

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 anidro, correspondente a 0,0533 mg de ácido zoledrónico 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

com elevado risco de fractura, incluindo aqueles com fractura recente da anca causada por traumatismo ligeiro.

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

- em mulheres pós-menopáusicas
- em homens

com elevado risco de fractura.

Tratamento da doença óssea de Paget em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada para o tratamento da osteoporose pós-menopáusicas, da osteoporose em homens e tratamento da osteoporose associada à terapêutica sistémica de longa duração com glucocorticóides, 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 fractura recente da anca causada por traumatismo ligeiro, é recomendado administrar a perfusão de Aclasta duas semanas ou mais após a cirurgia da fractura da anca (ver secção 5.1).

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.

Repetição do tratamento na doença de Paget: não está disponível informação específica sobre a repetição do tratamento. Após um único tratamento com Aclasta em doentes com doença de Paget, observou-se um extenso período de remissão da doença nos doentes que responderam ao tratamento. No entanto, a repetição do tratamento com Aclasta pode ser considerada em doentes que tenham apresentado recorrência da doença, baseada no aumento da fosfatase alcalina sérica,

em doentes que não conseguiram atingir os valores normais de fosfatase alcalina sérica ou em doentes com sintomas, de acordo com a prática médica (ver secção 5.1).

O doente deverá ser adequadamente hidratado previamente à administração de Aclasta. Este procedimento é particularmente importante em idosos 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. Além disso, em doentes com doença de Paget, recomenda-se veementemente a administração de suplementos de cálcio correspondentes a, pelo menos, 500 mg do elemento duas vezes por dia, durante, pelo menos, os 10 dias subseqüentes à administração de Aclasta (ver secção 4.4).

Em doentes que sofreram uma fractura 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.

A incidência dos sintomas que ocorrem após a toma da dose, durante os três dias seguintes à administração de Aclasta pode ser reduzida com a administração de paracetamol ou ibuprofeno imediatamente após a perfusão de Aclasta.

Doentes com compromisso renal

Não se deve utilizar Aclasta em doentes com depuração da creatinina < 35 ml/min (ver secção 4.4).

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

Doentes com compromisso hepático

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

Doentes idosos (≥ 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

A segurança e eficácia de Aclasta em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração

Via intravenosa.

Aclasta (5 mg em 100 ml de solução preparada para perfusão) é administrado 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.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa, a qualquer bifosfonato ou a qualquer um dos excipientes.
- Doentes com hipocalcemia (ver secção 4.4).
- Durante a gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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. A insuficiência renal que requer diálise ou com um desfecho fatal ocorreu raramente em doentes com compromisso renal subjacente ou com qualquer um dos factores de risco descritos anteriormente.

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

- A depuração da creatinina deve ser determinada antes de cada dose de Aclasta.
- Aclasta não deve ser usado em doentes com depuração da creatinina < 35 ml/min (ver secção 5.2).

- 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).

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 paratiróide, 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 acção 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 do elemento 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 Aclasta (ver secção 4.8).

Aclasta contém a mesma substância activa do medicamento Zometa (ácido zoledrónico), que é usado em indicações terapêuticas oncológicas, sendo que os doentes medicados com Zometa não devem ser tratados com Aclasta.

Osteonecrose da mandíbula (ONM)

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula principalmente em doentes oncológicos tratados com regimes terapêuticos que incluíam bifosfonatos, incluindo o ácido zoledrónico. A maioria dos doentes estavam também em tratamento com quimioterapia e corticosteróides. A maioria dos casos notificados foram associados a procedimentos estomatológicos, tais como extracção dentária. Muitos doentes apresentavam sinais de infecção local incluindo osteomielite. Previamente ao tratamento com bifosfonatos em doentes com factores de risco concomitantes (por ex. cancro, quimioterapia, corticosteróides, higiene dentária inadequada), deverá considerar-se a realização de exame dentário com odontologia preventiva apropriada. Durante o tratamento, estes doentes deverão evitar, se possível, procedimentos dentários invasivos. Em doentes que desenvolvam osteonecrose da mandíbula durante o tratamento com bifosfonatos, a cirurgia dentária poderá exacerbar a situação. Em doentes que requeiram intervenções dentárias, não há dados disponíveis sugestivos de que a interrupção do tratamento com bifosfonatos reduza o risco de osteonecrose da mandíbula. O plano terapêutico de cada doente deverá ser executado com base na avaliação clínica do médico e de acordo com a avaliação risco-benefício individual.

Fracturas atípicas do fémur

Foram notificadas fracturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas com o tratamento com bisfosfonatos, principalmente em doentes a receber tratamento prolongado para a osteoporose. Estas fracturas 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 fracturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na coxa ou virilha, muitas vezes associadas às características imagiológicas de fracturas de esforço, semanas ou meses antes de apresentarem uma fractura femoral completa. As fracturas são muitas vezes bilaterais; portanto o fémur contra-lateral deve ser observado em doentes tratados com bisfosfonatos que tenham sofrido uma fractura do eixo femoral. Também foi notificada cicatrização deficiente destas fracturas. Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com bifosfonatos em doentes com suspeita de uma fractura 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 fractura de fémur incompleta.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram realizados estudos de interacção 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 interacções resultantes da deslocação de fármacos com extensa ligação às proteínas.

