

ACLASTA[®]

ácido zoledrônico

Forma farmacêutica, via de administração e apresentações:

Solução para infusão intravenosa 5 mg/100 mL acondicionada em frascos plásticos, pronta para uso. Embalagem contendo 1 frasco de 100 mL.

Via intravenosa

USO ADULTO

Composição:

Cada frasco com 100 mL de solução contém 5 mg de ácido zoledrônico (anidro), correspondente a 5,330 mg de ácido zoledrônico monoidratado.

Veículo: manitol, citrato de sódio e água para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Osteoporose: é uma doença que causa o enfraquecimento e o afinamento da estrutura dos ossos, e é comum em mulheres após a menopausa. Na menopausa, os ovários param de produzir um hormônio feminino (estrogênio), que ajuda a manter os ossos saudáveis. No decorrer da menopausa ocorre perda óssea, os ossos tornam-se mais frágeis e quebram mais facilmente. Muitas mulheres com osteoporose não apresentam sintomas, mas elas correm o risco de quebrarem os ossos, pois a osteoporose enfraquece os ossos. Aclasta fortalece o osso e, portanto, diminui a probabilidade que ele quebre. Como o Aclasta age por um longo tempo, você pode não precisar de outra dose por um ano.

Doença de *Paget* do osso: é normal que o tecido ósseo antigo seja reabsorvido e substituído por um novo tecido. Este processo é chamado de remodelação. Na doença de *Paget*, o tecido ósseo é reabsorvido em excesso e o novo tecido cresce muito rapidamente e de maneira desordenada, sendo mais fraco do que o material ósseo normal. Se a doença de *Paget* não for tratada, os ossos podem tornar-se deformados, doloridos e podem quebrar. O Aclasta age normalizando o processo de remodelação e devolvendo resistência ao osso.

O Aclasta pode agir por mais de um ano e seu médico lhe informará se você precisa ser tratado novamente.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Aclasta pertence a uma classe de medicamentos denominada bisfosfonatos e é utilizado para o tratamento da osteoporose e da doença óssea de *Paget*.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Siga cuidadosamente todas as instruções dadas pelo seu médico.

Não use Aclasta nos seguintes casos:

- Se você é alérgico (hipersensível) ao ácido zoledrônico, outros bisfosfonatos ou a qualquer um dos componentes do Aclasta;
- Se você tem hipocalcemia (quando os níveis de cálcio em seu sangue estão baixos);
- Se você estiver grávida ou planeja engravidar;
- Se você estiver amamentando.

Antes de usar Aclasta:

Certifique-se de que você tomou uma quantidade suficiente de líquido antes de iniciar o tratamento com Aclasta conforme orientação médica. Isto vai ajudar você a prevenir uma desidratação. Você pode comer normalmente no dia em que receber o tratamento com Aclasta.

Informe seu médico se você:

- está sendo tratado com ZOMETA, que contém o mesmo princípio ativo do Aclasta,
- tem ou teve algum problema nos rins,
- apresenta deficiência de cálcio ou vitamina D,
- teve uma ou mais glândulas paratireóides ou a tireóide cirurgicamente removida(s) do seu pescoço,
- teve partes do seu intestino removidas,
- teve ou tem dor, inchaço ou dormência na região da mandíbula ou perda de dentes.

Idosos: Aclasta pode ser usado por pacientes com idade igual ou acima de 65 anos.

Crianças e adolescentes: Aclasta não é recomendado para pessoas com menos de 18 anos de idade. O uso de Aclasta em crianças e adolescentes não foi estudado.

Gravidez: você não deve usar Aclasta se estiver grávida ou planeja engravidar. Consulte o seu médico, antes de tomar qualquer medicação.

Amamentação: você não deve usar Aclasta se estiver amamentando. Peça orientação do seu médico.

Dirigir e operar máquinas: não há efeitos conhecidos do Aclasta na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Tomando outros medicamentos com Aclasta:

Informe ao seu médico se você está tomando ou tomou recentemente qualquer outro medicamento inclusive os que você comprou sem receita.

É muito importante seu médico saber se você está tomando algum medicamento que possa ser prejudicial para os rins.

Aclasta não deve ser utilizado durante a amamentação. Consulte seu médico antes de usar este medicamento.

Este produto pertence à categoria de risco C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Aclasta não é recomendado para pessoas com menos de 18 anos de idade.

Informe ao médico ou cirurgião dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O Aclasta é uma solução para infusão estéril, límpida e sem cor (incolor).

Siga cuidadosamente as instruções do seu médico.

Osteoporose

A dose usual de Aclasta é de 5 mg que será administrado por meio de uma única infusão por ano na veia pelo seu médico ou enfermeiro. A infusão levará pelo menos 15 minutos.

É importante tomar suplementos de cálcio e vitamina D, indicados pelo seu médico, já que a maioria das pessoas não obtém na dieta quantidade suficiente de cálcio e vitamina D.

Doença de *Paget* do osso

A dose usual de Aclasta é de 5 mg que será administrado por meio de uma única infusão na veia pelo seu médico ou enfermeiro. A infusão levará pelo menos 15 minutos. Uma vez que o Aclasta tem longa duração, você pode não precisar de outra dose de Aclasta durante um ano ou mais.

Seu médico irá informá-lo corretamente sobre o tempo de duração do seu tratamento com Aclasta.

Seu médico pode aconselhá-lo a tomar suplementos de cálcio e vitamina D (por exemplo, comprimidos) durante pelo menos os primeiros dez dias após a administração do Aclasta. É importante que você siga este conselho cuidadosamente para que seus níveis de cálcio no sangue não fiquem muito baixos no período após a infusão (vide “Quais os males este

medicamento pode causar?”).

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Como todos os medicamentos, o Aclasta pode causar efeitos colaterais. No entanto, nem todas as pessoas os apresentam. Na maioria dos casos, nenhum tratamento específico é necessário.

Osteoporose e Doença de *Paget* do osso

Efeitos colaterais muito comuns (afetam 10 ou mais pacientes a cada 100):

- Febre, sintomas de gripe como cansaço, calafrios, dores musculares e nas articulações

Efeitos colaterais comuns (afetam menos que 10 pacientes a cada 100):

- Dor de cabeça, mal estar, diarreia, náusea, empachamento após as refeições, dor muscular, dor nos ossos e/ou juntas, cansaço, fraqueza, tontura, vômito, dor nas costas, braços ou pernas.
- Em pacientes com doença de *Paget* do osso: sintomas devido ao baixo nível de cálcio no sangue, como espasmos musculares, dormência ou sensação de formigamento, especialmente na área ao redor da boca, respiração ofegante.

