

ACLASTA[®]

ácido zoledrônico

Forma farmacêutica, via de administração e apresentações:

Solução para aplicação 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?

Na osteoporose, na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril em homens e mulheres na pós-menopausa, na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, no tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides e no tratamento de homens com osteoporose:

Osteoporose é uma doença onde há o enfraquecimento e o afinamento da estrutura dos ossos. Ossos frágeis podem quebrar mais facilmente. Durante a vida seu organismo mantém seus ossos fortes e saudáveis pela reposição do osso velho por osso novo. Entretanto, na osteoporose, o organismo remove o osso mais rapidamente do que aquele que é formado para a reposição. Isto causa perda da massa óssea e fraqueza nos ossos. A osteoporose é comum em mulheres após menopausa, mas com o aumento da idade pode ocorrer tanto em mulheres como em homens, também pode ocorrer devido a situações especiais como pelo uso de medicamentos chamados glicocorticoides.

Pessoas que tem um risco aumentado de osteoporose:

- de cor branca (Caucasianos) ou orientais (Asiáticos);
- magros;
- que possuem um membro da família com osteoporose;
- que não ingerem cálcio ou vitamina D suficiente;
- que não se exercitam;
- que fumam ou bebem álcool com frequência;
- que tomam medicamentos que causam perda óssea (glicocorticoide, como prednisona) por um longo período.

No início, a osteoporose normalmente não apresenta sintomas, mas pessoas com osteoporose quebram (fraturam) seus ossos mais facilmente. As fraturas mais comuns ocorrem no quadril, coluna vertebral ou ossos do punho. As fraturas da coluna vertebral podem não ser dolorosas, mas com o tempo elas podem torná-lo(a) mais baixo(a), ou seja, diminuir sua altura. Com o passar do tempo, as fraturas podem causar dor, incapacidade grave, ou perda de habilidade de locomoção. Aclasta fortalece seus ossos e, portanto, é menos provável que se quebrem.

Para o tratamento da osteoporose, no tratamento e prevenção da osteoporose induzida por glicocorticoide e na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril em homens e mulheres na pós-menopausa, Aclasta age por um longo tempo e você pode não precisar de outra dose por um ano.

Para prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, Aclasta é administrado uma vez, como aplicação única. Após um ano, seu médico decidirá se você precisa de outra dose, com base na sua resposta ao tratamento.

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 é formado 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. Aclasta age normalizando o processo de remodelação e aumentando resistência ao osso.

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?

A substância ativa do Aclasta é o ácido zoledrônico. Aclasta pertence a uma classe de medicamentos denominada bisfosfonatos e é utilizado para:

- tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa para reduzir a incidência de fraturas do quadril, vertebrais e não-vertebrais e para aumentar a densidade mineral óssea,
- prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril em homens e mulheres na pós-menopausa,
- tratamento para aumentar a densidade óssea em homens com osteoporose,
- tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides,
- prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa,
- tratamento da doença de *Paget* do osso.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Siga cuidadosamente todas as instruções do médico. Elas podem diferir das informações gerais contidas nesta bula.

Não use Aclasta nos seguintes casos:

- Se você é alérgico (hipersensível) ao ácido zoledrônico, outros bisfosfonatos ou a qualquer um dos componentes do Aclasta listados nesta bula;
- 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.

Tome cuidado especial com Aclasta

- Se você está sendo tratado com Zometa[®], que contém o mesmo princípio ativo do

Aclasta,

- Se você tem ou teve algum problema nos rins,
- Se você apresenta deficiência de cálcio ou vitamina D,
- Se você não for capaz de tomar suplementos de cálcio e vitamina D diariamente,
- Se você teve uma ou mais glândulas paratiroides ou a tireoide cirurgicamente removida(s) do seu pescoço,
- Se você teve partes do seu intestino removidas,
- Se você teve ou tem dor, inchaço ou dormência na região da mandíbula ou perda de dentes.
- Se você estiver sob tratamento odontológico ou será submetido a uma cirurgia odontológica, como por exemplo uma extração de dente, avise seu dentista que você está sendo tratado com Aclasta.