O ácido zoledrónico é eliminado por excreção renal. Recomenda-se precaução na utilização de Aclasta 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

Gravidez

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

Desconhece-se se o ácido zoledrónico é excretado no leite humano. Aclasta está contra-indicado durante a gravidez e em mulheres em aleitamento (ver secção 4.3).

Mulheres com potencial para engravidar

Aclasta não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar.

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

Reacções adversas, como tonturas, podem afectar a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas, embora não tenha sido estudado este efeito com Aclasta.

4.8 Efeitos indesejáveis

A percentagem total de doentes que apresentaram reacções adversas foi de 44,7%, 16,7% e 10,2% após a primeira, segunda e terceira perfusões, respectivamente. A incidência das reacções adversas após a administração da primeira perfusão foram: febre (17,1%), mialgias (7,8%), síndrome gripal (6,7%), artralgias (4,8%) e cefaleias (5,1%). A incidência destas reacções diminuiu marcadamente com doses anuais subsequentes de Aclasta, tendo a maior parte ocorrido nos três dias seguintes à administração de Aclasta. A maioria destas reacções foram ligeiras a moderadas e resolveram-se nos três dias seguintes ao seu aparecimento. A percentagem de doentes que apresentaram reacções adversas foi inferior num estudo mais pequeno (19,5%, 10,4%, 10,7% após a primeira, segunda e terceira perfusão, respectivamente), onde a profilaxia usada para as reacções adversas foi a descrita abaixo.

A incidência das reacções adversas que ocorrem durante os três dias seguintes à administração de Aclasta, pode ser reduzida com a administração de paracetamol ou ibuprofeno imediatamente após a perfusão de Aclasta conforme necessário (secção 4.2).

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, respectivamente. 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.

As reacções 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 reacções adversas são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1

<i>Infecções e infestações</i>	<i>Pouco frequentes</i>	Gripe, nasofaringite
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	<i>Pouco frequentes</i>	Anemia
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	<i>Desconhecido **</i>	Reacções de hipersensibilidade, incluindo casos raros de broncoconstrição, urticária e angioedema, e casos muito raros de reacção/choque anafiláctico
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	<i>Frequentes</i>	Hipocalcemia*
	<i>Pouco frequentes</i>	Anorexia, diminuição do apetite
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	<i>Pouco frequentes</i>	Insónia
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	<i>Frequentes</i>	Cefaleias, tonturas
	<i>Pouco frequentes</i>	Letargia, parestesias, sonolência, tremor, síncope, disgeusia
<i>Afecções oculares</i>	<i>Frequentes</i>	Hiperemia ocular
	<i>Pouco frequentes</i>	Conjuntivite, dor ocular
	<i>Raros</i>	Uveíte, episclerite, irite
	<i>Desconhecido **</i>	Esclerite e inflamação da órbita
<i>Afecções do ouvido e do labirinto</i>	<i>Pouco frequentes</i>	Vertigens
<i>Cardiopatias</i>	<i>Frequentes</i>	Fibrilhação auricular
	<i>Pouco frequentes</i>	Palpitações
<i>Vasculopatias</i>	<i>Pouco frequentes</i>	Hipertensão, rubor
	<i>Desconhecido **</i>	Hipotensão (alguns doentes tinham factores de risco subjacentes)
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	<i>Pouco frequentes</i>	Tosse, dispneia
<i>Doenças gastrointestinais</i>	<i>Frequentes</i>	Náuseas, vómitos, diarreia
	<i>Pouco frequentes</i>	Dispepsia, dor abdominal superior, dor abdominal, doença de refluxo gastresofágico, obstipação, xerostomia, esofagite, dor de dentes, gastrite [#]
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	<i>Pouco frequentes</i>	Erupção cutânea, hiperidrose, prurido, eritema
<i>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	<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 ombro, dor no peito musculoesquelética, dor muscular, rigidez articular, artrite, fraqueza muscular
	<i>Raros</i>	Fracturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas [†] (reacção adversa da

	<i>Desconhecido</i> **	classe dos bifosfonatos) Osteonecrose da mandíbula (ver secções 4.4 e 4.8 Efeitos de classe)
Doenças renais e urinárias	<i>Pouco frequentes</i> <i>Desconhecido</i> **	Aumento da creatinina sérica, polaquiúria, proteinúria 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 factores 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)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<i>Muito frequentes</i> <i>Frequentes</i> <i>Pouco frequentes</i> <i>Desconhecido</i> **	Febre Síndrome gripal, arrepios, fadiga, astenia, dor, mal estar, reacção no local de perfusão Edema periférico, sede, reacção de fase aguda, dor no peito não cardíaca Desidratação secundária aos sintomas que ocorrem após a toma da dose tais como febre, vômitos e diarreia
Exames complementares de diagnóstico	<i>Frequentes</i> <i>Pouco frequentes</i>	Aumento nos níveis da proteína C-reactiva 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.

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 factores 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-menopáusia, no ensaio na prevenção de fracturas clínicas após fractura 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 fracturas clínicas após uma fractura 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).

