Durante as primeiras 24 horas, 39 ± 16% da dose administrada é recuperada na urina, enquanto o restante encontra-se principalmente ligado ao tecido ósseo. A partir do tecido ósseo é liberado de volta de forma muito lenta para a circulação sistêmica e é então eliminado através dos rins. A depuração (clearance) total do corpo é de 5,04 ± 2,5 L/h, independente da dose, e de forma não afetada pelo sexo, idade, raça ou peso corpóreo. A variação inter e intrapaciente para a depuração (clearance) no plasma do ácido zoledrônico demonstrou ser de 36 e 34%, respectivamente. O aumento no tempo de aplicação de 5

para 15 minutos causou uma diminuição de 30% na concentração de ácido zoledrônico no final da aplicação, porém não teve efeito na área sob a concentração plasmática versus a curva de tempo.

Interações fármaco-fármaco
Nenhum estudo específico de interação medicamentosa foi conduzido com o ácido zoledrônico. Uma vez que o ácido zoledrônico não é metabolizado em humanos e descobriu-se que a substância possui pouca ou nenhuma capacidade agonista direta e/ou inibidora irreversível do metabolismo dependente das enzimas P450, é improvável que o ácido zoledrônico reduza a depuração (clearance) metabólica de substâncias que são metabolizadas através do sistema de enzimas do citocromo P450. O ácido zoledrônico não é altamente ligado às proteínas plasmáticas (ligação de aproximadamente 23 a 40%) e a ligação é independente da concentração. Portanto, as interações resultantes do deslocamento de fármacos com alta afinidade às proteínas são improváveis.

Populações especiais (vide "Posologia e modo de usar")
- Insuficiência renal
O clearance (depuração) renal do ácido zoledrônico foi correlacionado ao clearance (depuração) de creatinina. O clearance (depuração) renal representando 75 ± 33% da depuração (clearance) de creatinina demonstrou uma média de 84 ± 29 mL/min (faixa de 22 a 143 mL/min) nos 64 pacientes estudados. Pequenos aumentos observados na $AUC_{(0\text{-}24h)}$ de aproximadamente 30 a 40% em portadores de insuficiência renal leve a moderada, comparada a um paciente com função renal normal, e a falta de acúmulo do fármaco com doses múltiplas independente da função renal sugeriram que os ajustes de doses do ácido zoledrônico na insuficiência renal leve (Clcr = 50 a 80 mL/min) e moderada (Clcr = 30 a 50 mL/min) não são necessários. O uso de ácido zoledrônico em pacientes com clearance (depuração) de creatinina < 35 mL/min é contraindicado devido ao risco aumentado de falência renal nesta população (vide "Contraindicações"). Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com clearance (depuração) de creatinina ≥ 35 mL/min.

Dados de segurança pré-clínicos
- Estudos de toxicidade
Nos estudos de administração parenteral em bolus, o ácido zoledrônico foi bem tolerado quando administrado subcutaneamente em ratos e intravenosamente em cães em doses diárias de até 0,02 mg/kg durante 4 semanas. A administração de 0,001 mg/kg/dia subcutaneamente em ratos e de 0,005 mg/kg intravenosamente uma vez a cada 2 a 3 dias em cães durante até 52 semanas, também foram bem toleradas.
O rim foi identificado como um órgão-alvo para a toxicidade em estudos parenterais com ácido zoledrônico. Em estudos de aplicação intravenosa, foi observada a tolerância renal em ratos em doses de até 0,6 mg/kg e em cães de até 0,5 mg/kg, mas os intervalos de dosagem foram diferentes.
O achado mais frequente nos estudos de dose repetida compreendeu aumento da camada esponjosa na metáfise de ossos longos em animais em crescimento em quase todas as doses, um achado que reflete a atividade de antirreabsorção farmacológica do composto.

- Toxicidade reprodutiva
Estudos de teratogenicidade foram realizados em duas espécies, ambas com administração subcutânea do ácido zoledrônico. Foi observada teratogenicidade em ratos com doses ≥ 0,2 mg/kg/dia (2,4 vezes, a exposição humana antecipada, baseada na comparação AUC) manifestada por malformações externas, viscerais e esqueléticas. Foi observada distocia em ratos com dose mais baixa (0,01 mg/kg/dia). Nenhum efeito teratogênico ou embriofetal foi observado em coelhos, embora a toxicidade materna tenha sido observada em 0,1 mg/kg/dia. Reações adversas maternais foram associadas com, e pode ter sido causado por hipocalcemia induzida por medicamento.