Efeitos colaterais incomuns (afetam menos que 1 paciente a cada 100):

- Sensação de formigamento, sonolência, tremor, perda temporária da consciência, alteração do paladar, dor abdominal, boca seca, inflamação do esôfago, inchaço nas juntas, distúrbios alimentares, conjuntivite, vermelhidão, coceira e dor nos olhos, tontura, erupção cutânea, aumento transitório de creatinina no soro, inchaço nos tecidos e sede.

Efeitos colaterais raros (afetam menos que 1 paciente a cada 1000):

- Vermelhidão e dor nos olhos.
- Dificuldade em respirar, com chiado ou tosse.
- Erupção cutânea com prurido.
- Inchaço principalmente da face e garganta.

Efeitos colaterais muito raros (afetam menos de 1 paciente a cada 10000)

- Reação alérgica grave, incluindo tontura e dificuldade em respirar.

Efeitos colaterais relacionados à primeira infusão são muito comuns (ocorrem em mais de 40% dos pacientes) mas se tornam menos frequentes nas infusões subseqüentes. A maioria dos efeitos colaterais tais como febre e calafrios, dor nos músculos ou juntas e dor de cabeça ocorrem nos primeiros três dias após a infusão de Aclasta. Os sintomas são geralmente leves a moderados e desaparecem três dias após o início do tratamento. Seu médico pode recomendar a você algum analgésico para aliviar a sua dor e fazer com que você se sinta melhor. A probabilidade de ocorrerem esses efeitos colaterais diminui nas doses subseqüentes de Aclasta.

Podem ocorrer reações de pele como vermelhidão, inchaço e/ou dor no local de infusão.

Os bisfosfonatos (grupo de substância ao qual o Aclasta pertence) podem causar inchaço, vermelhidão, dor e coceira nos olhos ou sensibilidade do olho à luz.

Dor persistente e/ou não-cicatrização de feridas da boca e mandíbula foram relatadas principalmente em pacientes tratados com bisfosfonatos para outras doenças. Caso você apresente esses sintomas, informe seu médico ou dentista.

Batimentos cardíacos irregulares (fibrilação atrial) foram reportados em pacientes recebendo Aclasta para o tratamento de osteoporose. Não está claro se Aclasta causa esses efeitos porém você deve informar ao médico se eles ocorrerem após ter recebido o medicamento.

Se qualquer efeito colateral tornar-se sério ou se você notar efeitos colaterais não mencionados nesta bula, informe seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

ATENÇÃO: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Se for administrada acidentalmente uma grande quantidade deste medicamento, o paciente deve ser observado e receber um tratamento de suporte adequado. Caso ocorra um evento de superdose que leve a uma hipocalcemia significativa clinicamente, a reversão pode ser alcançada com uma suplementação oral de cálcio e/ou uma infusão de gluconato de cálcio.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O medicamento fechado deve ser armazenado a temperatura ambiente (entre 15 e 30° C).

Depois de aberto, deve ser usado imediatamente para evitar contaminação microbiana. Se a solução não for usada imediatamente, a sua armazenagem deve ser em refrigerador entre 2

a 8°C, por até 24 horas. Antes de reutilizá-la, a solução deve estar à temperatura ambiente. Neste caso, o tempo e as condições em que este frasco permanecer armazenado é de responsabilidade do usuário.

Não utilize Aclasta após a data de vencimento no cartucho.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS. ESTE MEDICAMENTO, DEPOIS DE ABERTO, SOMENTE PODERÁ SER CONSUMIDO EM ATÉ 24 HORAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Bisfosfonato (Código ATC: M05B A08).

Mecanismo de ação

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

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

Efeitos farmacodinâmicos

Osteoporose

O tratamento com Aclasta reduz rapidamente o *turnover* ósseo elevado da pós-menopausa com redução máxima dos marcadores de reabsorção observada no sétimo dia, e para os marcadores de formação óssea na décima segunda semana. Após este período os marcadores ósseos se estabilizaram dentro da faixa da pré-menopausa. Não houve redução progressiva dos marcadores de *turnover* ósseo com doses anuais repetidas.

Em estudos de longo prazo em animais, o ácido zoledrônico inibiu a reabsorção óssea sem afetar de forma adversa a formação óssea, mineralização ou as propriedades mecânicas do osso. Os dados histomorfométricos de experimentos de longo prazo em ratos e macacos demonstraram a resposta típica do osso a um agente anti-reabsorção com uma redução

dose-dependente na atividade osteoclástica e na frequência da ativação de novos locais de remodelação nos ossos trabeculares e nos canais de *Havers*. A remodelação óssea contínua foi observada nas amostras de ossos de todos os animais tratados com doses clinicamente relevantes de ácido zoledrônico. Não houve evidência de defeito na mineralização, nenhum acúmulo aberrante de osteóide e nenhuma formação óssea desorganizada nos animais tratados.

Doença de *Paget* do osso

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

Em dois estudos clínicos bem controlados, comparativos, randomizados de 6 meses, em pacientes com Doença de *Paget*, o Aclasta demonstrou uma resposta superior e mais rápida comparado ao risedronato. Além disso, os marcadores biológicos da formação óssea e da reabsorção óssea demonstraram normalização do *turnover* ósseo em mais pacientes tratados com Aclasta comparado aos pacientes tratados com risedronato (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”).

Propriedades Farmacocinéticas

Infusões únicas ou múltiplas de 5 e 15 minutos de 2, 4, 8 e 16 mg de ácido zoledrônico em 64 pacientes produziram os seguintes dados farmacocinéticos, os quais se acredita serem independentes da dose.

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

O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é eliminado por meio de um processo trifásico: desaparecimento rápido bifásico da circulação sistêmica com meias-vidas de $t_{1/2\alpha}$ de 0,24 e $t_{1/2\beta}$ de 1,87 horas, seguido por uma longa fase de eliminação com uma meia-vida de eliminação terminal de $t_{1/2\gamma}$ de 146 horas. Não houve acúmulo de substância ativa no plasma

após doses múltiplas administradas a cada 28 dias. As fases de disposição iniciais (com os valores de $t_{1/2}$ alfa e beta citados acima) representa presumivelmente uma rápida absorção no osso e excreção pelos rins.