Reacções locais

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

Osteonecrose da mandíbula

Foram notificados casos pouco frequentes de osteonecrose (principalmente da mandíbula) predominantemente em doentes oncológicos tratados com bifosfonatos, incluindo o ácido zoledrónico. A maioria destes doentes apresentavam sinais de infecção local incluindo osteomielite, referindo-se a maior parte dos casos a doentes oncológicos após extracção dentária ou outras cirurgias dentárias. A osteonecrose da mandíbula tem múltiplos factores de riscos bem documentados incluindo diagnóstico de cancro, terapêuticas concomitantes (por ex, quimioterapia, radioterapia, corticosteróides) e condições de co-morbilidade (por ex, anemia, coagulopatias, infecção, doença dentária pré-existente). Apesar da causalidade ainda não ter sido determinada, é prudente evitar cirurgias dentárias já que pode prolongar o período de recuperação (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. Ambos os casos tiveram evolução favorável, com resolução da doença.

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 acção

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

Efeitos farmacodinâmicos

A acção selectiva 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 acção de duração prolongada do ácido zoledrónico é atribuída à sua elevada afinidade para o local activo 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-menopáusia, 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-menopáusia (PFT)

A eficácia e a segurança de Aclasta 5 mg uma vez por ano durante 3 anos consecutivos foram demonstradas, em mulheres pós-menopáusias (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 fracturas vertebrais ligeiras ou uma fractura vertebral moderada; ou valor *T-score* DMO do colo do fémur < -2,5 com ou sem evidência de fracturas vertebrais existentes. 85%

dos doentes nunca tinham sido medicados com bifosfonatos. As mulheres que foram avaliadas quanto à incidência de fracturas vertebrais, não receberam terapêutica concomitante para a osteoporose, que apenas foi permitida ao grupo de mulheres em que foi determinada a incidência de fracturas da anca e de todas as fracturas 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 fracturas vertebrais morfométricas

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

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

Resultado	Aclasta (%)	Placebo (%)	Redução absoluta na incidência de fracturas % (IC)	Redução relativa na incidência de fracturas % (IC)
Pelo menos uma nova fractura vertebral (0-1 ano)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Pelo menos uma nova fractura vertebral (0-2 anos)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Pelo menos uma nova fractura 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 fracturas vertebrais comparativamente com doentes que receberam placebo (p<0,0001).

Efeito nas fracturas da anca

Aclasta demonstrou um efeito consistente durante 3 anos, resultando numa redução de 41% do risco de ocorrência de fracturas da anca (IC 95%, 17% a 58%). A taxa de ocorrência de fractura 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 fracturas clínicas

Todas as fracturas 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 fracturas clínicas durante 3 anos, entre os tratamentos

Resultado	Aclasta (N=3.875) taxa de acontecimentos (%)	Placebo (N=3.861) taxa de acontecimentos (%)	Redução absoluta na taxa de acontecimentos de fracturas % (IC)	Redução do risco relativo da incidência de fracturas % (IC)
Qualquer fractura clínica (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Fractura clínica vertebral(2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Fractura não-vertebral (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*valor p <0,001, **valor p <0,0001				
(1) Excepto dedos das mãos, dedos dos pés e fracturas faciais				
(2) Incluindo fracturas 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-menopáusicas 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 detectada osteomalácia, fibrose medular ou formação de osso reticular. Foi detectada tetraciclina marcada em 81 das 82 biópsias de doentes tratados com Aclasta. A análise tomográfica micro-computorizada (μ CT) demonstrou aumento do volume do osso trabecular e preservação da sua arquitectura 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 (β -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 β -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 actividade 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 actividade limitada e de dias de repouso no leito devido a fracturas 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 fractura após sofrerem uma fractura recente da anca (RFT)

A incidência de fracturas clínicas, incluindo fracturas 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 fractura recente da anca (num período de 90 dias) causada por traumatismo ligeiro e que foram seguidos durante um tempo médio de 2 anos enquanto tomaram a medicação 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 fracturas 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 fractura da anca e a mediana do tempo até perfusão foi de aproximadamente seis semanas após o tratamento da fractura da anca. A incidência de fracturas clínicas durante o estudo foi a variável primária de eficácia.

Eficácia em todas as fracturas clínicas

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

Tabela 4 Comparação entre tratamentos na incidência de variáveis chave de fracturas clínicas

Observação	Aclasta (N=1.065) taxa de	Placebo (N=1.062)) taxa de	Redução absoluta Taxa de acontecimentos na	Redução do risco relativo na redução da incidência de
------------	---------------------------------	-----------------------------------	--	---

	acontecimen- -tos (%)	acontecim entos (%)	redução absoluta das fracturas % (IC)	fracturas % (IC)
Qualquer fractura clínica (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Fractura clínica vertebral (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Fractura não vertebral (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*

*valor p <0,05, **valor p <0,01
(1) Excluindo fracturas dos dedos, dedos dos pés e faciais
(2) Incluindo fracturas clínicas torácicas e das vértebras lombares

Este estudo não foi desenhado para medir diferenças significativas nas fracturas da anca mas foi observada uma tendência para redução de novas fracturas 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 fractura 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 fémur 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 fémur 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 fracturas clínicas nos homens; a incidência de fracturas clínicas foi de 6,5% 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 glucocorticóides

