

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aclasta 5 mg solução para perfusão

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução para perfusão

A solução é límpida e incolor.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento da osteoporose:

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

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

- em mulheres pós-menopáusicas
  - em homens adultos
- com elevado risco de fratura.

Tratamento da doença óssea de Paget em adultos.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

O doente deverá ser adequadamente hidratado previamente à administração de Aclasta. Este procedimento é particularmente importante em idosos ( $\geq 65$  anos) e em doentes medicados com diuréticos.

Recomenda-se a toma de quantidades adequadas de cálcio e vitamina D em associação com o tratamento com Aclasta.

#### Osteoporose

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

Não foi estabelecida a duração adequada para o tratamento da osteoporose com bifosfonatos. A necessidade da continuação do tratamento deve ser reavaliada periodicamente de acordo com os benefícios e potenciais riscos de Aclasta em cada doente individualmente, particularmente após 5 ou mais anos de utilização.

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

#### Doença de Paget

Para o tratamento da doença de Paget, Aclasta deve ser prescrito apenas por médicos com experiência no tratamento da doença óssea de Paget. A dose recomendada é de uma perfusão intravenosa única de 5 mg de Aclasta. Em doentes com doença de Paget, recomenda-se veementemente a administração de suplementos de cálcio correspondentes a, pelo menos, 500 mg de cálcio elementar duas vezes por dia, durante, pelo menos, os 10 dias subsequentes à administração de Aclasta (ver secção 4.4).

Repetição do tratamento na doença de Paget: Após tratamento inicial com Aclasta em doentes com doença de Paget, foi observado um extenso período de remissão da doença nos doentes que responderam ao tratamento. A repetição do tratamento em doentes que recidivaram consiste numa perfusão intravenosa adicional de Aclasta 5 mg após um intervalo de um ano ou mais desde o tratamento inicial. A informação disponível sobre a repetição do tratamento na doença óssea de Paget é limitada (ver secção 5.1).

#### Populações especiais

##### *Doentes com compromisso renal*

Aclasta está contraindicado em doentes com depuração da creatinina  $< 35$  ml/min (ver secções 4.3 e 4.4).

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

##### *Doentes com compromisso hepático*

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

##### *Idosos ( $\geq 65$ anos)*

Não é necessário ajuste de dose pois a biodisponibilidade, distribuição e eliminação foram similares em doentes idosos e em doentes jovens.

##### *População pediátrica*

Aclasta não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Não existem dados disponíveis para crianças menores de 5 anos de idade. Os dados atualmente disponíveis para crianças de 5 a 17 anos encontram-se descritos na secção 5.1.

#### Modo de administração

Via intravenosa.

Aclasta é administrado lentamente através de uma via de perfusão independente ventilada (com reservatório conta-gotas) a uma velocidade de perfusão constante. O tempo de perfusão não deve ser inferior a 15 minutos. Para informação sobre a perfusão de Aclasta, ver secção 6.6.

O folheto informativo e o cartão de alerta para o doente devem ser entregues aos doentes tratados com Aclasta.

### 4.3 Contraindicações

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

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Função renal

O uso de Aclasta está contraindicado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 35 ml/min) devido a um risco aumentado de insuficiência renal nesta população.

Foi observado compromisso renal após a administração de Aclasta (ver secção 4.8), especialmente em doentes com disfunção renal pré-existente ou com outros riscos incluindo idade avançada, o uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, terapêutica com diuréticos (ver secção 4.5), ou desidratação que ocorra após a administração de Aclasta. Foi observada insuficiência renal em doentes, após uma administração única. A insuficiência renal que requer diálise ou com um desfecho fatal ocorreu raramente em doentes com compromisso renal subjacente ou com qualquer um dos fatores de risco descritos anteriormente.

Devem-se ter em consideração as seguintes precauções para minimizar o risco de reações adversas renais:

- A depuração da creatinina deve ser calculada com base no peso corporal atual, usando a fórmula Cockcroft-Gault, antes de cada dose de Aclasta.
- Um aumento transitório da creatinina sérica pode ser mais elevado em doentes com compromisso da função renal subjacente.
- Deve-se considerar a monitorização da creatinina sérica em doentes considerados em risco.
- Aclasta deve ser usado com precaução quando é usado concomitantemente com outros medicamentos que podem ter impacto na função renal (ver secção 4.5).
- Doentes, especialmente os doentes idosos e aqueles que se encontrem a receber terapêutica com diuréticos, devem ser apropriadamente hidratados previamente à administração de Aclasta.
- A dose única de Aclasta não deve exceder 5 mg e a duração da perfusão deve ser pelo menos de 15 minutos (ver secção 4.2).

#### Hipocalcemia

As situações de hipocalcemia prévias deverão ser tratadas através da ingestão adequada de cálcio e de vitamina D, antes de iniciar o tratamento com Aclasta (ver secção 4.3). Outras perturbações do metabolismo mineral também deverão estar resolvidas (por ex. diminuição da reserva de paratiroide, malabsorção intestinal de cálcio). O médico deve considerar a monitorização clínica destes doentes.

A aceleração do ciclo de remodelação óssea é uma característica da doença óssea de Paget. Devido ao rápido início de ação do ácido zoledrónico sobre o ciclo de remodelação óssea, poderá desenvolver-se hipocalcemia transitória, por vezes sintomática, tendo expressão máxima nos primeiros 10 dias após a perfusão de Aclasta (ver secção 4.8).

Recomenda-se a ingestão de quantidades adequadas de cálcio e vitamina D em associação com o tratamento com Aclasta. Além disso, em doentes com doença de Paget, recomenda-se veementemente a administração de suplementos de cálcio correspondentes a, pelo menos, 500 mg de cálcio elementar duas vezes por dia, durante, pelo menos, os 10 dias subsequentes à administração de Aclasta (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser informados sobre os sintomas de hipocalcemia e devem ser sujeitos a monitorização clínica adequada durante o período de risco. Recomenda-se a determinação dos níveis séricos de cálcio antes da administração de Aclasta em doentes com doença de Paget.

Foram notificados não frequentemente dor óssea incapacitante grave e ocasional, dor articular e/ou muscular em doentes a tomar bifosfonatos, incluindo ácido zoledrónico (ver secção 4.8).

#### Osteonecrose da mandíbula (ONM)

Têm sido notificados casos de ONM, após comercialização, em doentes tratados com Aclasta (ácido zoledrónico) para osteoporose (ver secção 4.8).

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

Quando se avalia o risco de um doente desenvolver ONM deve ter-se em consideração o seguinte:

- Potência do medicamento que inibe a reabsorção óssea (maior risco para os compostos muito potentes), via de administração (maior risco para administração parentérica) e dose cumulativa de terapêutica de reabsorção óssea.
- Cancro, comorbilidades (p. ex. anemia, coagulopatias, infeção), tabagismo.
- Terapêuticas concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, medicamentos anti-angiogénicos, radioterapia de cabeça e do pescoço.
- Má higiene oral, doença periodontal, próteses dentárias mal ajustadas, antecedentes de doença dentária, procedimentos dentários invasivos, por exemplo, extrações dentárias.