O ácido zoledrônico não é metabolizado e é excretado de forma inalterada através dos rins. Durante as primeiras 24 horas, $39 \pm 16\%$ da dose administrada é recuperada na urina, enquanto o restante encontra-se principalmente ligado ao tecido ósseo. A partir do tecido ósseo é liberado de forma muito lenta para a circulação sistêmica e é então eliminado através dos rins. A depuração (*clearance*) total do corpo é de $5,04 \pm 2,5$ L/h, independente da dose, e de forma não afetada pelo sexo, idade, raça ou peso corpóreo. A variação inter e intra-paciente para a depuração (*clearance*) no plasma do ácido zoledrônico demonstrou ser de 36 e 34%, respectivamente. O aumento no tempo de infusão de 5 para 15 minutos causou uma diminuição de 30% na concentração de ácido zoledrônico no final da infusão, porém não teve efeito na área sob a concentração no plasma *versus* a curva de tempo.

Nenhum estudo específico de interação medicamentosa foi conduzido com o ácido zoledrônico. Uma vez que o ácido zoledrônico não é metabolizado em humanos e descobriu-se que a substância possui pouca ou nenhuma capacidade como atuante direto e/ou inibidora dependente de metabolismo irreversível das enzimas P450, é improvável que o ácido zoledrônico reduza a depuração (*clearance*) metabólica de substâncias que são metabolizadas através dos sistemas de enzimas do citocromo P450. O ácido zoledrônico não é altamente ligado às proteínas plasmáticas (ligação de aproximadamente 43 – 55%) e a ligação é independente da concentração. Portanto, as interações resultantes do deslocamento de fármacos com alta afinidade às proteínas são improváveis.

Populações especiais

A depuração (*clearance*) renal do ácido zoledrônico foi correlacionada à depuração (*clearance*) de creatinina, a depuração (*clearance*) renal representando $75 \pm 33\%$ da depuração (*clearance*) de creatinina, demonstrou uma média de 84 ± 29 mL/min (faixa de 22 a 143 mL/min) nos 64 pacientes estudados. Pequenos aumentos observados na $AUC_{(0-24\text{ h})}$ de aproximadamente 30 a 40% em portadores de insuficiência renal leve a moderada, comparada a um paciente com função renal normal, e a falta de acúmulo do fármaco com doses múltiplas independente da função renal, sugeriu que os ajustes de doses do ácido zoledrônico na insuficiência renal leve ($Cl_{cr} = 50$ a 80 mL/min) e moderada ($Cl_{cr} = 30$ a 50 mL/min) não são necessários. Não se recomenda o uso de Aclasta em pacientes com depuração (*clearance*) de creatinina < 35 mL/min para garantir uma margem de segurança contra disfunção renal naqueles pacientes que recebem o medicamento fora do ambiente de estudo clínico (vide “Advertências e Precauções”).

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com depuração (*clearance*) de creatinina ≥ 35 mL/min.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda

A dose intravenosa única não letal mais alta foi de 10 mg/kg de peso corpóreo em camundongos e 0,6 mg/kg em ratos. Em estudos de infusão de dose única em cães, 1,0 mg/kg (6 vezes a exposição recomendada em humanos baseada na AUC) administrada durante 15 minutos foi bem tolerada sem efeitos renais.

Toxicidade crônica e sub-crônica

Nos estudos de administração parenteral em *bolus*, o ácido zoledrônico foi bem tolerado quando administrado subcutaneamente em ratos e intravenosamente em cães em todas as doses de até 0,02 mg/kg diariamente durante 4 semanas. Administração de 0,001 mg/kg/dia subcutaneamente em ratos e 0,005 mg/kg intravenosamente uma vez a cada 2 a 3 dias em cães durante até 52 semanas, também foram bem toleradas. Em estudos de infusão intravenosa, a tolerância renal ocorreu em ratos em doses de até 0,6 mg/kg administradas como seis infusões em intervalos de 3 dias (6 vezes a dose clínica), enquanto cinco infusões de 0,25 mg/kg administradas em intervalos de 2 a 3 semanas (7 vezes a dose clínica) foram bem toleradas em cães.

Administração repetida de longo prazo em exposições cumulativas, excedendo suficientemente o máximo intencionado para a exposição humana, produziu efeitos toxicológicos em outros órgãos, incluindo o trato gastrointestinal e fígado e o local da administração intravenosa. A relevância clínica desses achados é desconhecida. O achado mais freqüente nos estudos de dose repetida compreendeu aumento da camada esponjosa na metáfise de ossos longos em animais em crescimento em quase todas as doses, um achado que reflete a atividade anti-reabsorção farmacológica do composto.

Toxicidade na reprodução

Estudos teratogênicos foram realizados em duas espécies, ambas com administração subcutânea. Foi observada teratogenicidade em ratos em doses $\geq 0,2$ mg/kg manifestada por malformações externas, viscerais e esqueléticas.

Foi observada distócia em ratos quando utilizada em dose mais baixa (0,01 mg/kg de peso corpóreo). Nenhum efeito teratológico ou de formação do embrião/feto foi observado em coelhos, embora a toxicidade materna tenha sido observada em 0,1 mg/kg em razão da diminuição nos níveis de cálcio sérico.