A eficácia e segurança de Aclasta no tratamento e prevenção da osteoporose associada à terapêutica sistémica de longa duração com glucocorticóides foi avaliada num estudo aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação, estratificado, com controlo activo, 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, respectivamente. A maioria dos doentes continuou a receber glucocorticóides 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 fémur aos 12 meses, foi significativamente maior no grupo tratado com Aclasta comparativamente ao risedronato (todos p < 0,3). 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 fracturas clínicas

comparativamente ao risedronato. A incidência das fracturas 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 Aclasta *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 actividades 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 seleccionados para um estudo observacional alargado. Após observação por um período mediano de 18 meses desde a primeira administração, dos 143 doentes tratados com Aclasta e 107 doentes tratados com risedronato que foram incluídos no estudo observacional alargado, observou-se que 141 doentes tratados com Aclasta mantiveram a resposta terapêutica comparativamente a 71 doentes tratados com risedronato. Isto corresponde a uma redução de 96% da redução do risco de recorrência nos doentes tratados com Aclasta *versus* os tratados com risedronato.

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.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão 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 fractura, na osteoporose em homens com elevado risco de fractura e na prevenção de fracturas clínicas após fractura 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.

Após o início da perfusão de ácido zoledrónico, as concentrações plasmáticas da substância activa 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.

O ácido zoledrónico administrado por via intravenosa é eliminado por um processo trifásico: rápido desaparecimento bifásico da circulação sistémica, com tempos de semi-vida $t_{1/2\alpha}$ de 0,24 horas e $t_{1/2\beta}$ 1,87 horas, seguido de uma longa fase de eliminação com um tempo de semi-vida de eliminação terminal $t_{1/2\gamma}$ de 146 horas. Não ocorreu acumulação da substância activa no plasma após administração de doses múltiplas, cada 28 dias. As fases iniciais de eliminação (α e β , 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 inter-individual relativamente à depuração plasmática de ácido

zoledrónico foi de 36% e 34%, respectivamente. 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.

Não foram realizados estudos de interacção 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 acção directa 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 interacções resultantes da deslocação de fármacos com extensa ligação às proteínas.

Populações especiais (ver secção 4.2)

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 ± 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. Não é possível proceder a recomendações posológicas em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), pois a informação disponível é limitada.

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, respectivamente, no entanto, estes valores foram de 0,01 e 0,005 mg/kg no rato e no cão, respectivamente, 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 tracto 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 reflecte a actividade farmacológica do composto, de inibição da reabsorção óssea.

Toxicidade reprodutiva

Os estudos de teratogenicidade foram efectuados 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 efectuados, 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 injectáveis

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. Para as condições de conservação do medicamento após abertura, por favor consulte a 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 5 embalagens, cada uma contendo 1 frasco.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Apenas para utilização única.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

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: 15 de Abril de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Anexo II

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO 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 DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado (A.I.M.) deve assegurar que o programa educacional implementado para a indicação autorizada no tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas e homens com elevado risco de fractura, incluindo aqueles com fractura recente da anca causada por traumatismo ligeiro, é extensivo aos potenciais prescritores afectados pela nova indicação: tratamento da osteoporose associada à terapêutica sistémica de longa duração com glucocorticosteróides em mulheres pós-menopáusicas e homens com elevado risco de fractura. O programa educacional contém o seguinte:

- Informação destinada ao médico
- Pacote de informação destinada ao doente

A informação destinada ao médico deve conter os seguintes elementos:

- Resumo das Características do Medicamento
- Um cartão relembrando as seguintes mensagens chave:
 - É necessário determinar a creatinina plasmática antes do tratamento com Aclasta
 - Não se recomenda o uso de Aclasta em doentes com depuração da creatinina < 35 ml/min
 - Aclasta está contra-indicado na gravidez e em mulheres a amamentar devido ao potencial teratogénico
 - É necessário assegurar uma hidratação adequada do doente
 - É necessário administrar Aclasta por perfusão lenta durante um período não inferior a 15 minutos
 - Regime de administração anual
 - Recomenda-se a toma de quantidades adequadas de cálcio e vitamina D em associação com o tratamento com Aclasta
 - É necessário realizar actividade física adequada, não fumar e ter uma dieta saudável
- Pacote de informação destinada ao doente

O pacote de informação destinado ao doente deve conter os seguintes elementos:

- Folheto informativo
- Aclasta está contra-indicado na gravidez e em mulheres a amamentar
- É necessário tomar suplementos de cálcio e vitamina D, realizar actividade física adequada, não fumar e ter uma dieta saudável
- Sinais e sintomas chave de efeitos secundários graves
- Quando se deve dirigir com urgência ao prestador de cuidados de saúde

• OUTRAS CONDIÇÕES

Sistema de farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 006 do Plano de Gestão do Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2. do pedido da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado (A.I.M.) deve submeter um Plano de Gestão do Risco actualizado reflectindo como risco potencial "fracturas atípicas do fémur". O Plano de Gestão do Risco deverá ser submetido até 06 de Outubro de 2011.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, qualquer actualização do PGR deve ser submetida ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

Anexo III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Aclasta 5 mg solução para perfusão
Ácido zoledrónico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(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 injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão
1 frasco de 100 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

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

VAL
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**

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

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

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

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

EU/1/05/308/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

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

Aclasta 5 mg solução para perfusão
Ácido zoledrónico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(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 injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão
1 frasco – 100 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

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

VAL
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**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB