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

Carcinogenicidade
Em estudos de carcinogenicidade oral em roedores, o ácido zoledrônico não revelou qualquer potencial carcinogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado para uso por:
- **Pacientes com hipocalcemia** (vide "Advertências e precauções");
- **Pacientes com insuficiência renal grave com clearance de creatinina < 35 mL/min** (vide "Advertências e precauções");
- **Grávidas e lactantes** (vide "Gravidez e lactação");
- **Pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes do produto ou a qualquer bisfosfonato.**

Este medicamento pertence à categoria D de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Gerais
A dose de 5 mg de ácido zoledrônico deve ser administrada em pelo menos 15 minutos.
Densis (ácido zoledrônico) contém o mesmo princípio ativo do Zometa® (ácido zoledrônico), usado para indicações oncológicas, e um paciente que está sendo tratado com Zometa® não deve ser tratado com Densis (ácido zoledrônico).
Os pacientes devem estar adequadamente hidratados antes da administração de Densis (ácido zoledrônico). Isso é especialmente importante para os pacientes idosos e que estejam recebendo terapia diurética.
Hipocalcemia pré-existente deve ser tratada por administração adequada de cálcio e vitamina D antes do início da terapia com Densis (ácido zoledrônico) (vide "Contraindicações"). Outros distúrbios de metabolismo mineral também devem ser eficazmente tratados (por exemplo, reserva paratireoide diminuída, cirurgia de tireoide, cirurgia de paratireoide, má absorção intestinal de cálcio). Os médicos devem considerar o monitoramento clínico para esses pacientes.

Insuficiência renal
O uso de Densis (ácido zoledrônico) em pacientes com insuficiência renal grave (clearance - depuração - de creatinina < 35 mL/min) é contraindicado devido a um aumento do risco de falência renal nesta população.
Insuficiência renal foi observada após a administração de Densis (ácido zoledrônico) (vide "Reações adversas"), especialmente em pacientes com insuficiência renal pré-existente ou outros fatores de risco incluindo idade avançada, o uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos,

terapia diurética concomitante (vide “Interações medicamentosas”), ou desidratação que ocorre após a administração de Densis (ácido zoledrônico). Insuficiência renal foi observada em pacientes após uma única administração. A insuficiência renal com necessidade de diálise ou resultando em morte ocorreu raramente em pacientes com insuficiência renal subjacente ou com qualquer dos fatores de risco descritos abaixo.
As seguintes precauções devem ser consideradas para minimizar o risco de reações adversas renais:
• O clearance (depuração) de creatinina deve ser calculado (por exemplo, utilizando a fórmula de CockcroftGault) antes de cada dose de Densis (ácido zoledrônico). Um aumento transitório de creatinina sérica pode ser maior em pacientes com função renal comprometida subjacente. O monitoramento temporário da creatinina sérica deve ser considerado em pacientes de risco;
• Densis (ácido zoledrônico) deve ser utilizado com cautela quando usado concomitantemente com outros medicamentos que podem impactar a função renal (vide “Interações medicamentosas”);
• Pacientes, especialmente pacientes idosos e aqueles que recebem terapia diurética, devem ser hidratados apropriadamente antes da administração de Densis (ácido zoledrônico);
• Uma única dose de Densis (ácido zoledrônico) não deve exceder 5 mg e a duração da aplicação não deve ser menor do que 15 minutos (vide “Posologia e modo de usar”).

Suplemento de cálcio e vitamina D
• Tratamento e prevenção de Osteoporose:
A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em homens e mulheres com osteoporose ou em pacientes com osteopenia tratados para prevenção de osteoporose na pós-menopausa se a ingestão na dieta for inadequada.

• Prevenção de Fraturas Clínicas após Fratura de Quadril:
É recomendada a ingestão de suplemento de cálcio e vitamina D para pacientes tratados na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril.

• Tratamento de doença de Paget do osso:
O remodelamento ósseo elevado é uma característica da doença de Paget do osso. Devido ao rápido início do efeito do ácido zoledrônico no remodelamento ósseo, hipocalcemia transitória, algumas vezes sintomática, pode se desenvolver com pico máximo geralmente dez dias após a aplicação de Densis (ácido zoledrônico) (vide “Reações adversas”). A ingestão adequada de vitamina D é recomendada em associação com a administração de Densis (ácido zoledrônico). Adicionalmente, é altamente recomendado que os pacientes com doença de Paget recebam suplementação adequada de cálcio correspondente a pelo menos 500 mg de cálcio elementar, duas vezes ao dia, durante pelo menos 10 dias após administração de Densis (ácido zoledrônico). Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas de hipocalcemia. Os médicos devem considerar o monitoramento clínico para pacientes de risco.

Dor musculoesquelética
Não frequentemente houve relato de dor muscular e/ou dor nas articulações e nos ossos grave e ocasionalmente incapacitante em pacientes tomando bisfosfonatos, incluindo Densis (ácido zoledrônico).

Osteonecrose de Mandíbula
A osteonecrose de mandíbula foi relatada predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo o ácido zoledrônico. Muitos desses pacientes também estavam recebendo quimioterápicos e corticosteroides. A maioria dos casos relatados foi associada com procedimentos dentários como extração dentária. Muitos apresentavam sinais de infecção local, incluindo osteomielite. Um exame dentário associado com uma odontologia preventiva apropriada deve ser considerado antes do tratamento com bisfosfonatos em pacientes com fatores de risco concomitantes (por exemplo, câncer, quimioterapia, medicamentos antiangiogênicos, corticosteroides, higiene bucal precária). Durante o tratamento com **Densis** (ácido zoledrônico) é prudente manter uma boa higiene oral, submetidos à avaliações dentárias de rotina, e comunicar imediatamente quaisquer sintomas orais. Durante o tratamento, estes pacientes, se possível, devem evitar procedimentos dentários invasivos. Para pacientes que desenvolveram osteonecrose de mandíbula durante a terapia com bisfosfonatos, a cirurgia dentária pode exacerbar esta condição. Para pacientes que necessitam de procedimentos dentários, não existem dados disponíveis que demonstrem se a descontinuação do tratamento com bisfosfonato reduz o risco de osteonecrose de mandíbula. A avaliação clínica do médico que está tratando o paciente deve seguir o plano de conduta de cada paciente baseado na avaliação do risco/benefício individual.