Potencial mutagênico e carcinogênico

O ácido zoledrônico não foi mutagênico nos testes de mutagenicidade realizados e os testes de carcinogenicidade não forneceram nenhuma evidência de potencial carcinogênico.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica para o tratamento da osteoporose pós-menopausa

A eficácia e segurança do Aclasta foi demonstrada no estudo HORIZON-PFT, um estudo multinacional, placebo-controlado, duplo-cego, randomizado que incluiu 7736 mulheres com idades entre 65 – 89 anos com: escore T do colo femoral menor ou igual a – 1,5 e pelo menos duas fraturas vertebrais pré-existentes leves ou uma fratura moderada; ou escore T do colo femoral menor ou igual a – 2,5 com ou sem evidência de fratura(s) vertebral(is) pré-existente(s). O Aclasta foi administrado uma vez ao ano por três anos consecutivos, como uma dose única de 5 mg em 100 mL de solução infundida em pelo menos 15 minutos, totalizando três doses. As duas variáveis de eficácia principais foram a incidência de fraturas vertebrais morfométricas no terceiro ano, e a incidência de fraturas de quadril por um período de duração média de 3 anos. 7736 mulheres foram avaliadas para a incidência de todas as fraturas clínicas e de quadril. Destas mulheres, 5661 foram avaliadas anualmente para a incidência de fraturas vertebrais. As mulheres que foram avaliadas para a incidência de fraturas vertebrais não receberam terapia para osteoporose concomitante, que foi permitida para mulheres que contribuíram para a avaliação de todas as fraturas clínicas e de quadril. A terapia para osteoporose concomitante incluiu: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia de reposição hormonal, tibolona; mas excluiu outros bisfosfonatos. Todas as mulheres receberam de 1000 a 1500 mg de cálcio elementar mais 400 a 1200 UI de suplementos de vitamina D por dia.

Efeito na fratura vertebral

O Aclasta reduziu significativamente a incidência de uma ou mais novas fraturas vertebrais no período de três anos e efeito já visto no período do primeiro ano de tratamento (vide Tabela 2).

Tabela 2

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

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

** p < 0,0001

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

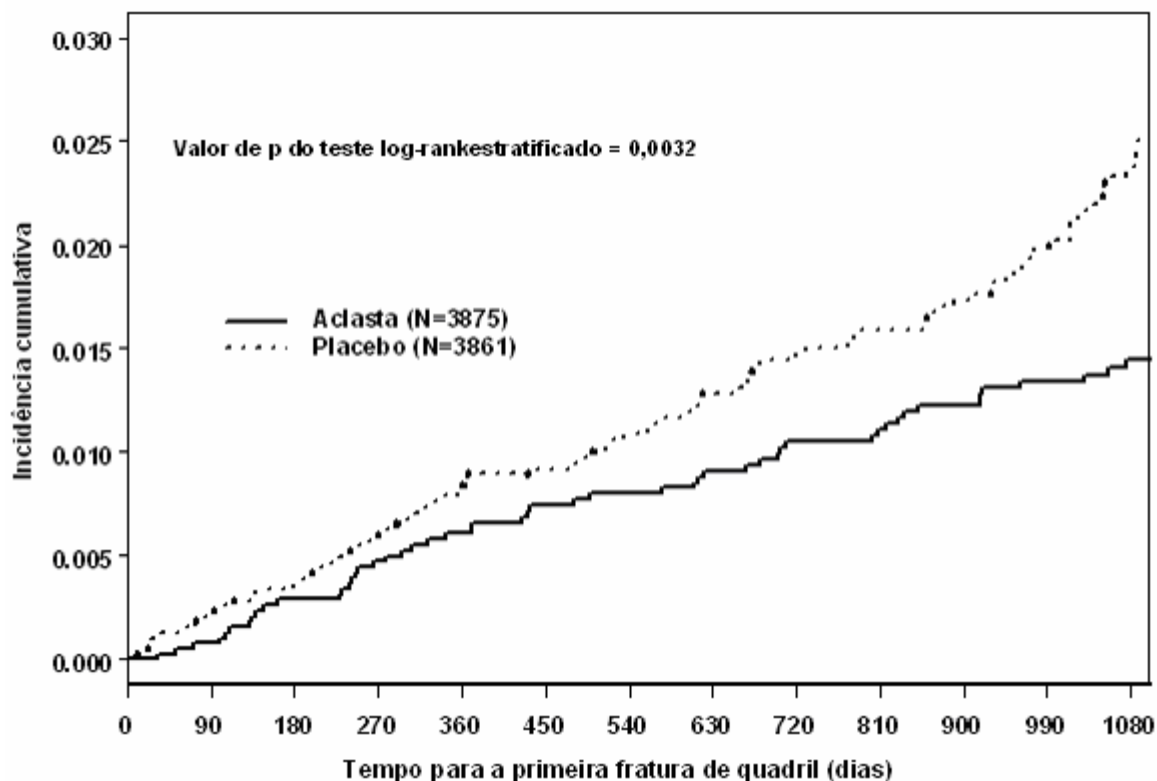
As reduções de fraturas vertebrais nos três anos foram consistentes e significativamente maiores que o placebo independente da idade, região geográfica, raça, índice de massa corpórea, número de fraturas vertebrais no início do tratamento, escore T do colo femoral ou uso prévio de bisfosfonatos. Especificamente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

Efeito na fratura de quadril

O Aclasta demonstrou uma redução de 40% no risco de fraturas de quadril em 3 anos. A taxa de eventos de fratura de quadril foi de 1,45% para os pacientes tratados com Aclasta comparado a 2,50% para os pacientes tratados com placebo. O efeito ao longo do tempo está representado na Figura 1.

Figura 1

Incidência cumulativa de fratura de quadril em 3 anos



Em mulheres que não fizeram terapia concomitante para osteoporose, Aclasta demonstrou uma redução de 40% ($p = 0,0089$) no risco de fraturas de quadril durante este período. Foi demonstrado em mulheres onde foi permitida terapia para osteoporose concomitante associada ao uso de Aclasta uma redução de 42% ($p = 0,1707$) no risco de fraturas de quadril durante este período.

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

Efeito em todas as fraturas clínicas

O Aclasta demonstrou superioridade ao placebo na redução da incidência de todas as fraturas clínicas, fraturas clínicas vertebrais e não vertebrais. Todas as fraturas clínicas foram verificadas baseadas em radiografias e/ou evidências clínicas. Um resumo dos resultados está apresentado na Tabela 3.

Tabela 3

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

| Resultado | Aclasta (N = 3875) Incidência de eventos (%) | Placebo (N = 3861) Incidência de eventos (%) | Redução absoluta na taxa de fraturas (%) | Redução de risco relativo na incidência de fraturas (%) |
|--|---|---|---|--|
| Qualquer fratura clínica ⁽¹⁾ | 8,4 | 12,9 | 4,5 | 33** |
| Fratura clínica vertebral ⁽²⁾ | 0,6 | 2,6 | 2,0 | 75** |
| Fratura não-vertebral ⁽¹⁾ | 7,9 | 10,7 | 2,8 | 25* |

*valor de p < 0,001

**valor de p < 0,0001

(1) Excluindo fraturas faciais e dos dedos das mãos e pés

(2) Incluindo fraturas vertebrais clínicas lombares e torácicas

Efeito na densidade mineral óssea (DMO)

O Aclasta aumentou significativamente a DMO na coluna lombar, quadril e no rádio distal em relação ao tratamento com placebo em todos os períodos (6, 12, 24 e 36 meses). O tratamento com Aclasta resultou num aumento de 6,9% na DMO na coluna lombar, 6,0% no quadril total, 5,0% no colo femoral e 3,2% no rádio distal nos três anos quando comparado ao placebo.