Reino Unido

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

EU/1/05/308/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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**CARTONAGEM PARA A EMBALAGEM INTERMÉDIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aclasta 5 mg solução para perfusão
Ácido zoledrónico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(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 injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão
1 frasco de 100 ml
Componente da embalagem múltipla incluindo 5 frascos, cada um contém 100 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

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

VAL
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**

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

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

EU/1/05/308/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**RÓTULO DO FRASCO PARA A EMBALAGEM INTERMÉDIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aclasta 5 mg solução para perfusão
Ácido zoledrónico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(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 injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão
1 frasco – 100 ml
Componente da embalagem múltipla incluindo 5 frascos, cada um contém 100 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

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

VAL
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**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham

West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

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

EU/1/05/308/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

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) ACTIVA(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 injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão
Embalagem múltipla contendo 5 frascos, cada um contém 100 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

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

VAL
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**

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

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

EU/1/05/308/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Aclasta 5 mg solução para perfusão Ácido zoledrónico

Leia atentamente este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Neste folheto:

1. O que é Aclasta e para que é utilizado
2. Antes de lhe ser administrado Aclasta
3. Como administrar Aclasta
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Aclasta
6. Outras informações

1. O QUE É ACLASTA E PARA QUE É UTILIZADO

Aclasta contém a substância activa ácido zoledrónico. Pertence a um grupo de medicamentos denominados bifosfonatos e é utilizado para o tratamento de mulheres pós-menopáusicas e homens com osteoporose ou osteoporose causada pelo tratamento com esteróides e da doença óssea de Paget.

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 susceptíveis a fractura. A osteoporose também pode ocorrer em homens ou mulheres devido ao uso prolongado de esteróides, que podem afectar a resistência dos ossos. Muitos doentes com osteoporose não apresentam sintomas mas apresentam risco de fractura 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 fractura. Aclasta também é utilizado em doentes que fracturaram recentemente a anca após um traumatismo ligeiro, tal como uma queda e como tal apresentam risco de fracturas 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. ANTES DE LHE SER ADMINISTRADO ACLASTA

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

Não lhe deverá ser administrado Aclasta

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao ácido zoledrónico ou a qualquer outro componente de Aclasta.
- se tem hipocalcemia (níveis de cálcio no sangue muito baixos).
- se está grávida.
- se está a amamentar.

Tome especial cuidado com Aclasta

Informe o seu médico antes de lhe ser administrado Aclasta:

- se está a ser tratado com Zometa, uma vez que contém a mesma substância activa que o Aclasta.
- 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 (localizadas no pescoço).
- se lhe foram retirados segmentos do seu intestino.

Antes de receber tratamento com Aclasta, informe o seu médico se tem (ou teve) dor, inchaço ou dormência nas gengivas, nos maxilares ou ambos, se sente os seus maxilares pesados ou se lhe tiver caído um dente. Antes de se submeter a tratamento dentário ou cirurgia dentária, informe o seu dentista de que está a fazer tratamento com Aclasta.

Utilização em crianças

Aclasta não está recomendado para pessoas com idade inferior a 18 anos. Não foi estudado o uso de Aclasta em crianças e adolescentes.

Ao tomar Aclasta com outros medicamentos

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

É especialmente 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.

Ao tomar Aclasta com alimentos e bebidas

Assegure-se de que bebe líquidos suficientes (pelo menos um ou dois copos) antes e depois de receber o tratamento com Aclasta, de acordo com as instruções do seu médico. Tal vai ajudar a prevenir a desidratação. Pode comer normalmente no dia em que lhe vai ser administrado Aclasta. Tal é especialmente importante em doentes que tomam diuréticos e em doentes idosos.

Gravidez e aleitamento

Não existe informação adequada sobre a utilização do ácido zoledrónico em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram efeitos reprodutivos tóxicos. Adicionalmente, não existe informação acerca da utilização de Aclasta em mulheres a amamentar. Caso esteja grávida, ou planeie engravidar, não lhe pode ser administrado Aclasta.

Caso esteja a amamentar, não lhe pode ser administrado Aclasta.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

3. COMO ADMINISTRAR ACLASTA

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

O seu médico deve solicitar análises sanguíneas para analisar 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 uma bebida (como por exemplo a água), algumas horas antes de lhe ser administrado Aclasta, tal como o seu médico ou enfermeiro lhe disse.

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 fractura 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 actua durante um ano. O seu médico irá informá-lo quando deve tomar a próxima dose.

Doença de Paget

A dose recomendada é de 5 mg em perfusão única, administrada numa veia pelo médico ou enfermeiro. A perfusão demorará, pelo menos, 15 minutos. Aclasta pode actuar 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.

Caso falhe 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 SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Aclasta pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Na maioria dos casos, não é necessário tratamento específico.

Os efeitos secundários podem ocorrer dentro de certas frequências, que se definem tal como se segue:

Muito frequentes:	afecta mais do que 1 utilizador em 10
Frequentes:	afecta 1 a 10 utilizadores em 100
Pouco frequentes:	afecta 1 a 10 utilizadores em 1.000
Raros:	afecta 1 a 10 utilizadores em 10.000
Muito raros:	afecta menos de 1 utilizador em 10.000
Desconhecido:	a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

Os efeitos secundários 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 secundários, 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 secundários. A possibilidade de sentir estes efeitos secundários diminui com as doses subsequentes de Aclasta.