Osteonecrose de outros ossos
Casos de osteonecrose de outros ossos (incluindo fêmur, quadril, joelho e úmero) também foram relatados; no entanto, causalidade não foi determinada na população tratada com Densis (ácido zoledrônico).

Fraturas atípicas do fêmur
Fraturas femurais atípicas subtrocantéricas e diafisárias tem sido relatadas em associação com a terapia com bisfosfonatos, principalmente em pacientes recebendo tratamento a longo prazo para a osteoporose. Estas fraturas transversais ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer região femoral, logo abaixo do trocanter menor, ou um pouco acima do alargamento supracondiliano. Estas fraturas ocorrem após trauma mínimo, ou mesmo sem trauma. Alguns pacientes apresentaram dor na coxa ou na virilha semanas ou meses antes de apresentar uma fratura femoral completa. As fraturas do fêmur são frequentemente bilaterais, portanto, o fêmur contralateral deve ser examinado em pacientes que estão recebendo tratamento com bisfosfonatos, que sofreram uma fratura do eixo femoral. Má cicatrização dessas fraturas também foi relatada. A descontinuação do tratamento com bisfosfonatos deve ser avaliada levando em consideração o risco benefício em pacientes com suspeita de ter uma fratura de fêmur atípica. Não foi estabelecida relação de causalidade, como essas fraturas também ocorrem em pacientes com osteoporose que não foram tratados com bisfosfonatos.
Durante tratamento com bisfosfonatos, incluindo Densis (ácido zoledrônico), os pacientes devem ser aconselhados a relatar qualquer dor na coxa, no quadril ou na virilha e qualquer paciente com tais sintomas deve ser avaliado para uma possível fratura do fêmur.

Gravidez e lactação
- Mulheres em idade fértil
Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o uso de Densis (ácido zoledrônico). Há um risco teórico de dano fetal (por exemplo, anormalidades esqueléticas e outras) se a mulher engravidar durante o tratamento com bisfosfonatos. O impacto de variáveis como o tempo entre a cessação do tratamento com bisfosfonatos e a concepção, o tipo de bisfosfonato utilizado, e a via de administração sobre esse risco, não foram estabelecidos (vide “Gravidez”, “Contraindicações” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

- Gravidez
Densis (ácido zoledrônico) é contraindicado durante a gravidez (vide "Contraindicações"). Não existem dados sobre o uso de ácido zoledrônico em mulheres grávidas. Estudos em ratos demonstraram efeitos toxicológicos reprodutivos (vide "Dados de segurança pré-clínicos"). O risco potencial em humanos é desconhecido.

- Lactação
Densis (ácido zoledrônico) é contraindicado em mulheres que estão amamentando (vide "Contraindicações").

- Infertilidade
A fertilidade foi diminuída em ratos com doses por via subcutânea de 0,1 mg/kg/dia de ácido zoledrônico. Não existem dados disponíveis em humanos.

Efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas
Não existem dados que sugiram que o Densis (ácido zoledrônico) afete a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não foram conduzidos estudos específicos de interação medicamentosa com o ácido zoledrônico. O ácido zoledrônico não é metabolizado sistemicamente e não interfere com as enzimas do citocromo P450 humano in vitro (vide "Propriedades farmacocinéticas"). O ácido zoledrônico não possui alta afinidade às proteínas plasmáticas (ligação de aproximadamente 23 a 40%) e, portanto, é improvável que ocorram interações resultantes de deslocamento de fármacos de alta afinidade às proteínas. O ácido zoledrônico é eliminado por excreção renal.

Fármacos que podem Impactar a Função Renal
Recomenda-se cautela na administração conjunta de Densis (ácido zoledrônico) com medicamentos que podem ter impacto significativo sobre a função renal (por exemplo, aminoglicosídeos ou diuréticos que podem causar desidratação).

Fármacos Excretados Principalmente pelos Rins
Em pacientes com insuficiência renal, o uso concomitante de medicamentos que são excretados preferencialmente pelos rins, podem aumentar a exposição sistêmica a estes medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 ºC).
O 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.

Após aberto válido por 24 horas se mantido entre 2 a 8°C.

Antes de reutilizá-la, a solução deve estar à temperatura ambiente.

Aspecto: O ácido zoledrônico é uma solução límpida, incolor, isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Método de administração
Densis (ácido zoledrônico) (5 mg em 100 mL solução pronta para aplicação) é administrada intravenosamente por meio de uma via (equipo) com respiro, a uma velocidade constante. O tempo de aplicação não deve ser menor que 15 minutos.

Instruções de uso e manuseio
Densis (ácido zoledrônico) não deve ser misturado ou administrado intravenosamente com qualquer outra medicação e deve ser administrado através de uma linha de perfusão independente, a uma taxa de infusão constante. Se refrigerado, permita que a solução refrigerada atinja temperatura ambiente antes da administração. Técnicas assépticas devem ser seguidas durante o preparo da aplicação.
Apenas para uso único. Qualquer quantidade não utilizada deve ser descartada. Somente a solução límpida, livre de partículas e sem alteração de cor deve ser utilizada.