Todos os doentes devem ser encorajados a manter uma boa higiene oral, submeter-se a exames dentários de rotina, e a comunicar imediatamente quaisquer sintomas orais, tais como a mobilidade dentária, dor ou inchaço, não-cicatrização de feridas ou supuração durante o tratamento com o ácido zoledrónico. Durante o tratamento, os procedimentos dentários invasivos devem ser realizados com precaução e evitados na proximidade do tratamento com ácido zoledrónico.

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

#### Osteonecrose do canal auditivo externo

Têm sido notificados casos de osteonecrose do canal auditivo externo com bifosfonatos, principalmente em associação com terapêutica a longo prazo. Os possíveis fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infeção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em doentes em tratamento com bifosfonatos e que apresentem sintomas do ouvido, incluindo infeções crónicas do ouvido.

## Fraturas atípicas do fémur

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

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

## Reações de fase aguda

Foram observadas reações de fase aguda (APRs) ou sintomas pós-dose, como febre, mialgia, sintomas de gripe, artralgia e dor de cabeça, a maioria dos quais ocorreu dentro de três dias após a administração de Aclasta.

Às vezes as APRs podem ser graves ou prolongadas. A incidência dos sintomas pós-dose pode ser reduzida com a administração de paracetamol ou ibuprofeno logo após a administração de Aclasta. Também é aconselhável adiar o tratamento se o doente estiver clinicamente instável devido a uma condição médica aguda e uma APR pode ser problemática (ver secção 4.8).

## Geral

Outros medicamentos contendo ácido zoledrónico como substância ativa estão disponíveis para indicações oncológicas. Os doentes que estejam a ser tratados com Aclasta não devem ser tratados com esses medicamentos ou qualquer outro bifosfonato concomitantemente, uma vez que os efeitos combinados desses fármacos são desconhecidos.

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

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação com outros medicamentos. O ácido zoledrónico não é metabolizado a nível sistémico e não tem efeito sobre as enzimas do citocromo P450 humano *in vitro* (ver secção 5.2). O ácido zoledrónico não se liga extensivamente às proteínas plasmáticas (ligação de aproximadamente 43-55%), portanto, não é provável a ocorrência de interações resultantes da deslocação de medicamentos com extensa ligação às proteínas.

O ácido zoledrónico é eliminado por excreção renal. Recomenda-se precaução na utilização de ácido zoledrónico em associação com fármacos que possam alterar significativamente a função renal (por ex. aminoglicosídeos ou diuréticos que possam provocar desidratação) (ver secção 4.4).

Em doentes com compromisso renal, a exposição sistémica a medicamentos usados concomitantemente e que são excretados primariamente através dos rins pode aumentar.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar

Aclasta não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar.

### Gravidez

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

### Amamentação

Aclasta está contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3). Desconhece-se se o ácido zoledrónico é excretado no leite .

### Fertilidade

O ácido zoledrónico foi estudado em ratos relativamente a potenciais efeitos adversos na fertilidade dos pais e na geração F1. Foram observados efeitos farmacológicos exagerados que foram considerados estar relacionados com a inibição do composto na mobilização do cálcio do esqueleto, resultando em hipocalcemia periparturiente, um efeito de classe dos bifosfonatos, distocia e finalização precoce do estudo. Consequentemente estes resultados impediram a determinação de um efeito definitivo de Aclasta na fertilidade nos humanos.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Reações adversas, como tonturas, podem afetar a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

A percentagem total de doentes que apresentaram reações adversas foi de 44,7%, 16,7% e 10,2% após a primeira, segunda e terceira perfusões, respetivamente. A incidência das reações adversas após a administração da primeira perfusão foram: pirexia (17,1%), mialgias (7,8%), sintomas semelhantes aos da gripe (6,7%), artralrias (4,8%) e cefaleias (5,1%), ver abaixo “reações de fase aguda”.

### Lista tabular de reações adversas

As reações adversas na Tabela 1 estão listadas de acordo com o sistema MedDRA de classes de órgãos e categorias de frequência. As categorias de frequência são definidas usando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1

|                                                                |                                                          |                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Infeções e infestações</i></b>                           | <i>Pouco frequentes</i>                                  | Gripe, nasofaringite                                                                                                                                                                       |
| <b><i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i></b>         | <i>Pouco frequentes</i>                                  | Anemia                                                                                                                                                                                     |
| <b><i>Doenças do sistema imunitário</i></b>                    | <i>Desconhecido **</i>                                   | Reações de hipersensibilidade, incluindo casos raros de broncoespasmo, urticária e angioedema, e casos muito raros de reação/choque anafilático                                            |
| <b><i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i></b>             | <i>Frequentes Pouco frequentes Raros</i>                 | Hipocalcemia*<br>Diminuição do apetite<br>Hipofosfatemia                                                                                                                                   |
| <b><i>Perturbações do foro psiquiátrico</i></b>                | <i>Pouco frequentes</i>                                  | Insónia                                                                                                                                                                                    |
| <b><i>Doenças do sistema nervoso</i></b>                       | <i>Frequentes Pouco frequentes</i>                       | Cefaleias, tonturas<br>Letargia, parestesias, sonolência, tremor, síncope, disgeusia                                                                                                       |
| <b><i>Afeções oculares</i></b>                                 | <i>Frequentes Pouco frequentes Raros Desconhecido **</i> | Hiperemia ocular<br>Conjuntivite, dor ocular<br>Uveíte, episclerite, irite<br>Esclerite e paroftalmia                                                                                      |
| <b><i>Afeções do ouvido e do labirinto</i></b>                 | <i>Pouco frequentes</i>                                  | Vertigens                                                                                                                                                                                  |
| <b><i>Cardiopatias</i></b>                                     | <i>Frequentes Pouco frequentes</i>                       | Fibrilhação auricular<br>Palpitações                                                                                                                                                       |
| <b><i>Vasculopatias</i></b>                                    | <i>Pouco frequentes Desconhecido **</i>                  | Hipertensão, rubor<br>Hipotensão (alguns doentes tinham fatores de risco subjacentes)                                                                                                      |
| <b><i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i></b> | <i>Pouco frequentes</i>                                  | Tosse, dispneia                                                                                                                                                                            |
| <b><i>Doenças gastrointestinais</i></b>                        | <i>Frequentes Pouco frequentes</i>                       | Náuseas, vômitos, diarreia<br>Dispepsia, dor abdominal superior, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, obstipação, xerostomia, esofagite, dor de dentes, gastrite <sup>#</sup> |
| <b><i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i></b>       | <i>Pouco frequentes</i>                                  | Erupção cutânea, hiperidrose, prurido, eritema                                                                                                                                             |