Histologia óssea

A histomorfometria óssea dinâmica em 36 pacientes com osteoporose pós-menopausa tratadas com doses anuais de Aclasta por 3 anos mostrou ossos de qualidade normal sem evidência de remodelação óssea prejudicada e nenhuma evidência de defeitos de mineralização. A análise por tomografia microcomputadorizada demonstrou preservação da arquitetura do osso trabecular em pacientes tratados com Aclasta comparado ao placebo.

Marcadores do turnover ósseo

A fosfatase alcalina específica óssea (FAO), propeptídeo sérico N-terminal do colágeno tipo I (P1NP) e beta-C-telopeptídeos sérico (b-CTX) foram avaliados em subconjuntos variando de 517 a 1246 pacientes em intervalos periódicos ao longo do estudo. O tratamento com uma dose anual de 5 mg de Aclasta reduziu os marcadores de remodelação óssea (*turnover* ósseo) ao nível da pré-menopausa. Doses repetidas não levaram a maiores reduções dos marcadores de remodelação óssea.

Efeito na altura

Nos 3 anos de estudo, a estatura foi medida anualmente usando um medidor de altura. O grupo do Aclasta revelou menor perda de estatura comparado ao placebo (4,2 mm vs. 6,7

mm respectivamente – $p < 0,0001$)

Dias de incapacitação

O Aclasta reduziu significativamente tanto os dias de atividade limitada como os dias de acamação devido a dor nas costas e fraturas comparado ao placebo (todas $p < 0,01$)

Eficácia clínica para o tratamento da Doença de *Paget* do osso

O Aclasta foi estudado em homens e mulheres acima de 30 anos com doença de *Paget* do osso, em grau leve a moderado, confirmada por evidência radiográfica (nível de fosfatase alcalina sérica média 2,6 – 3,0 vezes acima do limite superior da faixa normal de referência, específica à idade no período de inclusão no estudo).

A eficácia de uma infusão de 5 mg de ácido zoledrônico *versus* doses diárias de 30 mg de risedronato durante 2 meses foi demonstrada em dois estudos comparativos de 6 meses. A resposta terapêutica foi definida como a normalização da fosfatase alcalina sérica (FAS) ou como redução de pelo menos 75% do valor inicial no excesso de FAS ao final de 6 meses. O excesso de FAS foi definido como a diferença entre o nível medido e o ponto médio da faixa normal.

Em ambos estudos, o ácido zoledrônico demonstrou uma resposta terapêutica superior e mais rápida em comparação ao risedronato, conforme evidenciado pelos marcadores bioquímicos da formação (FAS), propeptídeo sérico N-terminal do colágeno tipo I (P1NP) e da reabsorção, CTx sérico e urinário (C-telo-peptídeos de ligação cruzada do colágeno tipo I) Após 2 anos, nos dados combinados de ambos estudos, o Aclasta mostrou uma superioridade de resposta terapêutica de 90% (158/176) e normalização da taxa de FAS de 63% (111/176) comparada a 47% (81/171) e 26% (45/171) respectivamente para o risedronato (todas $p < 0,001$). Após 6 meses, Aclasta mostrou uma resposta e níveis de normalização de 96% (169/176) e 89% (156/176) comparado a 74% (127/171) e 58% (99/171) para o risedronato (todos $p < 0,001$).

Nos resultados coletados, uma redução similar na intensidade da dor e no número de interferências da dor em relação ao período pré-tratamento foi observada ao longo de 6 meses para o Aclasta e para o risedronato.

A resposta terapêutica por subgrupo está apresentada na Tabela 4

Tabela 4

Proporção de pacientes que alcançaram resposta terapêutica aos 6 meses por fatores de doença

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

FAS = fosfatase alcalina sérica.

LSN = limite superior da normalidade. Uma resposta terapêutica é definida como a normalização da FAS ou uma redução de ≥ 75% do excesso de FAS no início do tratamento.

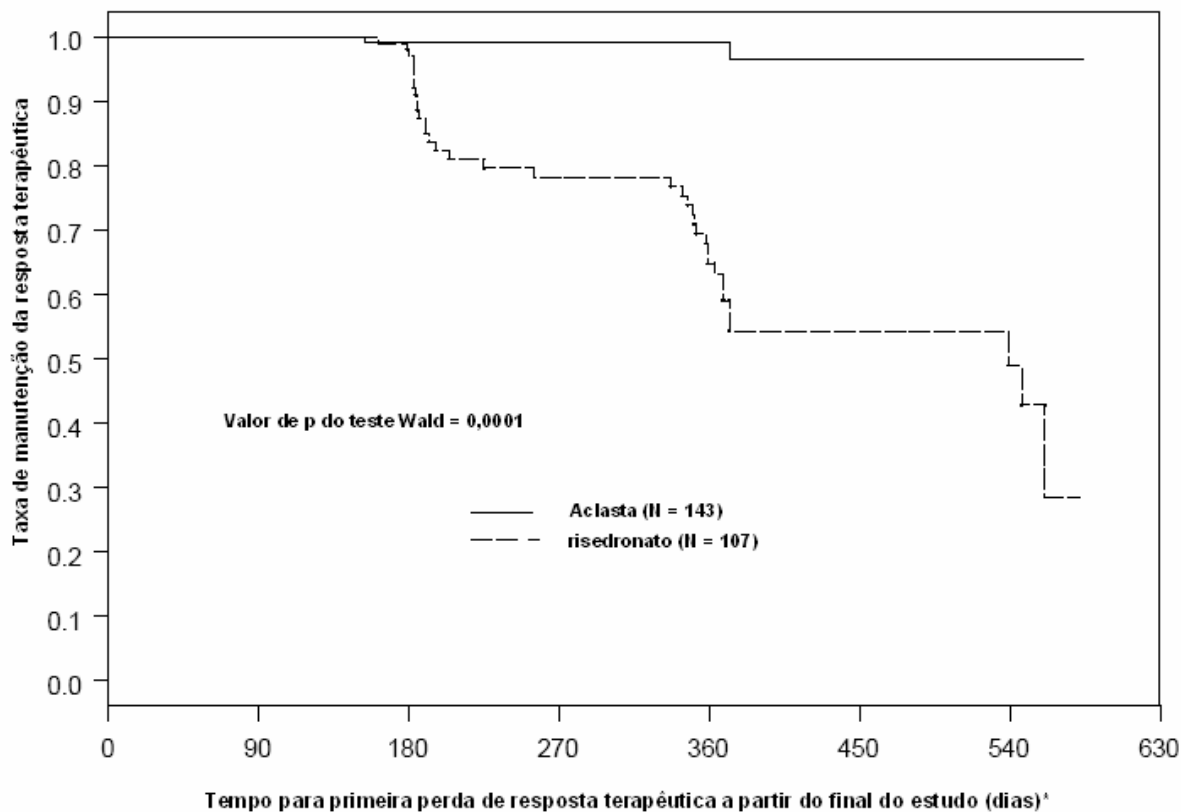
N = número de pacientes com medidas de FAS no início do tratamento e pelo menos uma medida de FAS no após o início do tratamento.