Incompatibilidades
Densis (ácido zoledrônico), solução para aplicação intravenosa, não deve entrar em contato com qualquer solução contendo cálcio ou outro cátion bivalente.
Densis (ácido zoledrônico) é compatível com materiais típicos de linha de infusão, como policloreto de vinila (PVC), poliuretano (PUR) e polietileno (PE).

Posologia
- Geral
A incidência dos sintomas pós-dose que ocorreram em até 3 dias após a administração de Densis (ácido zoledrônico), pode ser reduzida com a administração de paracetamol ou ibuprofeno logo após a administração de Densis (ácido zoledrônico).
Os pacientes devem estar adequadamente hidratados antes da administração de Densis (ácido zoledrônico). Isso é especialmente importante para idosos e pacientes recebendo terapia diurética (vide "Advertências e precauções").

- Tratamento da Osteoporose na Pós-Menopausa
Para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) administrada uma vez ao ano.
A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em mulheres com osteoporose se a ingestão dietética for inapropriada (vide "Advertências e precauções").

- Prevenção de Fraturas Clínicas após Fratura de Quadril
Para prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto, a dose recomendada é uma aplicação única intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) administrado uma vez por ano.
Nos pacientes com fratura recente de quadril por trauma de baixo impacto, recomenda-se que o médico assegure concentrações séricas apropriadas de vitamina D antes da primeira aplicação de Densis (ácido zoledrônico) caso uma dose de ataque de 50.000 a 125.000 UI de vitamina D por via oral ou intramuscular antes da primeira aplicação não esteja disponível.
Ingestão de suplemento de cálcio e vitamina D é recomendada a pacientes tratados na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto (vide "Advertências e precauções").

- Tratamento de homens com osteoporose para aumentar a densidade mineral óssea
Para o tratamento de osteoporose em homens, a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) administrada uma vez ao ano.
A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em homens com osteoporose se a ingestão dietética for inapropriada (vide "Advertências e precauções").

- Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides
Para o tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides, a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) administrada uma vez ao ano.
A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em pacientes com osteoporose induzida por glicocorticoide se a ingestão dietética for inapropriada (vide "Advertências e precauções").

- Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa
Para a prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico). Uma avaliação anual do risco de fratura da paciente e a resposta clínica ao tratamento deverão guiar a decisão de quando o retratamento deverá ocorrer.
Para a prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa é importante que as pacientes recebam adequadamente suplementos de cálcio e vitamina D se a ingestão pela dieta for inadequada (vide "Advertências e precauções").

- Tratamento da doença de Paget do osso
Para o tratamento da doença de Paget, Densis (ácido zoledrônico) deve ser prescrito somente por médicos com experiência no tratamento da doença. A dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico).
Retratamento da doença de Paget do osso: Após o tratamento inicial com Densis (ácido zoledrônico) na doença de Paget do osso, foi observado um período de 7,7 anos de remissão em pacientes responsivos (vide "Propriedades farmacodinâmicas"). Como a doença de Paget do osso é uma doença ao longo da vida, o retratamento provavelmente será necessário. O retratamento da doença de Paget do osso consiste em uma dose adicional de infusão intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) após um intervalo de 12 meses ou mais a partir do tratamento inicial. A avaliação periódica dos níveis de fosfatase alcalina sérica do paciente, por exemplo, a cada 6 a 12 meses, e as respostas clínicas ao tratamento devem orientar a decisão de quando o retratamento deve ocorrer individualmente. Na ausência de piora dos sintomas clínicos (por exemplo, dor óssea ou sintomas de compressão) e/ou varredura óssea consistente à recaída da doença de Paget do osso, uma segunda infusão intravenosa de Densis (ácido zoledrônico) não deve ser administrada antes de 12 meses após o tratamento inicial (vide " Resultados de eficácia").
Em pacientes com doença de Paget do osso, a ingestão adequada de vitamina D é recomendada em associação com a administração de Densis (ácido zoledrônico). Adicionalmente, é altamente recomendável a suplementação adequada de cálcio, correspondente a pelo menos 500 mg de cálcio elementar, duas vezes ao dia, garantidos em pacientes com doença de Paget, pelo menos durante os 10 dias após a administração de Densis (ácido zoledrônico) (vide "Advertências e precauções").

Populações especiais
- Pacientes com insuficiência renal
O uso de Densis (ácido zoledrônico) em pacientes com clearance (depuração) de creatinina < 35 mL/min é contraindicado (vide "Contraindicações" e "Advertências e precauções").
Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com clearance (depuração) de creatinina ≥ 35 mL/min.

- Pacientes com insuficiência hepática
Nenhum ajuste de dose é necessário (vide "Propriedades farmacocinéticas").

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)
Nenhum ajuste de dose é necessário uma vez que a biodisponibilidade, distribuição e eliminação foram similares em pacientes idosos e mais jovens.

- Pacientes pediátricos
O uso de Densis (ácido zoledrônico) não é recomendado em crianças e adolescentes com idade abaixo de 18 anos, devido à falta de dados de segurança e eficácia neste grupo.