|                                                                          |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i></b>      | <i>Frequentes</i>       | Mialgia, artralgia, dor óssea, raquialgia, dor nas extremidades                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                          | <i>Pouco frequentes</i> | Dor de pescoço, rigidez muscular, edema articular, espasmos musculares, dor no peito musculoesquelética, dor muscular, rigidez articular, artrite, fraqueza muscular                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                          | <i>Raros</i>            | Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas† (reação adversa da classe dos bifosfonatos)                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                          | <i>Muito raros</i>      | Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                          | <i>Desconhecido **</i>  | Osteonecrose da mandíbula (ver secções 4.4 e 4.8 Efeitos de classe)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b><i>Doenças renais e urinárias</i></b>                                 | <i>Pouco frequentes</i> | Aumento da creatinina sérica, polaquiúria, proteinúria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                          | <i>Desconhecido **</i>  | Compromisso renal. Foram notificados casos raros de insuficiência renal que requer diálise e casos raros com um desfecho fatal em doentes com disfunção renal pré-existente ou outros fatores de risco tais como idade avançada, o uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, terapêutica com diuréticos ou desidratação no período após a perfusão (ver secções 4.4 e 4.8 Efeitos de classe) |
| <b><i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i></b> | <i>Muito frequentes</i> | Pirexia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                          | <i>Frequentes</i>       | Sintomas semelhantes aos da gripe, arrepios, fadiga, astenia, dor, mal estar, reação no local de perfusão                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                          | <i>Pouco frequentes</i> | Edema periférico, sede, reação de fase aguda, dor no peito não cardíaca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                          | <i>Desconhecido **</i>  | Desidratação secundária a reações de fase aguda (sintomas que ocorrem após a toma da dose tais como pirexia, vômitos e diarreia)                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b><i>Exames complementares de diagnóstico</i></b>                       | <i>Frequentes</i>       | Aumento nos níveis da proteína C-reativa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                          | <i>Pouco frequentes</i> | Diminuição dos níveis sanguíneos de cálcio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

# Observado em doentes a tomar concomitantemente glucocorticosteróides.

\* Comum apenas na doença de Paget.

\*\* Baseado em notificações após comercialização. A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

† Identificados durante a experiência pós-comercialização.

## Descrição de reações adversas selecionadas

### Fibrilhação auricular

No ensaio HORIZON - *Pivotal Fracture Trial* [PFT] (ver secção 5.1), a incidência total de fibrilhação auricular foi de 2,5% (96 em 3.862) e 1,9% (75 em 3.852) nos doentes medicados com Aclasta e placebo, respetivamente. A taxa de acontecimentos adversos graves de fibrilhação auricular foi superior no grupo de doentes a receber Aclasta (1,3%) (51 em 3.862) comparativamente ao grupo de doentes a receber placebo (0,6%) (22 em 3.852). O mecanismo subjacente ao aumento da incidência da fibrilhação auricular não é conhecido. Nos ensaios na osteoporose (PFT, HORIZON - *Recurrent Fracture Trial* [RFT]), as incidências combinadas de fibrilhação auricular foram comparáveis entre Aclasta (2,6%) e placebo (2,1%). Para acontecimentos adversos graves de fibrilhação auricular, a incidência combinada foi de 1,3% para Aclasta e 0,8% para placebo.

### Efeitos de classe

#### Compromisso renal

O ácido zoledrónico foi associado ao compromisso renal manifestado como deterioração da função renal (isto é, aumento da creatinina sérica) e em casos raros de insuficiência renal aguda. Foi observado compromisso renal após administração do ácido zoledrónico, especialmente em doentes com disfunção prévia da função renal ou com fatores de risco adicionais (por ex. idade avançada, doentes oncológicos sujeitos a quimioterapia, tratamento concomitante com medicamentos nefrotóxicos, tratamento concomitante com diuréticos, desidratação grave), a maioria dos quais recebeu uma dose de 4 mg cada 3-4 semanas, tendo sido também observada em doentes após uma dose única.

Em ensaios clínicos na osteoporose, a alteração da depuração da creatinina (determinada anualmente antes da toma) e a incidência da falência e compromisso renal foi comparável em ambos os grupos de tratamento com Aclasta e placebo durante os três anos. Verificou-se um aumento transitório da creatinina sérica, observado durante 10 dias em 1,8% dos doentes tratados com Aclasta *versus* 0,8% dos doentes tratados com placebo.

#### Hipocalcemia

Em ensaios clínicos na osteoporose, observou-se uma diminuição significativa dos níveis séricos de cálcio (menos de 1,87 mmol/l) em cerca de 0,2% dos doentes tratados com Aclasta. Não foram observados casos de hipocalcemia sintomática.

Nos estudos na doença de Paget, foi observada hipocalcemia sintomática em aproximadamente 1% dos doentes, tendo sido resolvida em todos.

Com base em análises laboratoriais, verificou-se uma diminuição transitória e assintomática dos níveis de cálcio abaixo do intervalo de referência considerado normal (menos de 2,10 mmol/l) em 2,3% dos doentes tratados com Aclasta num ensaio clínico de grande dimensão comparativamente a 21% dos doentes tratados com Aclasta nos estudos na doença óssea de Paget. A frequência da hipocalcemia foi muito inferior após as perfusões subsequentes.

No ensaio clínico na osteoporose pós-menopáusica, no ensaio na prevenção de fraturas clínicas após fratura da anca, e nos ensaios na doença de Paget, todos os doentes receberam suplementos adequados de vitamina D e cálcio (ver também secção 4.2). No ensaio para a prevenção de fraturas clínicas após uma fratura recente da anca, os níveis de vitamina D não foram determinados por rotina, mas a maioria dos doentes tomaram uma dose de carga de vitamina D antes da administração de Aclasta (ver secção 4.2).

#### Reações locais

Num ensaio clínico de grande dimensão, após a administração do ácido zoledrónico foram notificadas reações locais no local da perfusão, tais como rubor, edema e/ou dor (0,7%).

### *Osteonecrose da mandíbula*

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula, predominantemente em doentes oncológicos tratados com medicamentos inibidores da reabsorção óssea, incluindo o ácido zoledrónico (ver secção 4.4). Num ensaio clínico de grande dimensão, em 7.736 doentes, foi notificada osteonecrose da mandíbula num doente tratado com Aclasta e num doente tratado com placebo. Têm sido notificados casos de ONM após comercialização de Aclasta.