n = número de pacientes com resposta terapêutica na visita.

*Incluindo tratamento prévio com risedronato

Pacientes que foram classificados como respondedores ao final do sexto mês de estudo foram elegíveis a entrar num período de extensão de acompanhamento. Dos 143 pacientes tratados com Aclasta e 107 pacientes tratados com risedronato que entraram no estudo de extensão de observação, após uma duração média de acompanhamento de 18 meses da tomada da dose, 141 pacientes tratados com Aclasta mantiveram sua resposta terapêutica comparada a 71 pacientes tratados com risedronato.

A taxa cumulativa de manutenção da resposta terapêutica no período de extensão de acompanhamento está representado na Figura 2.

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


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

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

Estudos de segurança óssea

Investigou-se a resposta de dose e a duração da ação de uma única injeção intravenosa de ácido zoledrônico (0,8 – 500 microgramas/kg) em ratas adultas ooforectomizadas 8 meses após a administração, o que corresponde a aproximadamente 8 ciclos de remodelação e a 2,7 anos em humanos. Uma dose única de ácido zoledrônico protegeu contra perda óssea induzida pela ooforectomia; tanto a magnitude quanto a duração do efeito foram dependentes da dose. As duas doses mais altas de 100 e 500 microgramas/kg aumentaram significativamente a densidade mineral óssea total, volume ósseo trabecular, número e

densidade das conectividades trabeculares, com níveis acima daqueles que sofreram operações simuladas. Doses menores produziram um efeito menos prolongado e mais fraco. Testes mecânicos no término do estudo demonstraram um aumento dependente da dose na resistência óssea em valores acima daqueles dos controles que sofreram operações simuladas, na dose mais alta. As análises histomorfométricas e medições de níveis de osteocalcina plasmática confirmaram que a formação óssea estava presente 32 semanas pós-injeção mesmo na dose mais alta de 500 microgramas/kg. Essa dose em ratos é aproximadamente 3,4 vezes maior do que a dose de 5 mg administrada em pacientes de 50 kg. Resultados similares demonstrando uma melhora dependente da dose na massa e resistência óssea foram obtidos quando injeções subcutâneas semanais de ácido zoledrônico foram administradas em ratas ooforectomizadas (0,3 a 7,5 microgramas/kg durante 52 semanas) e macacas ooforectomizadas (0,5 a 12,5 microgramas/kg durante 69 semanas). Resumindo, os resultados forneceram evidência pré-clínica para a eficácia e segurança óssea do ácido zoledrônico em doses clinicamente relevantes.

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

INDICAÇÕES

Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa para reduzir a incidência de fraturas do quadril, vertebrais e não-vertebrais e para aumentar a densidade mineral óssea (Vide “Propriedades Farmacodinâmicas”).

Tratamento da doença de *Paget* do osso.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes do produto ou a qualquer bisfosfonato; hipocalcemia (vide “Advertências e Precauções”); gravidez e lactação (vide “Gravidez e Lactação”).

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Precauções especiais para o armazenamento

Os frascos não abertos não requerem nenhuma condição especial de armazenamento.

Depois de aberto, a solução é química e fisicamente estável por até 24 horas a 2 a 8°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Caso não seja usado imediatamente, o tempo e as condições em que este frasco permanecer armazenado é de responsabilidade do usuário e normalmente não deve exceder 24 horas a uma temperatura de 2 a 8°C.

Instruções para uso e administração

Aclasta (5 mg em 100 mL solução pronta para infusão) é administrado intravenosamente por meio de uma via de infusão com respiro, administrada a uma velocidade constante. O tempo de infusão não pode ser menor que 15 minutos.

O Aclasta não deve ser misturado ou administrado intravenosamente com qualquer outra medicação. Se refrigerado, permita que a solução refrigerada atinja temperatura ambiente antes da administração. Técnicas assépticas devem ser seguidas durante o preparo da infusão.

Apenas para uso único. Qualquer quantidade não utilizada deve ser descartada. Somente a solução límpida, livre de partículas e sem alteração de cor pode ser utilizada.

Incompatibilidades

O Aclasta, solução para injeções, não deve entrar em contato com qualquer solução contendo cálcio ou outro cátion bivalente.

Não utilize Aclasta após a data de vencimento no cartucho.

Mantenha o produto fora do alcance e vista das crianças.

POSOLOGIA

Geral

A incidência dos sintomas pós-dose que ocorreram em até 3 dias após a administração do Aclasta, podem ser reduzidos a aproximadamente 50% com a administração de paracetamol ou ibuprofeno logo após a administração de Aclasta.

Os pacientes devem estar adequadamente hidratados antes da administração de Aclasta. Isso é especialmente importante para idosos e pacientes recebendo terapia diurética.

Osteoporose na pós-menopausa

Para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa a dose recomendada é uma única infusão intravenosa de 5 mg de Aclasta administrado uma vez ao ano.