Duração do tratamento
A duração ideal de utilização do Densis (ácido zoledrônico) não foi determinada para o uso em longo prazo. Todos os pacientes que estão em tratamento com Densis (ácido zoledrônico) devem ser reavaliados periodicamente para uma ótima resposta de terapia e, se necessário, continuar o tratamento por um período mais longo, com base em sua resposta ao tratamento, risco de fraturas e comorbidades.
Em pacientes com baixo risco de fatura deve ser considerada a descontinuação do tratamento com Densis (ácido zoledrônico) após 3 anos do início, enquanto que os doentes de alto risco deve ser considerada continuação da terapia regular. Pacientes que interromperam a terapia devem ter o risco de fraturas reavaliado periodicamente a cada 2 a 3 anos e reiniciar o tratamento, se necessário.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas apresentadas nesta seção foram obtidas de diferentes estudos no programa clínico (vide "Resultados de eficácia").
O ácido zoledrônico foi estudado em:

- Osteoporose na pós-menopausa - em um estudo (HORIZON-PFT) de fratura pivotal, multinacional, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, incluindo 7.736 mulheres e um estudo de extensão incluindo 2.456 mulheres;
- Doença de Paget - em dois estudos duplo-cegos, randomizados de segurança e eficácia envolvendo 357 pacientes;
- Prevenção de fraturas clínicas em pacientes que sofreram uma fratura recente de quadril por trauma de baixo impacto foi demonstrada em um estudo de desfecho (HORIZON-RFT) multinacional, randomizado, duplo cego, placebo-controlado com 2.127 homens e mulheres;
- Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides - em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, estratificado, ativo-controlado com 833 homens e mulheres;
- Homens com osteoporose ou significativa osteoporose secundária decorrente de hipogonadismo em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, ativo-controlado com 302 homens;
- Prevenção da perda óssea em mulheres na pós-menopausa portadoras de osteopenia em um estudo de dois anos, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado com 581 mulheres na pós-menopausa.

Tratamento da osteoporose pós-menopausa, osteoporose em homens, prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides e doença de Paget do osso.

Nos estudos que embasaram as indicações de tratamento de osteoporose em homens e mulheres na pós-menopausa, prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides e de tratamento da doença de Paget do osso, não houve diferenças significativas na incidência geral de reações adversas graves comparadas ao placebo ou comparador e a maioria das reações adversas foi leve a moderada. O ácido zoledrônico foi administrado uma vez ao ano em todos os estudos supracitados.

Consistente com a administração intravenosa de bisfosfonatos, ácido zoledrônico foi mais comumente associado com os seguintes sintomas pós-dose (frequência derivada de estudos no tratamento de osteoporose na pós-menopausa): febre (18,1%), mialgia (9,4%), sintomas similares aos da gripe (7,8%), artralgia (6,8%) e cefaleia (6,5%). A maioria deles ocorre em até os 3 primeiros dias após a administração de ácido zoledrônico. A maioria desses sintomas foi leve a moderado em sua natureza e regrediram em até 3 dias após o início da reação. A incidência desses sintomas diminuiu acentuadamente nas doses anuais subsequentes de ácido zoledrônico.

A incidência dos sintomas pós-dose que ocorreu em até 3 dias após a administração de ácido zoledrônico pode ser reduzida em aproximadamente 50% com a administração de paracetamol ou ibuprofeno logo após a administração de ácido zoledrônico, se necessário.

Resumo tabulado das reações adversas dos estudos clínicos

As reações adversas dos estudos clínicos (Tabela 8) estão listadas de acordo com as classes de sistema de órgão no MedDRA. Estas são reações adversas suspeitas (avaliação do investigador) de estarem associadas ao ácido zoledrônico nos estudos combinados que embasam as indicações: tratamento da osteoporose em homens e mulheres na pós-menopausa, prevenção de fraturas clínicas após fraturas de quadril por trauma de baixo impacto, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides e doença de Paget do osso. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas a medicamentos são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Adicionalmente, a frequência correspondente usando a seguinte convenção (CIOMS III) é também fornecida para cada reação adversa; muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100, < 1/10), incomum (≥ 1/1.000, < 1/100), rara (≥ 1/10.000, < 1/1.000) e muito rara (< 1/10.000), incluindo relatos isolados.

Tabela 8 - Reações adversas suspeitas (avaliação do investigador) de estarem associadas ao tratamento com ácido zoledrônico em estudos clínicos

Infecções e infestações	
Incomum:	Gripe, nasofaringite
Distúrbios do sistema linfático e sangue	
Incomum:	Anemia
Distúrbios nutricionais e metabólicos	
Incomum:	Diminuição de apetite*
Distúrbios psiquiátricos	
Incomum:	Insônia
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum:	Cefaleia, tontura
Incomum:	Letargia*, parestesia, sonolência, tremor, síncope
Distúrbios oculares	
Incomum:	Conjuntivite, dor no olho
Raro:	Uveíte*, episclerite, irite
Distúrbios do labirinto e ouvido	
Incomum:	Vertigem
Distúrbios vasculares	
Incomum:	Hipertensão, rubor
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Incomum:	Tosse, dispneia*
Distúrbios gastrintestinais	
Comum:	Náusea, vômito, diarreia
Incomum:	Dispepsia*, dor no abdômen superior, dor abdominal*, doença de refluxo gastroesofágico, constipação, boca seca, esofagite*
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Incomum:	Erupção cutânea, hiperidrose*, prurido, eritema
Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo	