### *Reações de fase aguda*

A percentagem geral de doentes que notificaram reações de fase aguda ou sintomas pós-dose (incluindo casos graves) após a administração de Aclasta é a seguinte (frequências provenientes do estudo no tratamento da osteoporose pós-menopausa): febre (18,1%), mialgia (9,4%), sintomas de gripe (7,8%), artralgia (6,8%) e cefaleias (6,5%), a maioria dos quais ocorreu nos primeiros 3 dias após a administração de Aclasta. A maioria desses sintomas era de natureza ligeira a moderada e ficou resolvida até 3 dias após o início do evento. A incidência destes sintomas diminuiu com doses anuais subsequentes de Aclasta. A percentagem de doentes que sofreram reações adversas foi mais baixa num estudo de menor dimensão (19,5%, 10,4%, 10,7% após a primeira, segunda e terceira perfusão, respetivamente), onde foi utilizada profilaxia contra reações adversas (ver secção 4.4).

### Notificação de suspeita de reações adversas

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

## **4.9 Sobredosagem**

A experiência clínica acerca da sobredosagem aguda é limitada. Os doentes tratados com doses superiores às recomendadas deverão ser cuidadosamente monitorizados. Caso ocorra sobredosagem com hipocalcemia clinicamente significativa, poderá conseguir-se reversão da situação através da administração oral de suplementos de cálcio e/ou com uma perfusão intravenosa de gluconato de cálcio.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

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

#### Mecanismo de ação

O ácido zoledrónico pertence à classe dos bifosfonatos que contêm nitrogénio e atua principalmente sobre o osso. É um inibidor da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A ação seletiva dos bifosfonatos no osso é baseada na sua afinidade elevada para o osso mineralizado.

O alvo molecular principal do ácido zoledrónico no osteoclasto é a enzima farnesil pirofosfato sintase. A ação de duração prolongada do ácido zoledrónico é atribuída à sua elevada afinidade para o local ativo da enzima farnesil pirofosfato sintase (FPF) e à sua forte afinidade de ligação ao mineral ósseo.

O tratamento com Aclasta diminuiu rapidamente a elevada taxa de *turnover* ósseo pós-menopáusica, tendo o nível mais baixo dos marcadores de reabsorção óssea sido observado aos 7 dias, e dos marcadores de formação óssea às 12 semanas. Atingindo o nível mais baixo, os marcadores estabilizaram no intervalo pré-menopáusico. Não ocorreu redução progressiva dos marcadores de *turnover* ósseo com a toma anual repetida.

#### Eficácia clínica no tratamento da osteoporose pós-menopáusica (PFT)

A eficácia e a segurança de Aclasta 5 mg uma vez por ano durante 3 anos consecutivos foram demonstradas, em mulheres pós-menopáusicas (7.736 mulheres com idades entre os 65-89 anos) ou com densidade mineral óssea (DMO) do colo do fémur com valor *T-score* < -1,5 e a existência de, pelo menos, duas fraturas vertebrais ligeiras ou uma fratura vertebral moderada; ou valor *T-score* DMO do colo do fémur < -2,5 com ou sem evidência de fraturas vertebrais existentes. 85% dos doentes nunca tinham sido medicados com bifosfonatos. As mulheres que foram avaliadas quanto à incidência de fraturas vertebrais, não receberam terapêutica concomitante para a osteoporose, que apenas foi permitida ao grupo de mulheres em que foi determinada a incidência de fraturas da anca e de todas as fraturas clínicas. A terapêutica concomitante para a osteoporose incluiu calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapêutica hormonal de substituição e tibolona; tendo sido excluídos outros bifosfonatos. Todas as mulheres receberam diariamente 1.000 a 1.500 mg de cálcio elementar e 400 a 1.200 UI de vitamina D.

#### Efeito nas fraturas vertebrais morfométricas

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

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

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

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

#### Efeito nas fraturas da anca

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

### Efeito em todas as fraturas clínicas

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

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

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

### Efeito na densidade mineral óssea

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

### Histologia óssea

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

### Marcadores de turnover ósseo

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

### Efeito na altura

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

### Dias de incapacidade

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

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

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

### Eficácia em todas as fraturas clínicas

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

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

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

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

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

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

#### Efeito na densidade mineral óssea (DMO)

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

#### Eficácia clínica em homens

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

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

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

A eficácia e segurança de Aclasta no tratamento e prevenção da osteoporose associada à terapêutica sistémica de longa duração com glucocorticoides foi avaliada num estudo aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação, estratificado, com controlo ativo, em 833 homens e mulheres com idades entre os 18-85 anos (idade média para os homens é 56,4 anos, para as mulheres é 53,5 anos) tratados com prednisolona oral (ou equivalente) > 7,5 mg/dia. Os doentes foram estratificados quanto à duração da utilização de glucocorticosteróides antes da aleatorização ( $\leq 3$  meses *versus* > 3 meses). O estudo teve uma duração de um ano. Os doentes foram aleatorizados para receberem uma perfusão única de Aclasta 5 mg ou risedronato oral 5 mg por dia durante um ano. Todos os participantes receberam 1.000 mg de cálcio elementar e 400 a 1.000 UI de vitamina D por dia como suplementos. A eficácia era demonstrada se fosse observada, sequencialmente, não inferioridade relativamente ao risedronato no que diz respeito à percentagem de alteração da DMO da coluna lombar aos 12 meses, relativamente ao valor basal, nas subpopulações de tratamento e prevenção, respetivamente. A maioria dos doentes continuou a receber glucocorticoides durante o período de um ano em que decorreu o ensaio.

#### Efeito na densidade mineral óssea (DMO)

O aumento da DMO na coluna lombar e no colo do fêmur aos 12 meses, foi significativamente maior no grupo tratado com Aclasta comparativamente ao risedronato (todos  $p < 0,03$ ). Na subpopulação de doentes tratados com glucocorticosteróides durante mais de 3 meses antes da aleatorização, Aclasta aumentou a DMO da coluna lombar em 4,06% *versus* 2,71% para o risedronato (diferença média: 1,36%;  $p < 0,001$ ). Na subpopulação de doentes tratados com glucocorticosteróides durante 3 meses ou menos antes da aleatorização, Aclasta aumentou a DMO da coluna lombar em 2,60% *versus* 0,64% para o risedronato (diferença média: 1,96%,  $p < 0,001$ ). O estudo não tinha potência para mostrar uma redução das fraturas clínicas comparativamente ao risedronato. A incidência das fraturas foi de 8 para os doentes tratados com Aclasta *versus* 7 para os doentes tratados com risedronato ( $p=0,8055$ ).

#### Eficácia clínica no tratamento da doença óssea de Paget

Aclasta foi estudado em doentes de ambos os sexos e de idade superior a 30 anos, com doença óssea de Paget principalmente ligeira a moderada (mediana dos níveis séricos de fosfatase alcalina 2,6–3,0 vezes superior aos valores máximos do intervalo de referência para a idade dos doentes, à data de inclusão no ensaio), conforme confirmado por evidência radiográfica.