Efeitos secundários muito frequentes

Febre

Efeitos secundários frequentes

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, reacções cutâneas tais como vermelhidão, inchaço e/ou dor no local da perfusão.

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

Verificaram-se casos de irregularidade dos batimentos cardíacos (fibrilhação auricular) em doentes medicados com Aclasta para o tratamento da osteoporose pós-menopáusia. Actualmente, 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.

Efeitos pouco frequentes

Gripe, infecções do tracto respiratório superior, baixa contagem de glóbulos vermelhos, perda de apetite, insónia, sonolência que pode incluir diminuição do sentido de alerta e consciência, sensação de formigueiro ou de dormência, fadiga extrema, tremor, perda temporária da consciência, infecção ocular ou irritação ou inflamação dolorosa e vermelhidão nos olhos, sensibilidade dos olhos à luz, sensação de andar à roda, aumento da pressão sanguínea, rubor, tosse, dificuldade em respirar, desconforto no estômago, dor abdominal, prisão de ventre, boca seca, azia, erupção cutânea, 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.

Foram notificados efeitos secundários adicionais (frequência desconhecida): reacções alérgicas graves incluindo tonturas e dificuldade em respirar, inchaço principalmente na cara e garganta, diminuição da pressão sanguínea, dor na boca, dentes e maxilares, inchaço ou feridas na boca, dormência ou uma sensação de peso nos maxilares, ou perda de um dente, desordem renal (por ex. diminuição da produção de urina), desidratação secundária a sintomas que ocorrem após a toma da dose tais como febre, vómitos e diarreia.

Pode ocorrer raramente fractura atípica do osso da coxa, especialmente em doentes em tratamento prolongado para a osteoporose. Informe o seu médico se sentir dor, fraqueza ou desconforto na sua anca, coxa ou virilha, uma vez que pode ser uma indicação precoce de uma possível fractura do osso da coxa.

Informe o seu médico se sentir algum destes efeitos secundários.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

5. COMO CONSERVAR ACLASTA

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

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize Aclasta após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após VAL.
- 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. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Aclasta

- A substância activa 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 injectáveis.

Qual o aspecto 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 pronta a utilizar. Aclasta é dispensado em embalagens contendo um frasco

como embalagem unitária ou em embalagens múltiplas incluindo 5 embalagens, cada uma contendo 1 frasco. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

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

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

Portugal

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

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

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

Kύnpoc

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* 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 médicos e 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 efectuada de acordo com a prática médica padrão.

Como conservar Aclasta

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize Aclasta após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco.
- 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.

Anexo IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS
CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE
MEDICAMENTOS

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Aclasta

Os bifosfonatos são medicamentos utilizados para o tratamento e prevenção de distúrbios ósseos, incluindo hipercalcemia, bem como para a prevenção de problemas ósseos em doentes com cancro e para o tratamento da osteoporose e da doença de Paget.

Após uma revisão do Grupo de Trabalho de Farmacovigilância (PhVWP) realizada em 2008, concluiu-se ser necessário adicionar à Informação do Medicamento relativa aos medicamentos contendo ácido alendrónico, em toda a Europa, uma advertência relativa às fracturas de stress atípicas da parte proximal da diáfise femoral. Esta questão foi abordada de novo pelo PhVWP em Abril de 2010, dada a notificação de casos associados a outros bifosfonatos, que suportam a opinião de que as fracturas de stress atípicas são um efeito da classe dos bifosfonatos.

Na sequência dos debates do PhVWP, dos dados emergentes da literatura publicada e das notificações pós-comercialização no mercado que sugerem que as fracturas de stress atípicas podem ser um efeito da classe dos bifosfonatos, a Comissão Europeia iniciou um procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 para os medicamentos contendo bifosfonatos e remeteu a matéria para o CHMP, para dar o seu parecer sobre as medidas necessárias para garantir a utilização segura e eficaz destes medicamentos e sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

O CHMP reviu os dados disponíveis com base em estudos não-clínicos e histológicos, ensaios clínicos relevantes, estudos epidemiológicos, notificações pós-comercialização no mercado e literatura publicada.

Dados não-clínicos

Apesar de os estudos pré-clínicos terem fornecido informação limitada sobre o risco de fracturas atípicas com os bifosfonatos, alguns deles demonstraram que a supressão da renovação óssea pelos bifosfonatos pode aumentar a acumulação de microlesões e a acumulação de produtos finais da glicação avançada que resultam em alterações das propriedades biomecânicas do osso (Brennan et al, 2011, Hofstaetter et al, 2010, Mashiba et al, 2000, O'Neal et al, Tang et al, 2009¹). Contudo, nem todos os estudos pré-clínicos detectaram efeitos adversos do ácido alendrónico no osso (Burr et al²).