Comum:	Mialgia*, artralgia*, dor óssea, dor nas costas, dor nas extremidades
Incomum:	Dor no pescoço, rigidez musculoesquelética*, inchaço articular*, espasmos musculares, dor musculoesquelética no peito*, dor musculoesquelética, rigidez articular*, artrite, fraqueza muscular.
Distúrbios renais e urinários	
Incomum:	Aumento da creatinina sérica, polaquiúria, proteinúria
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Muito comum:	Pirexia
Comum:	Doenças similares à gripe, calafrios, fadiga*, astenia, dor*, mal-estar
Incomum:	Edema periférico, sede*, reação de fase aguda*, dor não cardíaca no peito

* Reações adversas relatadas mais frequentemente em estudos individuais são: **Muito comum:** mialgia, artralgia, fadiga, dor. **Comum:** letargia, dispneia, dispepsia, esofagite, dor abdominal, hiperidrose, rigidez musculoesquelética (músculo), inchaço articular, dor musculoesquelética no peito, rigidez articular, diminuição de apetite, sede, reações de fase aguda. **Incomum:** uveíte.

Tabela 9 - Reações adversas adicionais que foram relatadas nos estudos individuais, mas com uma menor frequência no grupo ácido zoledrônico, em comparação à do grupo placebo:

Distúrbios cardíacos:	Fibrilação atrial*, palpitações
Distúrbios oculares:	Hiperemia ocular
Distúrbios gastrintestinais:	Gastrite, dor de dente
Distúrbios gerais e condições no local de aplicação:	Reação no local da infusão
Laboratoriais:	Proteína C-reativa aumentada
Distúrbios nutricionais e metabólicos:	Hipocalcemia
Distúrbios do sistema nervoso:	Disgeusia

(*) vide abaixo item “Descrição de reações adversas selecionadas - Fibrilação atrial.

Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa

O perfil geral de segurança e tolerabilidade de ácido zoledrônico na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa foi comparável ao perfil de reações adversas relatado no estudo de tratamento da osteoporose na pós-menopausa com ácido zoledrônico. No entanto, houve maior incidência de sintomas pós-dose em pacientes osteopênicos tratados com ácido zoledrônico que ocorreram em até 3 dias após a aplicação: dor, febre, calafrios, mialgia, náuseas, cefaleia, fadiga, tontura e artralgia. A maioria destes sintomas foi leve a moderado e resolvidos em 3 dias após o início da reação. A incidência destes sintomas diminuiu na dose subsequente de ácido zoledrônico. Reações adversas suspeitas de estarem associadas (avaliação do investigador) com o tratamento com ácido zoledrônico na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, que ocorreram mais de uma vez e que, ou não estão incluídas na Tabela 8 ou foram relatadas com maior frequência nos estudos de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, estão resumidas na Tabela 10 utilizando a seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100, < 1/10), incomum (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabela 10 - Reações adversas suspeitas (avaliação do investigador) de estarem associadas ao tratamento com ácido zoledrônico na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa. As reações adversas listadas estão ou em adição ou relatadas com maior frequência que aquelas da Tabela 8

Distúrbios nutricionais e metabólicos	
Comum:	Diminuição de apetite
Distúrbios psiquiátricos	
Incomum:	Ansiedade
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum:	Cefaleia
Comum:	Tremor, letargia
Incomum:	Hipoestesia, disgeusia
Distúrbios oculares	
Comum:	Conjuntivite, dor ocular, irite
Incomum:	Turvação visual
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum:	Náusea
Comum:	Dor abdominal, dor no abdômen superior, constipação
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Comum:	Sudorese noturna
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Muito comum:	Mialgia
Comum:	Dor musculoesquelética, espasmos musculares, dor musculoesquelética no peito, dor na mandíbula, dor no pescoço
Incomum:	Dor no flanco
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Muito comum:	Dor, calafrios
Comum:	Edema periférico, reações relacionadas à infusão, dor no peito não cardíaca