A eficácia de uma perfusão de 5 mg de ácido zoledrónico *versus* doses diárias de 30 mg de risedronato, administrado durante 2 meses, foi demonstrada em dois ensaios comparativos de 6 meses. Após 6 meses, Aclasta mostrou taxas de resposta e de normalização da fosfatase alcalina sérica (FAS) de 96% (169/176) e 89% (156/176) comparativamente a 74% (127/171) e 58% (99/171) para o risedronato (todos os  $p < 0,001$ ).

Numa análise interina aos 6 meses, observou-se diminuição similar nos índices de gravidade da dor e de alteração das atividades diárias devida à dor, relativamente aos valores basais, tanto para Aclasta como para risedronato.

Os doentes que apresentaram resposta terapêutica no final do estudo de 6 meses foram selecionados para um estudo observacional alargado. Após observação por um período médio de 3,8 anos desde a primeira administração, dos 153 doentes tratados com Aclasta e 115 doentes tratados com risedronato que foram incluídos no estudo observacional alargado, a proporção de doentes que terminou o período de observação prolongado devido à necessidade de repetição do tratamento (avaliação clínica) foi mais elevada para o risedronato (48 doentes, ou 41,7%) em comparação com o ácido zoledrónico (11 doentes ou 7,2%). O tempo médio de finalização do período de observação prolongado devido à necessidade de repetição do tratamento para a doença óssea de Paget, desde a administração inicial foi mais longo para o ácido zoledrónico (7,7 anos) do que para o risedronato (5,1 anos).

Seis doentes que atingiram resposta terapêutica 6 meses após o tratamento com Aclasta e que, mais tarde, tiveram uma recaída da doença durante o período de observação prolongado, repetiram o tratamento com Aclasta após um tempo médio de 6,5 anos desde o tratamento inicial até à repetição do tratamento. Cinco dos 6 doentes tiveram valores de FAS normais ao mês 6 (última observação realizada, *Last Observation Carried Forward* - LOCF).

Procedeu-se à avaliação histológica do osso em 7 doentes com doença de Paget, 6 meses após tratamento com 5 mg de ácido zoledrónico. Os resultados da biópsia óssea mostraram qualidade óssea normal sem evidência de diminuição da remodelação óssea e sem evidência de deficiências ao nível da mineralização. Estes resultados foram consistentes com evidência de normalização do ciclo de remodelação óssea obtida através de marcadores bioquímicos.

### População pediátrica

Um estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo foi efetuado em doentes pediátricos com idade entre 5 e 17 anos tratados com glucocorticoides que apresentavam diminuição da densidade mineral óssea (*score-Z* da DMO da coluna lombar de 0,5 ou menos) e fratura de baixo impacto / fragilidade. A população de doentes aleatorizada neste estudo (população ITT) incluiu doentes com vários subtipos de condições reumáticas, doença inflamatória intestinal ou distrofia muscular de Duchenne. O estudo foi planeado para incluir 92 doentes; no entanto, apenas 34 doentes foram incluídos e aleatorizados para receber uma perfusão intravenosa de ácido zoledrónico por via intravenosa de 0,05 mg / kg (max. 5 mg) ou placebo por um ano. Todos os doentes receberam vitamina D e cálcio como terapêutica de base.

A perfusão de ácido zoledrónico resultou num aumento na diferença média do *score-Z* da DMO da coluna lombar pelo método dos mínimos quadrados (*least square* - LS) de 0,41 no mês 12 em relação ao valor basal e comparado com o placebo (IC 95%: 0,02, 0,81; 18 e 16 doentes, respetivamente). Nenhum efeito no *score-Z* da DMO da coluna lombar foi evidente após 6 meses de tratamento. Ao mês 12, foi observada uma redução estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) em três marcadores de *turnover* ósseo (P1NP, BSAP, NTX) no grupo do ácido zoledrónico, em comparação com o grupo placebo. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no conteúdo mineral ósseo total entre os doentes tratados com ácido zoledrónico *versus* placebo aos 6 ou 12 meses. Não há evidências claras que estabeleça uma ligação entre mudanças na DMO e prevenção de fraturas em crianças com estrutura óssea em crescimento.

Não foram observadas novas fraturas vertebrais no grupo do ácido zoledrónico em comparação com duas novas fraturas observadas no grupo placebo.

As reações adversas notificadas com mais frequência após a perfusão do ácido zoledrónico foram artralgias (28%), pirexia (22,2%), vômitos (22%), cefaleias (22%), náuseas (17%), mialgias (17%), dor (17%), diarreia (11%) e hipocalcemia (11%).

Mais doentes reportaram efeitos adversos graves no grupo do ácido zoledrónico do que no grupo placebo (5 [27,8%] doentes *versus* 1 [6,3%] doente).

Na extensão aberta de 12 meses do estudo principal mencionado acima, nenhuma nova fratura clínica foi observada. No entanto, 2 doentes, um em cada um dos grupos principais de tratamento do estudo (grupo ácido zoledrónico: 1/9, 11,1% e grupo placebo: 1/14, 7,1%), apresentaram novas fraturas morfológicas vertebrais. Não houve novas descobertas de segurança.

Não podem ser estabelecidos dados de segurança a longo prazo nesta população a partir destes estudos.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Aclasta em todos os sub-grupos da população pediátrica na doença óssea de Paget, na osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com elevado risco de fratura, na osteoporose em homens com elevado risco de fratura e na prevenção de fraturas clínicas após fratura da anca em homens e mulheres (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os seguintes dados farmacocinéticos, independentes da dose, foram obtidos em 64 doentes após perfusões únicas e múltiplas durante 5 e 15 minutos de doses de 2, 4, 8 e 16 mg de ácido zoledrónico.

### Distribuição

Após o início da perfusão de ácido zoledrónico, as concentrações plasmáticas da substância ativa aumentaram rapidamente, atingindo um valor máximo no final do período de perfusão, seguido de uma rápida diminuição para < 10% do valor máximo 4 horas depois, e para < 1% do valor máximo 24 horas depois, e com um período subsequente prolongado de concentrações muito baixas, não superiores a 0,1% dos níveis máximos.

### Eliminação

O ácido zoledrónico administrado por via intravenosa é eliminado por um processo trifásico: rápido desaparecimento bifásico da circulação sistémica, com tempos de semivida  $t_{1/2\alpha}$  de 0,24 horas e  $t_{1/2\beta}$  1,87 horas, seguido de uma longa fase de eliminação com um tempo de semivida de eliminação terminal  $t_{1/2\gamma}$  de 146 horas. Não ocorreu acumulação da substância ativa no plasma após administração de doses múltiplas, cada 28 dias. As fases iniciais de eliminação ( $\alpha$  e  $\beta$ , com os valores de  $t_{1/2}$  acima mencionados) representam possivelmente a fixação rápida no osso e a excreção renal.