A ingestão adequada de cálcio e vitamina D é importante para mulheres com osteoporose caso a ingestão na dieta seja inadequada (vide “Advertências e Precauções”).

Doença de *Paget* do osso

Para o tratamento da Doença de *Paget*, Aclasta deve ser prescrito apenas por médicos com experiência no tratamento da doença. A dose recomendada é uma única infusão intravenosa de 5 mg de Aclasta.

Retratamento da doença de *Paget*: dados de retratamento específico não estão disponíveis. Após o tratamento com Aclasta na doença de *Paget* foi observado um período extenso de remissão em pacientes responsivos (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”). Entretanto, o retratamento com Aclasta pode ser considerado em pacientes que tiveram recidiva, baseado nos aumentos de fosfatase alcalina sérica, em pacientes que não conseguiram alcançar a normalização da fosfatase alcalina sérica, ou em pacientes com sintomas, conforme ditado pela prática médica 12 meses após a dose inicial.

Em pacientes com Doença de *Paget* a ingestão adequada de vitamina D é recomendada em associação com a administração de Aclasta. Adicionalmente, é altamente recomendável a suplementação adequada de cálcio, correspondendo a pelo menos 500 mg de cálcio elementar, duas vezes ao dia, garantidos durante os 10 dias iniciais após a administração de Aclasta (vide “Advertências e Precauções”).

Pacientes com insuficiência renal

Não se recomenda o uso de Aclasta em pacientes com depuração (*clearance*) de creatinina < 35 mL/min para garantir uma margem de segurança contra disfunção renal em pacientes que recebem o medicamento fora do ambiente de estudo clínico.

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com depuração (*clearance*) de creatinina ≥ 35 mL/min.

Pacientes com insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Idosos (≥ 65 anos)

Nenhum ajuste de dose é necessário uma vez que a biodisponibilidade, distribuição e eliminação foram similares em pacientes idosos e mais jovens.

Crianças e adolescentes

O Aclasta não é recomendado para crianças e adolescentes abaixo de 18 anos devido à falta de dados de segurança e eficácia .

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

A dose de 5 mg de ácido zoledrônico deve ser administrada em pelo menos 15 minutos.

O Aclasta contém o mesmo princípio ativo do Zometa (ácido zoledrônico), usado para indicações oncológicas, e um paciente que está sendo tratado com Zometa não deve ser tratado com Aclasta.

Os pacientes devem estar adequadamente hidratados antes da administração de Aclasta. Isso é especialmente importante para idosos e pacientes recebendo terapia diurética.

Hipocalcemia pré-existente deve ser tratada por administração adequada de cálcio e vitamina D antes do início da terapia com Aclasta (vide “Contra-indicações”). Outros distúrbios de metabolismo mineral também devem ser eficazmente tratados (por exemplo, hipoparatiroidismo; má absorção intestinal de cálcio). Os médicos devem considerar o monitoramento clínico para esses pacientes.

Disfunção Renal

Não se recomenda o uso de Aclasta em pacientes com depuração (*clearance*) de creatinina < 35 mL/min para garantir uma margem de segurança contra disfunção renal em pacientes que recebem o medicamento fora do ambiente de estudo clínico. Os pacientes devem ter a creatinina sérica avaliada antes de receber Aclasta.

Suplementação de cálcio e vitamina D

Tratamento de osteoporose pós-menopausa

A ingestão adequada de cálcio e vitamina D também é importante em mulheres com osteoporose caso a ingestão na dieta seja inadequada.

Tratamento da doença de *Paget* do osso

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

Dor músculo-esquelética

Foi relatado não frequentemente dor muscular e/ou, dor nas articulações e nos ossos, grave e ocasionalmente incapacitante em pacientes tomando bisfosfonatos, incluindo Aclasta.

Osteonecrose de mandíbula (ONM)

A osteonecrose de mandíbula foi relatada predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo o ácido zoledrônico. Muitos desses pacientes também estavam recebendo quimioterápicos e corticoesteróides. A maioria dos casos relatados foram associados com procedimentos dentais como extração dentária. Muitos apresentavam sinais de infecção local, incluindo osteomielite. Um exame dentário associado com uma odontologia preventiva apropriada deve ser considerada antes do tratamento com bisfosfonatos em pacientes com fatores de risco concomitantes (por exemplo, câncer, quimioterapia, corticoesteróides, higiene bucal precária). Durante o tratamento, estes pacientes, se possível, devem evitar procedimentos dentários invasivos. Para pacientes que desenvolveram osteonecrose de mandíbula durante a terapia com bisfosfonatos, a cirurgia dentária pode exacerbar esta condição. Para pacientes que necessitem de procedimentos dentários, não existem dados disponíveis que demonstrem se a descontinuação do tratamento com bisfosfonato reduz o risco de osteonecrose de mandíbula. A avaliação clínica do médico que está tratando o paciente deve seguir o plano de conduta de cada paciente baseado na avaliação do risco/benefício individual.

Efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas

Não existem dados que sugiram que o Aclasta afete a capacidade de dirigir ou operar

máquinas.

GRUPOS DE RISCO

Gravidez e lactação

Não existem dados sobre o uso de ácido zoledrônico em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram efeitos toxicológicos reprodutivos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). O risco potencial para humanos é desconhecido. O Aclasta é contra-indicado durante a gravidez e amamentação (vide “Contra-indicações”).

Crianças e adolescentes

O Aclasta não foi testado em crianças e adolescentes e, portanto não deve ser administrado a esses grupos etários.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos específicos de interação medicamentosa com o ácido zoledrônico. O ácido zoledrônico não é metabolizado sistemicamente e não afeta as enzimas do citocromo P450 humano *in vitro* (vide “Propriedades Farmacocinéticas”). O ácido zoledrônico não possui alta afinidade às proteínas plasmáticas (ligação de aproximadamente 43 – 55%) e, portanto, é improvável que ocorram interações resultantes de deslocamento de fármacos de alta afinidade às proteínas. O ácido zoledrônico é eliminado por excreção renal. Recomenda-se cautela quando da administração conjunta do Aclasta com fármacos que podem ter impacto significativo sobre a função renal (por exemplo, aminoglicosídeos ou diuréticos que podem causar desidratação).