Se algum destes se aplica a você, informe seu médico antes de usar Aclasta.

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, devido a falta de dados de segurança e eficácia nesta faixa etária.

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

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

Ingestão de alimentos e bebidas com Aclasta:

Certifique-se de que você tomou uma quantidade suficiente de líquido (pelo menos um ou dois copos) antes e depois do 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.

Tomando outros medicamentos com Aclasta:

Informe 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.

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 seu médico ou cirurgião dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe 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 aplicação endovenosa - estéril, límpida e sem cor (incolor).

Siga cuidadosamente as instruções do seu médico.

Osteoporose e prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril em homens e mulheres na pós-menopausa.

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

Se você teve uma fratura de quadril recente por trauma de baixo impacto, é recomendado que o seu médico assegure concentrações séricas apropriadas de vitamina D antes da primeira aplicação de Aclasta caso uma dose de ataque de 50.000 a 125.000 UI de vitamina D por via oral ou intramuscular antes da primeira aplicação não esteja disponível. Para osteoporose e prevenção de fraturas clínicas em pacientes com fratura recente de quadril, Aclasta funciona por um ano, então você poderá precisar de outra dose após um ano.

Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa

A dose usual de Aclasta é de 5 mg administrada por meio de uma única aplicação na veia
ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

realizada pelo seu médico ou enfermeiro. A aplicação levará pelo menos 15 minutos. Após um ano, seu médico avaliará se você precisa de um retratamento baseado na sua resposta ao tratamento.

Se você não ingerir cálcio e vitamina D suficiente pela dieta, você deve tomar suplementos de cálcio e vitamina D (por exemplo em comprimidos), conforme orientação do seu médico.

Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides

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

Se você não ingerir cálcio e vitamina D suficiente pela dieta, você deve tomar suplementos de cálcio e vitamina D (por exemplo em comprimidos), conforme orientação do seu médico.

Tratamento de homens com osteoporose para aumentar da densidade mineral óssea

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

Se você não ingerir cálcio e vitamina D suficiente pela dieta, você deve tomar suplementos de cálcio e vitamina D (por exemplo em comprimidos), conforme orientação do seu médico.

Doença de Paget do osso

A dose usual de Aclasta é de 5 mg que será administrado por meio de uma única aplicação na veia pelo seu médico ou enfermeiro. A aplicação 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 lhe informará se você precisa ser tratado novamente.

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.
ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

É importante que você siga este conselho cuidadosamente para reduzir o risco de hipocalcemia (cálcio no sangue muito baixo) no período após a aplicação (vide “Quais os males este medicamento pode causar?”). Seu médico lhe informará com relação aos sintomas associados a hipocalcemia. Siga cuidadosamente todas as instruções fornecidas pelo seu médico ou enfermeiro.

Caso você se esqueça de tomar uma dose de Aclasta

Entre em contato com seu médico ou hospital o mais rápido possível para reagendar sua consulta médica.

Antes de parar a terapia com Aclasta

Se você estiver pensando em interromper seu tratamento com Aclasta, compareça a sua próxima consulta médica e discuta com seu médico. Seu médico irá aconselhá-lo e decidirá por quanto tempo você deve ser tratado com Aclasta.

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.

Se você apresentar qualquer desses efeitos colaterais, informe seu médico. No tratamento e prevenção da osteoporose na pós-menopausa, tratamento para aumentar a densidade óssea em homens com osteoporose, doença de *Paget* do osso, prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril, tratamento e prevenção de osteoporose em homens e mulheres em decorrência do tratamento com medicamentos glicocorticoides como a prednisona:

Alguns efeitos colaterais são muito comuns (podem afetar mais de 1 em 10 pacientes):
ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

- Febre.