O ácido zoledrónico não é metabolizado e é excretado por via renal na forma inalterada. Durante as primeiras 24 horas,  $39 \pm 16\%$  da dose administrada é eliminada na urina, enquanto que o restante liga-se principalmente ao tecido ósseo. Esta fixação ao osso é comum para todos os bifosfonatos e é presumivelmente uma consequência da analogia estrutural com o pirofosfato. Tal como com outros bifosfonatos, o tempo de retenção do ácido zoledrónico nos ossos é muito longo. É libertado do tecido ósseo, muito lentamente, de novo para a circulação sistémica e eliminado por via renal. A depuração total é de  $5,04 \pm 2,5$  l/h, independentemente da dose, sexo, idade, raça ou peso corporal. A variação intra- e interindividual relativamente à depuração plasmática de ácido zoledrónico foi de 36% e 34%, respetivamente. O aumento do tempo de perfusão de 5 para 15 minutos, provocou uma diminuição de 30% na concentração de ácido zoledrónico no final da perfusão, no entanto, não teve efeito sobre a área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo.

## Relações farmacocinética/farmacodinâmica

Não foram realizados estudos de interação com o ácido zoledrónico e outros medicamentos. Visto o ácido zoledrónico não ser metabolizado no ser humano e ter demonstrado pouca ou nenhuma capacidade de ação direta e/ou de inibição irreversível das enzimas do citocromo P450 de forma dependente do metabolismo, é pouco provável que o ácido zoledrónico reduza a depuração metabólica de substâncias que sejam metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450. O ácido zoledrónico não se liga extensivamente às proteínas plasmáticas (ligação de aproximadamente 43-55%) e a ligação é independente da concentração. Portanto, não é provável que ocorram interações resultantes da deslocação de medicamentos com extensa ligação às proteínas.

## Populações especiais (ver secção 4.2)

### Compromisso renal

A depuração renal do ácido zoledrónico correlacionou-se com a depuração da creatinina, sendo que a depuração renal representou  $75 \pm 33\%$  da depuração da creatinina, a qual teve um valor médio de  $84 \pm 29$  ml/min (variação de 22 a 143 ml/min) nos 64 doentes estudados. A ocorrência de ligeiros aumentos na  $AUC_{(0-24h)}$ , de cerca de 30% a 40% em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, comparativamente com um doente com função renal normal, e a ausência de acumulação do fármaco após administração de doses múltiplas, independentemente da função renal, sugere que não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ( $Cl_{cr} = 50-80$  ml/min) e moderado até um valor de depuração de creatinina de 35 ml/min. O uso de Aclasta é contraindicado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina  $< 35$  ml/min) devido a um risco aumentado de insuficiência renal nesta população.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

### Toxicidade aguda

A dose intravenosa única não letal mais elevada foi de 10 mg/kg peso corporal no ratinho e de 0,6 mg/kg no rato. Nos estudos de dose única administrada por perfusão no cão, a dose de 1,0 mg/kg (6 vezes a exposição terapêutica humana recomendada, com base na AUC) administrada ao longo de 15 minutos foi bem tolerada, sem efeitos renais.

### Toxicidade sub-crónica e crónica

Nos estudos de administração por perfusão intravenosa, a tolerabilidade renal do ácido zoledrónico no rato foi demonstrada para a dose de 0,6 mg/kg, por perfusão intravenosa durante 15 minutos, com intervalos de 3 dias, num total de 6 administrações (para uma dose cumulativa que corresponde a níveis de AUC de 6 vezes a exposição terapêutica humana), enquanto que a dose de 0,25 mg/kg administrada por perfusão durante 15 minutos, com 2-3 semanas de intervalo (dose cumulativa correspondente a 7 vezes a exposição terapêutica humana), foi bem tolerada no cão. Nos estudos de administração por bólus intravenoso, a dose bem tolerada diminuiu com o prolongamento do estudo: 0,2 e 0,02 mg/kg por dia foram bem toleradas durante 4 semanas no rato e no cão, respetivamente, no entanto, estes valores foram de 0,01 e 0,005 mg/kg no rato e no cão, respetivamente, após administração durante 52 semanas.

A administração repetida por períodos superiores, com doses cumulativas consideradas suficientemente excessivas em relação ao nível máximo de exposição humana, originou efeitos toxicológicos em outros órgãos, incluindo o trato gastrointestinal e o fígado, bem como no local de administração intravenosa. Desconhece-se a relevância clínica destes resultados. O dado mais frequente nos estudos de administração repetida consistiu no aumento da esponginosa primária nas metáfises dos ossos longos em animais em crescimento, o qual se observou para quase todas as doses, um dado que reflete a atividade farmacológica do composto, de inibição da reabsorção óssea.

## Toxicidade reprodutiva

Os estudos de teratogenicidade foram efetuados em duas espécies, com administração por via subcutânea. Observou-se teratogenicidade no rato para doses  $\geq 0,2$  mg/kg, a qual se manifestou por malformações esqueléticas, viscerais e externas. Observou-se distocia após administração da dose mais baixa (0,01 mg/kg peso corporal) testada no rato. Não se observaram efeitos teratogénicos ou embriofetais no coelho, apesar de ter ocorrido toxicidade materna significativa para doses de 0,1 mg/kg devido a diminuição dos níveis séricos de cálcio.

## Potencial mutagénico e carcinogénico

Nos estudos de mutagenicidade efetuados, o ácido zoledrónico não mostrou efeitos mutagénicos e os estudos de carcinogenicidade não evidenciaram potencial carcinogénico.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol

Citrato de sódio

Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com soluções contendo cálcio. Aclasta não pode ser misturado ou administrado por via intravenosa com quaisquer outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

Frasco inviolado: 3 anos

Após abertura: 24 horas a 2°C - 8°C

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

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

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

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

100 ml de solução num frasco de plástico transparente (polímero cicloolefínico), fechado com rolha de borracha bromobutílica revestida com um polímero fluorado, fecho não roscado de alumínio e tampa de polipropileno.

Aclasta é comercializado em embalagens contendo um frasco como embalagem unitária, ou em embalagens múltiplas incluindo cinco embalagens, cada uma contendo um frasco.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Apenas para utilização única.