Definição da fractura atípica do fémur

O grupo de trabalho da Sociedade Americana para a Investigação Óssea e Mineral (ASBMR - *American Society for Bone and Mineral Research*) sobre as fracturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas definiu as características principais e secundárias da fractura femoral atípica (Shane et al, 2010³) e recomendou que, para que um caso fosse considerado uma fractura femoral

¹ Brennan O et al The effects of estrogen deficiency and bisphosphonate treatment on tissue mineralisation and stiffness in an ovine model of osteoporosis. J Biomech 2011; 44:386-90

Hofstaetter JG et al The effects of high-dose, long-term alendronate treatment on microarchitecture and bone mineral density of compact and trabecular bone in the proximal femur of adult male rabbits. Arch Orthop Trauma Surg 2010; 30: 937-944

Mashiba T et al Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. J Bone Miner Res 2000; 15: 613-620

O'Neal JM et al One year of alendronate treatment lowers microstructural stresses associated with trabecular microdamage initiation. Bone 2010; 47: 241-247

Tang SY et al Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risedronate or alendronate. Osteoporosis Int 2009; 20: 887-894

² Burr DB et al Effects of one to three years treatment with alendronate on mechanical properties of the femoral shaft in a canine model: implications for subtrocantalic femoral fracture risk. J Orthop Res 2009; 27: 1288-1292

³ Shane E et al Atypical subtrocantalic and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2010; 25: 2267-2294

atípica, teriam de estar presentes todas as características principais, ao passo que as características secundárias têm sido habitualmente descritas em casos de fracturas femorais atípicas, embora não estejam presentes em todos os doentes.

Com base no número reduzido de notificações espontâneas de fracturas femorais atípicas fragmentadas em associação com os bifosfonatos, num relato de caso publicado (Schneider, 2006⁴), bem como em dados preliminares apresentados na reunião de Outubro da ASBMR (Nitché et al, 2010⁵), o CHMP, para efeitos da sua avaliação, acordou uma definição de caso modificada que indica a “não-fragmentação” como característica secundária e não característica principal da fractura femoral atípica.

Mecanismo das fracturas atípicas

Desconhece-se o(s) mecanismo(s) do desenvolvimento das fracturas atípicas nos doentes que tomam bifosfonatos. Contudo, foram vários os possíveis mecanismos de fractura atípica que foram considerados em associação com a utilização de um bifosfonato. Ainda que a evidência seja inconclusiva, o principal mecanismo indicado consiste na eliminação da renovação óssea que conduz, indirectamente, ao envelhecimento do osso e ao atraso ou prevenção da reparação das fracturas de stress de ocorrência natural.

Estudos epidemiológicos

Apesar de alguns estudos epidemiológicos sugerirem que as fracturas subtrocantéricas e da diáfise femoral são fracturas osteoporóticas normais (Abrahamsen et al, 2009⁶, Abrahamsen, 2010⁷, Vestergaard et al, 2010⁸), outros estudos sugerem que a utilização dos bifosfonatos a longo prazo pode aumentar o risco de fracturas subtrocantéricas e da diáfise femoral (Park-Wyllie et al, 2011⁹, Wang & Bhattacharyya, 2011¹⁰). Contudo, estes estudos não estão especificamente relacionados com a fractura atípica do fémur, na medida em que não incluem informação acerca do padrão radiográfico da fractura.

A evidência obtida em estudos que fornecem informação específica sobre as fracturas femorais atípicas identificadas em radiografias sugere que estas fracturas podem estar relacionadas de forma causal com a utilização dos bifosfonatos. Os estudos de caso-controlo notificaram a existência de uma associação significativa entre o padrão da fractura do fémur atípica e a utilização dos bifosfonatos (Lenart et al, 2009¹¹, Isaacs et al, 2010¹²). Outros estudos com evidência radiográfica referiram também um aumento da incidência das fracturas femorais atípicas nos doentes tratados com bifosfonatos em comparação com os doentes não expostos, a qual pode

⁴ **Schneider P.** Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. *Geriatrics* 2006; 61: 31-33

⁵ **Nitché J et al** Subtrochanteric femoral stress fractures in patients on chronic bisphosphonate therapy: a case series. *J Bone Miner Res* 25 (Supl 1) 2010; Disponível em <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Acesso a 5 de Abril de 2011

⁶ **Abrahamsen B et al** Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1095-1102

⁷ **Abrahamsen B et al** Cumulative alendronate dose and the long term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5258-5265

⁸ **Vestergaard P et al** Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int* 2010; DOI 10.1007/s00198-010-1512y

⁹ **Park-Wyllie LY et al** Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women. *JAMA* 2011; 305:783-789

¹⁰ **Wang Z & Bhattacharyya T** Trends in Incidence of Subtrochanteric Fragility Fractures and Bisphosphonate Use Among the US Elderly, 1996–2007. *J Bone Miner Res* 2011; DOI 10.1002/jbmr.233

¹¹ **Lenart BA et al** Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1353-1362

¹² **Isaacs JD et al** Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 3384-3392

aumentar com a duração do tratamento com os bifosfonatos (Dell et al, 2010¹³, Schilcher et al, 2009¹⁴).

Notificações pós-comercialização no mercado

O número de notificações pós-comercialização no mercado relativas a possíveis fracturas do fémur atípicas que se suspeita estarem associadas aos bifosfonatos aumentou desde a revisão de 2008 do PhVWP. Ainda que o número mais elevado de possíveis fracturas femorais atípicas continue a ser notificado em associação com o ácido alendrónico para a osteoporose, foram também recebidas notificações pós-comercialização no mercado relativamente a outros bifosfonatos no caso da osteoporose (ácido etidrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico e zoledronato), e também no caso da doença de Paget (zoledronato) e indicações oncológicas (ácido ibandrónico, ácido pamidrónico e zoledronato), o que sugere que estas fracturas podem ser um efeito da classe dos bifosfonatos. A ausência de notificações com os restantes bifosfonatos, ácido clodrónico, ácido neridrónico e ácido tiludrónico, pode estar relacionada com a exposição mais baixa destes medicamentos em comparação com outros bifosfonatos, não sendo possível excluir a ausência de uma associação.