Descrição das reações adversas selecionadas

- Insuficiência renal

O tratamento com bisfosfonatos intravenosos, incluindo o ácido zoledrônico, foi associado com insuficiência renal manifestada como uma deterioração da função renal (isto é, creatinina sérica aumentada) e em casos raros, falência renal aguda. A insuficiência renal foi observada após a administração do ácido zoledrônico, especialmente em pacientes com falência renal pré-existente ou fatores de risco adicionais (por exemplo, pacientes idosos, pacientes oncológicos sob quimioterapia, medicamentos nefrotóxicos concomitantes, terapia diurética concomitante, desidratação grave, com a maioria deles recebendo uma dose de 4 mg a cada 3 a 4 semanas), mas também foi observado em pacientes após uma única administração.
No estudo principal HORIZON-PFT, a alteração na depuração (clearance) de creatinina (avaliada anualmente antes da administração), e a incidência de insuficiência e dano renal foi comparável em ambos os grupos tratados com ácido zoledrônico ou placebo por 3 anos. Houve um aumento transitório na creatinina sérica observado em até 10 dias após a aplicação em 1,8% dos pacientes tratados com ácido zoledrônico versus 0,8% dos pacientes tratados com placebo.
No estudo de extensão HORIZON-PFT de 3 anos, 2,9% dos pacientes que continuaram a receber ácido zoledrônico (ou seja, 6 anos de exposição total de ácido zoledrônico) vs 0,65% dos pacientes que descontinuaram (ou seja, 3 anos de ácido zoledrônico no estudo principal, em seguida, 3 anos de placebo no estudo de extensão) apresentaram aumentos transitórios na creatinina sérica. No entanto, a alteração média a partir do basal de creatinina sérica ao longo do tempo foi < 0,5 mmol/L para ambos os grupos de tratamento no final do estudo (isto é, +0,4 e -0,26 mmol/L para ambos os tratamentos, respectivamente).
Nos estudos que embasaram as indicações de prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril em homens e mulheres, tratamento de homens com osteoporose, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides, a variação da depuração (clearance) de creatinina (avaliada anualmente antes de cada aplicação), e a incidência de insuficiência e comprometimento renal foi comparável em ambos os grupos tratados com ácido zoledrônico e placebo ou grupos de tratamento comparador.
No estudo de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, a variação da depuração (clearance) de creatinina (mensurada anualmente antes de cada aplicação e um mês após a primeira dose) e a incidência de insuficiência e dano renal foi comparável nos grupos ácido zoledrônico e placebo.

- Hipocalcemia
No estudo HORIZON-PFT, aproximadamente 0,2% dos pacientes apresentaram notável diminuição dos níveis de cálcio sérico a valores menores que 1,87 mmol/L após a administração de ácido zoledrônico. Nenhum caso sintomático de hipocalcemia foi observado.
No estudo de extensão HORIZON-PFT, 0,4% dos pacientes que receberam placebo durante o estudo principal, e ácido zoledrônico durante o estudo de extensão, confirmaram eventos de hipocalcemia (vide “Resultados de eficácia”). Não houve eventos de hipocalcemia confirmados nos outros grupos de tratamento. Todos os casos foram assintomáticos, nenhum tratamento ou intervenção foi necessário.
No estudo HORIZON-RFT, estudos sobre o tratamento de homens com osteoporose e tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides, não houve pacientes que necessitassem de tratamento de emergência com níveis de cálcio sérico abaixo de 1,87 mmol/L.
No estudo de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, houve uma paciente com cálcio sérico abaixo de 1,87 mmol/L que necessitou de tratamento de emergência. Nos estudos de doença de Paget, foi observada hipocalcemia sintomática em aproximadamente 1% dos pacientes, todos os casos foram resolvidos.

- Reações locais
No estudo HORIZON-PFT, reações no local de aplicação tais como vermelhidão, inchaço e/ou dor foram relatados (0,7%) após a administração de ácido zoledrônico.
No estudo HORIZON-RFT, a incidência deste evento foi comparável em ambos os grupos de tratamento com ácido zoledrônico e placebo.
No estudo de tratamento da osteoporose em homens, a incidência destes eventos foi de 2,6% no grupo em tratamento com o ácido zoledrônico e de 1,4% no grupo em tratamento com o alendronato.
No estudo de tratamento e prevenção da osteoporose induzida por glicocorticoides, não foram relatadas reações locais. No estudo de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, a incidência destes eventos foi de 1,1% no grupo em tratamento com ácido zoledrônico comparado com 2,0% no grupo em tratamento com placebo.

- Osteonecrose da mandíbula
Casos de osteonecrose (principalmente de mandíbula) foram relatados predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo o ácido zoledrônico (incomum). Muitos desses pacientes apresentavam sinais de infecção local incluindo osteomielite, e a maioria dos relatos se referiam a pacientes com câncer após a extração de dentes ou outras cirurgias dentárias. A osteonecrose de mandíbula possui muitos fatores de risco bem documentados incluindo um diagnóstico de câncer, terapias concomitantes (por exemplo, quimioterapia, medicamentos antiangiogênicos, radioterapia e corticosteroides) e condições de comorbidade (por exemplo, anemia, coagulopatias, infecção, doença dentária pré-existente). Embora uma relação de causalidade não tenha sido determinada, é prudente evitar cirurgias dentárias uma vez que a recuperação pode ser prolongada (vide “Advertências e precauções”).
No estudo principal HORIZON-PFT, em 7.736 pacientes com intenção de tratar (ITT), a osteonecrose de mandíbula foi relatada em um paciente tratado com ácido zoledrônico e em um paciente tratado com placebo. Ambos os casos foram resolvidos.
No estudo de extensão HORIZON-PFT com 2.456 pacientes ITT, houve dois casos confirmados de osteonecrose de mandíbula, um no grupo de pacientes recebendo ácido zoledrônico durante o estudo principal e o estudo de extensão (ou seja, 6 anos exposição total ao ácido zoledrônico) e um no grupo dos pacientes recebendo placebo no estudo principal e ácido zoledrônico no estudo de extensão (isto é, 3 anos de exposição ao ácido zoledrônico). Ambos os pacientes apresentavam um histórico de má higiene dental e ambos tiveram uma recuperação completa.
No estudo HORIZON-RFT sobre o tratamento da osteoporose em homens, tratamento e prevenção da osteoporose induzida por glicocorticoides e prevenção de osteoporose na pós-menopausa, não houve casos de osteonecrose de mandíbula.