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

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

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

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

EU/1/05/308/001

EU/1/05/308/002

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

Data da primeira autorização: 15 de abril de 2005

Data da última renovação: 19 de janeiro de 2015

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

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

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Alemanha

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

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

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

### **• Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

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

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

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

O TAIM deve assegurar que o programa educacional implementado para as indicações autorizadas no tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas e homens com elevado risco de fratura, incluindo aqueles com fratura recente da anca causada por traumatismo ligeiro, e tratamento da osteoporose associada à terapêutica sistémica de longa duração com glucocorticosteróides em mulheres pós-menopáusicas e homens com elevado risco de fratura é atualizado. Devem ser incluídos os seguintes documentos no pacote de informação destinado ao doente:

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

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CAIXA (COM BLUE BOX) PARA EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aclasta 5 mg solução para perfusão  
ácido zoledrónico

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

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Manitol, citrato de sódio e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão

1 frasco de 100 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

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

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP  
Após abertura: 24 horas a 2°C - 8°C.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

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

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

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

EU/1/05/308/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

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

Aclasta 5 mg solução para perfusão  
ácido zoledrónico

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

1 frasco contém 5 mg de ácido zoledrónico (sob a forma de monohidratado).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Manitol, citrato de sódio e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão

100 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

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

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP  
Após abertura: 24 horas a 2°C - 8°C.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

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

EU/1/05/308/001

Embalagem unitária

EU/1/05/308/002

Embalagem múltipla

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM INTERMÉDIA****CAIXA PARA A EMBALAGEM INTERMÉDIA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aclasta 5 mg solução para perfusão  
ácido zoledrónico

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

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Manitol, citrato de sódio e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão

1 frasco de 100 ml  
Componente da embalagem múltipla Não pode ser vendida separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

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

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP  
Após abertura: 24 horas a 2°C - 8°C.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

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

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

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

EU/1/05/308/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aclasta 5 mg solução para perfusão  
ácido zoledrónico

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

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Manitol, citrato de sódio e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão

Embalagem múltipla 5 frascos, cada um contém 100 ml.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

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

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP  
Após abertura: 24 horas a 2°C - 8°C.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

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

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

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

EU/1/05/308/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto Informativo: Informação para o utilizador**

### **Aclasta 5 mg solução para perfusão ácido zoledrónico**

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

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

#### **O que contém este folheto**

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

#### **1. O que é Aclasta e para que é utilizado**

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

#### **Osteoporose**

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

#### **Doença óssea de Paget**

É normal que o osso envelhecido seja removido e seja substituído por osso novo. Este processo é denominado de remodelação óssea. Na doença óssea de Paget, o processo de remodelação óssea está acelerado e o osso novo é formado de forma desordenada, o que o torna mais fraco do que o normal. Caso a doença não seja tratada, os ossos podem ficar deformados, provocando dor, e poderão partir-se. Aclasta permite a normalização do processo de remodelação óssea, assegurando a formação de osso novo normal e a recuperação da sua resistência.

## **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Aclasta**

Siga cuidadosamente todas as instruções dadas pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes da administração de Aclasta.

### **Não lhe deve ser administrado Aclasta**

- se tem alergia ao ácido zoledrónico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem hipocalcemia (níveis de cálcio no sangue muito baixos).
- se tem problemas renais graves.
- se está grávida.
- se está a amamentar.

### **Advertências e precauções**

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

- se está a ser tratado com algum medicamento que contenha ácido zoledrónico, uma vez que é a mesma substância ativa do Aclasta (ácido zoledrónico é usado em doentes adultos com certos tipos de cancro para prevenir complicações do osso ou para reduzir a quantidade de cálcio).
- se tem, ou já teve, problemas nos rins.
- se não puder tomar suplementos de cálcio diariamente.
- se lhe foram retiradas cirurgicamente do pescoço alguma ou todas as glândulas paratiroideias.
- se lhe foram retirados segmentos do seu intestino.

Um efeito secundário denominado osteonecrose da mandíbula (ONM) (lesão do osso no maxilar) tem sido notificado durante a comercialização em doentes tratados com Aclasta (ácido zoledrónico) para a osteoporose. A ONM também pode ocorrer após a interrupção do tratamento.

É importante tentar prevenir o desenvolvimento da osteonecrose dado que é uma condição dolorosa que pode ser difícil de tratar. A fim de reduzir o risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula, deve tomar algumas precauções.

Antes de receber tratamento com Aclasta, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se:

- tem algum problema na boca ou dentes tal como má saúde dentária, doença gengival ou uma extração de dente planeada;
- não consulta regularmente o dentista ou se não faz uma revisão dentária há muito tempo;
- é fumador (pois isso pode aumentar o risco de problemas dentários);
- tiver sido previamente tratado com um bisfosfonato (usado para tratar ou prevenir doenças ósseas);
- estiver a tomar medicamentos denominados corticosteroides (como prednisolona ou dexametasona);
- tem cancro

O seu médico pode pedir que se submeta a um exame dentário antes de iniciar o tratamento com Aclasta.

Durante o tratamento com Aclasta, deve manter uma boa higiene oral (incluindo lavagem de dentes regular) e fazer revisões dentárias regularmente. Se usar próteses dentárias (dentaduras) deve certificar-se se ajustam corretamente. Se estiver sob tratamento dentário ou se for submeter-se a cirurgia dentária (por exemplo, arrancar dentes), informe o seu médico sobre o seu tratamento dentário e informe o seu dentista que está a ser tratado com Aclasta. Contacte o seu médico e dentista imediatamente se tiver algum problema com a sua boca ou dentes, como dentes soltos, dor ou inchaço, ou não-cicatrização de feridas ou de supuração (deitar pus), uma vez que estes podem ser sinais de osteonecrose da mandíbula.

**Teste de monitorização**

O seu médico deve solicitar análises sanguíneas para avaliar o funcionamento dos seus rins (níveis de creatinina) antes de cada administração de Aclasta. É importante que beba pelo menos um ou dois copos de um líquido (como por exemplo água), algumas horas antes de lhe ser administrado Aclasta, tal como o seu médico ou enfermeiro lhe indicou.

**Crianças e adolescentes**

Aclasta não está recomendado para pessoas com idade inferior a 18 anos.

**Outros medicamentos e Aclasta**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

É importante para o seu médico saber todos os medicamentos que está a tomar, especialmente se está a tomar medicamentos que possam ser prejudiciais para os seus rins (por ex. aminoglicosídeos) ou diuréticos que podem causar desidratação.

**Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, não lhe pode ser administrado Aclasta.

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

**Condução de veículos e utilização de máquinas**

Se sentir tonturas enquanto toma Aclasta, não conduza ou utilize máquinas enquanto não se sentir melhor.

**Aclasta contém sódio**

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

**3. Como administrar Aclasta**

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

**Osteoporose**

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

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

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

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

**Doença de Paget**

Para o tratamento da doença de Paget, Aclasta deve ser prescrito apenas por médicos com experiência no tratamento da doença óssea de Paget.

A dose recomendada é de 5 mg em perfusão inicial, administrada numa veia pelo médico ou enfermeiro. A perfusão demorará, pelo menos, 15 minutos. Aclasta pode atuar durante um período de tempo superior a um ano. O seu médico informá-lo-á se necessita de receber tratamento novamente.

O seu médico pode recomendar a ingestão de suplementos de cálcio e vitamina D (ex. comprimidos) durante, pelo menos, os dez dias seguintes à administração de Aclasta. É importante que siga este conselho cuidadosamente, de forma a que o nível de cálcio no seu sangue não se torne muito baixo posteriormente à perfusão. O seu médico informá-lo-á sobre os sintomas associados à hipocalcemia.