De momento, é reduzida a evidência da literatura e notificações espontâneas que fundamentam a existência de uma associação entre os bifosfonatos e fracturas atípicas noutros ossos além do fémur. A inexistência de evidência pode ser explicada pela falta de reconhecimento e notificação de fracturas atípicas noutros ossos associadas à utilização dos bifosfonatos. No entanto, também é possível que as características únicas do fémur enquanto principal osso de sustentação de peso do corpo signifiquem que as fracturas atípicas só ocorrem neste local. O potencial risco de fracturas atípicas noutros ossos além do fémur vai continuar sujeito a revisão.

Factores de risco

Foram propostos uma série de possíveis factores de risco para as fracturas femorais atípicas em associação com a utilização dos bifosfonatos. Pensa-se que a utilização a longo prazo dos bifosfonatos é o factor de risco principal para as fracturas femorais atípicas. Contudo, desconhece-se a duração ideal da utilização dos bifosfonatos na osteoporose. Actualmente, não existe evidência sólida relativamente ao significado da interrupção do tratamento com os bifosfonatos. Os glucocorticóides e os inibidores da bomba de protões (IBP) foram identificados como possíveis factores de risco importantes para a fractura do fémur atípica. O tratamento concomitante com outros medicamentos anti-reabsorção, como a terapêutica hormonal de substituição, e o raloxifeno foi igualmente referido como um possível factor de risco. Além da osteoporose, as patologias co-mórbidas mais prevalentes nos doentes com fractura do fémur atípica foram doença pulmonar obstrutiva crónica ou asma, artrite reumatóide e diabetes.

Conclusão geral

Tendo em conta toda a evidência disponível, o CHMP concluiu que a utilização dos bifosfonatos pode estar associada ao risco de fracturas femorais atípicas e, por conseguinte, recomendou a inclusão das seguintes informações na Informação do Medicamento relativa a todos os bifosfonatos:

- Adição de uma advertência na secção 4.4 do RCM (Advertências e precauções especiais de utilização) para reflectir esse risco, as principais características destas fracturas e a potencial necessidade de interrupção do tratamento no caso de suspeita de uma fractura.

¹³ Dell R et al A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009. J Bone Miner Res 25 (Supl 1) 2010; Disponível em <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Acesso a 15 de Fevereiro de 2011

¹⁴ Schilcher J et al Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonates. Acta Orthopaedica 2009; 80: 413-415

- Adição da fractura femoral atípica à secção 4.8 (Efeitos indesejáveis) do RCM, acompanhada por uma afirmação de que este efeito adverso é uma atribuição de classe de todos os bifosfonatos.

Além disso, considerando a inexistência de evidência relativamente à duração ideal do tratamento com os bifosfonatos na osteoporose, e tendo em conta que a duração do tratamento é um factor de risco para a fractura femoral atípica, o CHMP também recomendou a adição de informação à secção 4.2. da Informação do Medicamento relativa aos bifosfonatos autorizados para a osteoporose, sobre a necessidade de avaliar periodicamente, para cada doente, se será necessário continuar o tratamento com bifosfonatos, sobretudo após 5 anos de tratamento.

O CHMP concluiu que as observações desta revisão não alteram a relação global de benefícios e riscos dos bifosfonatos individuais nas indicações autorizadas.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento desencadeado pela Comissão Europeia nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 relativamente ao Aclasta.
- O Comité teve em consideração todos os dados disponíveis submetidos (pré-clínicos, clínicos, estudos epidemiológicos, notificações pós-comercialização no mercado, literatura publicada) relacionados com o risco de fracturas femorais atípicas com os bifosfonatos.
- Com base na evidência disponível, decorrente sobretudo dos estudos epidemiológicos e notificações pós-comercialização no mercado, o Comité concluiu que a utilização dos bifosfonatos pode estar associada ao risco de fracturas femorais atípicas. O CHMP concluiu também que o principal factor de risco associado a estas fracturas parece ser o tratamento a longo prazo com os bifosfonatos.
- O Comité concluiu que a Informação do Medicamento relativa a todos os bifosfonatos deveria incluir uma advertência na secção 4.4 sobre o risco de fracturas atípicas do fémur e que esta reacção adversa deveria também ser incluída na secção 4.8 dos RCM. O Comité concluiu também que deveria ser adicionada informação à secção 4.2. da Informação do Medicamento relativa aos bifosfonatos autorizados para a osteoporose, sobre a necessidade de avaliar periodicamente, para cada doente, se será necessário continuar o tratamento com bifosfonatos, sobretudo após 5 anos de tratamento.

Tendo em conta o acima referido, o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para o Aclasta (ver Anexo A), relativamente às quais o Resumo das Características do Medicamento e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo I e III B, sujeitas às condições referidas no Anexo II do presente Parecer.