- Fibrilação atrial
Em um estudo de 3 anos em mulheres com osteoporose na pós-menopausa (HORIZON-PFT) a incidência geral de todas as reações adversas de fibrilação atrial foi de 2,5% (96 de 3.862) no grupo com ácido zoledrônico vs. 1,9% (75 de 3.852) no grupo placebo. A taxa de reações adversas graves de fibrilação atrial foi de 1,3% (51 de 3.862) em pacientes recebendo ácido zoledrônico em comparação com 0,6% (22 de 3.852) em pacientes que receberam placebo. O mecanismo por trás do aumento da incidência de fibrilação atrial é desconhecido. O desequilíbrio observado neste estudo não foi observado em outros estudos clínicos com ácido zoledrônico.
No estudo de extensão HORIZON-PFT, a incidência de reações adversas de fibrilação atrial foi de 3,4% (21 de 613) no grupo de pacientes que receberam o ácido zoledrônico no estudo principal e no estudo de extensão (ou seja, 6 anos de exposição total ao ácido zoledrônico) vs 2,1% (13 de 616) em pacientes que receberam ácido zoledrônico no estudo principal (isto é, 3 anos de exposição) e placebo no estudo de extensão. A taxa de reações adversas de fibrilação atrial grave foi de 2% (12 de 613) em pacientes que receberam 6 anos de ácido zoledrônico

comparado com 1,1% (7 em 616) em pacientes que receberam 3 anos de ácido zoledrônico seguido por 3 anos de placebo. Estes desequilíbrios não foram estatisticamente significativos.

Reações adversas de relatos espontâneos pós-comercialização
As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós-comercialização com ácido zoledrônico via relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança a frequência, a qual é portanto, classificada como desconhecida. As reações adversas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas ao medicamento são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 11 – Reações adversas de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)

Distúrbios oculares:	Esclerite, paroftalmia
Distúrbios do sistema imunológico:	Reações de hipersensitividade incluindo reação anafilática, choque anafilático, angioedema, broncoespasmo, urticária
Distúrbios nutricionais e metabólicos:	Desidratação secundária a sintomas pós-dose, tais como pirexia, vômitos e diarreia; hipotensão em pacientes com fatores de risco subjacentes, hipofosfatemia
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:	Osteonecrose de mandíbula (vide "Advertências e precauções")
Distúrbios renais e urinários:	Insuficiência renal com necessidade de diálise ou com resultado fatal*, insuficiência renal (vide "Advertências e precauções"

(*) especialmente em pacientes com comprometimento renal pré-existente ou outros fatores de risco, tais como idade avançada, medicamentos nefrotóxicos concomitantes, terapêutica diurética concomitante, ou desidratação no período de pós-infusão.

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

10. SUPERDOSE
A experiência clínica com superdose aguda é limitada. Pacientes que receberem doses superiores às recomendadas, deverão ser cuidadosamente monitorados. Na ocorrência de superdose levando a uma hipocalcemia clinicamente significativa, a reversão pode ser obtida através de complementação de cálcio oral e/ou uma infusão de gluconato de cálcio.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
USO RESTRITO A HOSPITAIS.

A administração deste medicamento é permitida apenas em hospitais, clínicas, ambulatórios, serviços de atenção domiciliar e outros estabelecimentos de assistência à saúde, exceto farmácias e drogarias, sob supervisão de profissional de saúde.

M.S.: 1.9427.0023

Farm. Resp.: Dra. Camila Aleixo de Lima Cardoso Ditura - CRF-SP 43.514

Fabricado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Avenida Presidente Castelo Branco, 1385 - Ribeirão Preto/SP

Registrado por:
MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA
Rua Enéias Luis Carlos Barbanti, 216 - São Paulo - SP
CNPJ: 14.806.008/0001-54
Indústria Brasileira

Central de Relacionamento
0800-703-1550
www.momentafarma.com.br - central@momentafarma.com.br

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 02/03/2020.

Papel reciclável

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	5MG SOL INJ X 100 ML
09/10/2020	3484929/20-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	COMPOSIÇÃO	VPS	5MG SOL INJ X 100 ML
08/04/2020	1063676/20-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2020	1063676/20-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2020	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	5MG SOL INJ X 100 ML
23/09/2019	2237956/19-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/09/2019	2237956/19-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-23/09/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	5MG SOL INJ X 100 ML
28/02/2019	0190988/19-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2019	0190988/19-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2019	DIZERES LEGAIS	VP	5MG SOL INJ X 100 ML
							DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
16/05/2018	0390969/18-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2018	0390969/18-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2018	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	5MG SOL INJ X 100 ML
10/04/2018	0277208/18-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/04/2018	0277208/18-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/04/2018	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	5MG SOL INJ X 100 ML
02/03/2018	0164624/18-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/03/2018	0164624/18-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/03/2018	Inclusão da frase: “MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA”	VP/VPS	5MG SOL INJ X 100 ML
20/02/2018	0131728/18-8	10457 –SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP/VPS	5MG SOL INJ X 100 ML