REAÇÕES ADVERSAS

Osteoporose pós-menopausa e doença de *Paget*

No HORIZON-PFT, estudo multinacional, placebo-controlado, duplo-cego, randomizado Fase III, que incluiu 7736 mulheres com idade entre 65 – 89 anos (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”), não houve diferenças significantes na incidência geral de eventos adversos graves comparado ao placebo e a maioria dos eventos adversos foram leves a moderados. O Aclasta foi administrado uma vez ao ano por três anos consecutivos totalizando 3 doses.

Consistente com a administração intravenosa de bisfosfonatos, o Aclasta foi mais comumente associado com os seguintes sintomas pós-dose: febre (18,1%), mialgia (9,4%), sintomas similares aos da gripe (7,8%), artralgia (6,8%) e cefaléia (6,5%), a maioria deles ocorre até os 3 primeiros dias após a administração do Aclasta. A maioria desses sintomas

foram leves a moderados em sua natureza e regrediram em até 3 dias após o início do evento. A incidência desses sintomas diminuiu acentuadamente nas doses subseqüentes de Aclasta.

As reações adversas ao medicamento suspeitas (avaliação do investigador) de estarem associadas ao Aclasta são mostradas na Tabela 1 – muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem de gravidade decrescente.

Tabela 1

Reações adversas à droga suspeitas* (pelo menos 1%) de estarem associadas com Aclasta durante o tratamento da osteoporose pós-menopausa no estudo HORIZON-PFT

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: Cefaléia, tontura

Incomum: Letargia^{††}, parestesia, sonolência, tremor, síncope, disgeusia

Distúrbios oculares

Incomum: Conjuntivite, dor no olho, uveíte

Raro: Episclerite, irite

Distúrbios do labirinto e ouvido

Incomum: Vertigem

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos

Comum: Dispnéia[†]

Distúrbios gastrintestinais

Comum: Náusea, vômito, diarreia

Incomum: Dispepsia^{††}, dor abdominal, boca seca, esofagite

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Incomum: Erupção cutânea

Distúrbios músculo-esqueléticos

Comum: Mialgia, artralgia, dor óssea, dor nas costas, dor nas extremidades

Incomum: Tumefação articular, dor no ombro, espasmos musculares, fraqueza ou rigidez muscular

Distúrbios renais e urinários

Incomum: Aumento da creatinina sérica

Distúrbios gerais e condições no local de administração

Muito comum: Febre

| | |
|----------|---|
| Comum: | Hipocalcemia ^{††} , sintomas similares aos da gripe ^{†††} , calafrios, fadiga, astenia, dor, mal-estar, rigidez |
| Incomum: | Anorexia, edema periférico, sede |

* Incidência baseada na avaliação de causalidade do investigador e inclui aqueles eventos com uma frequência maior que o placebo

Desvios chaves nos eventos adversos dos estudos clínicos da Doença de *Paget* comparados com o estudo HORIZON-PFT na pós-menopausa estão resumidos abaixo

† Comum somente na Doença de *Paget*

†† Comum na Doença de *Paget*

††† Muito comum na Doença de *Paget*

Em um estudo de 3 anos em mulheres com osteoporose na pós-menopausa (HORIZON PFT) a incidência geral de todos os eventos adversos de fibrilação atrial foi de 2,5% (96 de 3862) no grupo com Aclasta vs. 1,9% (75 de 3862) no grupo placebo.

A incidência de eventos adversos sérios de fibrilação atrial foi de 1,3% (51 de 3862) em pacientes recebendo Aclasta comparada com 0,6% (22 de 3852) em pacientes recebendo placebo. O mecanismo responsável pelo aumento da incidência de fibrilação atrial é desconhecido.

O desequilíbrio observado neste estudo clínico não foi observado em outros estudos clínicos com o ácido zoledrônico.

Efeitos de classe

Disfunção renal

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

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

Achados Laboratoriais

No estudo HORIZON-PFT, aproximadamente 0,2% dos pacientes apresentaram diminuição

importante dos níveis de cálcio sérico (menor que 1,87 mmol/L) após a administração do Aclasta. Nenhum caso sintomático de hipocalcemia foi observado.

Nos estudos de Doença de *Paget*, foi observada hipocalcemia sintomática em aproximadamente 1% dos pacientes, e todos foram resolvidos.

Reações locais

Reações no local de infusão tais como vermelhidão, inchaço e/ou dor foram relatados (0,7%) após a administração de ácido zoledrônico.

Osteonecrose da mandíbula

Casos de osteonecrose (principalmente de mandíbula) foram relatados predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo o ácido zoledrônico (incomum). Muitos desses pacientes apresentavam sinais de infecção local incluindo osteomielite, e a maioria dos relatos se referiam a pacientes com câncer após a extração de dentes ou outras cirurgias dentárias. A osteonecrose de mandíbula possui muitos fatores de risco bem documentados incluindo um diagnóstico de câncer, terapias concomitantes (por exemplo, quimioterapia, radioterapia e corticoesteróides) e condições de co-morbidade (por exemplo, anemia, coagulopatias, infecção, doença dentária pré-existente). Embora uma relação de causalidade não tenha sido determinada, é prudente evitar cirurgias dentárias uma vez que a recuperação pode ser prolongada (vide “Advertências e Precauções”). No estudo HORIZON-PFT, em 7736 pacientes, a osteonecrose de mandíbula foi relatada em um paciente tratado com Aclasta e em um paciente tratado com placebo. Ambos os casos foram resolvidos.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram reportadas no uso após a aprovação da comercialização do ácido zoledrônico. Devido a esses relatos serem provenientes de uma população de tamanho incerto e sujeita a fatores de confusão, não é possível estimar confiavelmente sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Reações de hipersensibilidade incluindo casos raros de broncoconstrição, urticária e angioedema e casos muito raros de reação anafilática / choque foram reportadas.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

SUPERDOSE

Nenhum caso de superdose foi relatado. Na ocorrência de superdose levando a uma hipocalcemia clinicamente significativa, a reversão pode ser obtida através de complementação de cálcio oral e/ou uma infusão de gluconato de cálcio.

ARMAZENAMENTO

O medicamento fechado deve ser armazenado a temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.1026

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG
Stein – Suíça

Importado por: Novartis Biociências S.A.
Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP
CNPJ: 56.994.502/0098-62 - Indústria Brasileira.



Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

® = Marca registrada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

BPI 15/01/08 (2007-PSB/GLC-0112-s)