#### **Aclasta com alimentos e bebidas**

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

#### **Caso se tenha esquecido de uma dose de Aclasta**

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

#### **Antes de parar a terapêutica com Aclasta**

Se está a considerar parar o tratamento com Aclasta, por favor discuta essa questão com o seu médico na próxima consulta. O seu médico aconselhá-lo-á e decidirá durante quanto tempo deve ser tratado com Aclasta.

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

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

Os efeitos indesejáveis relacionados com a primeira perfusão são muito frequentes (ocorrendo em mais de 30% dos doentes), mas são menos frequentes após as perfusões subsequentes. A maioria dos efeitos indesejáveis, tais como febre e arrepios, dor muscular ou articular e dor de cabeça, ocorrem durante os primeiros três dias após a administração de Aclasta. Os sintomas são geralmente ligeiros a moderados e desaparecem no espaço de três dias. O seu médico pode recomendar um medicamento para alívio da dor, como o ibuprofeno ou o paracetamol para redução destes efeitos indesejáveis. A possibilidade de sentir estes efeitos indesejáveis diminui com as doses subsequentes de Aclasta.

#### **Efeitos indesejáveis que podem ser graves**

##### Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

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

##### Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Inchaço, vermelhidão, dor e coceira nos olhos ou sensibilidade dos olhos à luz.

##### Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

Fale com o seu médico se tiver dor de ouvido, corrimento do ouvido e/ou uma infeção do ouvido. Estes podem ser sinais de lesões ósseas no ouvido.

##### Desconhecidos (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Dor na boca e/ou mandíbula, inchaço ou feridas não cicatrizadas na boca ou mandíbula, supuração, dormência ou sensação de peso na mandíbula, ou dente a abanar: estes podem ser sinais de lesão óssea da mandíbula (osteonecrose). Informe o seu médico e dentista imediatamente se sentir estes sintomas enquanto estiver a ser tratado com Aclasta ou depois de ter terminado o tratamento.

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

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

### **Aclasta pode causar outros efeitos indesejáveis**

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

Febre

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

Dor de cabeça, tonturas, sensação de mal estar, vômitos, diarreia, dor muscular, dor óssea e/ou nas articulações, dor de costas, dor nos braços ou pernas, sintomas gripais (ex. cansaço, arrepios, dor articular e muscular), arrepios, sensação de cansaço e perda de interesse, fraqueza, dor, indisposição, inchaço e/ou dor no local da perfusão.

Nos doentes com doença óssea de Paget: Foram reportados sintomas causados por níveis sanguíneos baixos de cálcio, tais como espasmos musculares, dormência ou sensação de formigamento, especialmente na região em redor da boca.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Gripe, infeções do trato respiratório superior, baixa contagem de glóbulos vermelhos, perda de apetite, insónia, sonolência que pode incluir diminuição do sentido de alerta e consciência, sensação de formigamento ou de dormência, fadiga extrema, tremor, perda temporária da consciência, infecção ocular ou irritação ou inflamação dolorosa e vermelhidão nos olhos, sensação de andar à roda, aumento da pressão sanguínea, rubor (vermelhidão), tosse, dificuldade em respirar, desconforto no estômago, dor abdominal, prisão de ventre, boca seca, azia, erupção cutânea (na pele), suor excessivo, comichão, vermelhidão na pele, dor de pescoço, rigidez muscular, ossos e/ou articulações, inchaço nas articulações, espasmos musculares, dor nos ombros, dor nos músculos do peito e caixa torácica, inflamação das articulações, fraqueza muscular, resultados de testes renais anormais, frequência urinária anormal, inchaço das mãos, inchaço dos tornozelos ou pés, sede, dor de dentes, alterações do paladar.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

Pode ocorrer raramente fratura atípica do osso da coxa, especialmente em doentes em tratamento prolongado da osteoporose. Informe o seu médico se sentir dor, fraqueza ou desconforto na sua anca, coxa ou virilha, uma vez que pode ser uma indicação precoce de uma possível fratura do osso da coxa. Níveis baixos de fosfato no sangue.

Desconhecidos (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):

Reações alérgicas graves incluindo tonturas e dificuldade em respirar, inchaço principalmente na cara e garganta, diminuição da pressão sanguínea, desidratação secundária a reações de fase aguda (sintomas que ocorrem após a toma da dose tais como febre, vômitos e diarreia).

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

## 5. Como conservar Aclasta

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sabem como conservar Aclasta adequadamente.

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após EXP.
- Antes de aberto, o frasco não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Após abertura do frasco, o conteúdo deverá ser utilizado imediatamente a fim de evitar contaminação microbiológica. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento prévios à utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C - 8°C. A solução refrigerada deverá atingir a temperatura ambiente previamente à administração.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Aclasta

- A substância ativa é o ácido zoledrónico. Cada frasco com 100 ml de solução contém 5 mg de ácido zoledrónico (sob a forma de monohidratado).  
Um ml de solução contém 0,05 mg de ácido zoledrónico (sob a forma de monohidratado).
- Os outros componentes são: manitol, citrato de sódio e água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de Aclasta e conteúdo da embalagem

Aclasta é uma solução límpida e incolor. Aclasta é acondicionado em frascos de plástico de 100 ml, na forma de solução para perfusão pronta a utilizar. Aclasta é dispensado em embalagens contendo um frasco como embalagem unitária ou em embalagens múltiplas incluindo cinco embalagens, cada uma contendo um frasco. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

### Fabricante

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Alemanha

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Danmark**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.  
Tel: +34 900 456 856

**France**

Sandoz  
Tél: +33 800 45 57 99

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Sandoz S.R.L.  
Tel: +40 21 40751 60

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Sandoz A/S  
Tel: +45 63 95 10 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

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

## **INFORMAÇÃO PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE**

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde (ver secção 3):

### **Como preparar e proceder à administração de Aclasta**

- Aclasta 5 mg solução para perfusão está pronto a utilizar.

Apenas para utilização única. Qualquer porção de solução não utilizada deve ser eliminada. A solução só deve ser utilizada caso se apresente límpida e sem partículas visíveis ou descoloração. Aclasta não deve ser misturado ou administrado por via intravenosa com qualquer outro medicamento e deve ser administrado através de uma via de perfusão independente a uma velocidade de perfusão constante. O tempo de perfusão não deve ser inferior a 15 minutos. Aclasta não deve ser misturado com soluções contendo cálcio. Se sujeito a refrigeração, a solução deverá atingir a temperatura ambiente antes da administração. A perfusão deverá ser preparada de acordo com técnicas assépticas. A perfusão deverá ser efetuada de acordo com a prática médica padrão.

### **Como conservar Aclasta**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após EXP.
- Antes de aberto, o frasco não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Após abertura do frasco, o conteúdo deverá ser utilizado imediatamente a fim de evitar contaminação microbológica. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento prévios à utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C - 8°C. A solução refrigerada deverá atingir a temperatura ambiente previamente à administração.