Alguns efeitos colaterais são comuns (podem afetar entre 1 e 10 a cada 100 pacientes):

- Dor de cabeça, tontura, mal estar, vômito, diarreia, dor muscular, dor nos ossos ou juntas, dor nas costas, mãos e/ou pés, sintomas de gripe (como cansaço, calafrios, dor muscular ou juntas), calafrios, cansaço e desinteresse, fraqueza, dor, indisposição.
- 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 ou respiração ofegante.

Alguns efeitos colaterais são incomuns (podem afetar entre 1 e 10 a cada 1000 pacientes):

- Gripe, infecção do trato respiratório superior, diminuição de glóbulos vermelhos, perda de apetite, insônia, diminuição da atenção, sensação de formigamento ou adormecimento, sonolência, tremor, perda temporária da consciência, conjuntivite, infecção nos olhos, irritação e inflamação com dor e vermelhidão, vertigem, aumento da pressão arterial, rubor, tosse, respiração ofegante, indisposição gástrica, dor abdominal, constipação, boca seca, azia, erupção cutânea, sudorese excessiva, prurido, vermelhidão na pele, dor no pescoço, rigidez muscular, ossos e/ou juntas, inchaço nas juntas, espasmos musculares, dor no ombro, dor nos músculos do peito e caixa torácica, inflamação das juntas, fraqueza muscular, alteração nos resultados de testes renais, frequência urinária anormal, inchaço das mãos, tornozelos ou pés, sede, reação de fase aguda, dor no peito não-cardíaca.

Alguns efeitos colaterais são raros (podem afetar entre 1 e 10 a cada 10.000 pacientes):

- Disfunção renal (diminuição da produção de urina, por exemplo), inchaço principalmente da face e garganta.

Alguns efeitos colaterais são muito raros (podem afetar menos de 1 a cada 10.000 pacientes)

- Reação alérgica grave, incluindo tontura e dificuldade em respirar; desidratação secundária aos sintomas pós-aplicação como febre, vômito e

diarreia; diminuição da pressão sanguínea; dor na boca, dentes e mandíbula, inchaço de feridas dentro da boca, dormência ou uma sensação de peso na mandíbula, ou afrouxamento de um dente.

Outros efeitos colaterais observados: distúrbio no paladar, dor de dente, dor de estômago, sensação de batimento cardíaco forçado e/ou irregular, reações na pele no local da aplicação, sensibilidade dos olhos à luz.

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

Prevenção de osteoporose em mulheres na pós-menopausa com osteopenia

Se você tem osteopenia e está sendo tratado com Aclasta para prevenir osteoporose na pós-menopausa, você poderá apresentar outros efeitos colaterais ou poderá ter alguns dos efeitos colaterais mencionados acima mais frequentemente.

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

- Dor de cabeça, cansaço, dor muscular, dor, calafrios

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

- Perda de apetite, tremor, diminuição da atenção, conjuntivite, dor nos olhos, inflamação nos olhos, dor abdominal, constipação, suores noturnos, dor nos músculos, ossos e/ou juntas, espasmos musculares, dor nos músculos do peito e caixa torácica, dor na mandíbula, no pescoço, inchaço nas mãos, tornozelos e pés, reações cutâneas no local da aplicação, dor no peito não-cardíaca.

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

- Ansiedade, diminuição da sensibilidade da pele, distúrbios do paladar, visão borrada, dor no flanco.

Os efeitos colaterais comuns ocorrem mais frequentemente (em mais de 40% dos pacientes) após a primeira aplicação, mas são menos frequentes nas aplicações subsequentes. A maioria dos efeitos colaterais tais como febre e calafrios, dor nos músculos, ossos ou juntas e dor de cabeça ocorrem nos primeiros três dias após a

aplicação de Aclasta. Os sintomas são geralmente leves a moderados e desaparecem três dias após o início do tratamento. Paracetamol ou ibuprofeno (analgésicos leves) logo após a administração de Aclasta podem reduzir estes sintomas. A probabilidade de ocorrerem esses efeitos colaterais diminui quando você recebe doses adicionais de Aclasta.

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

Alguns efeitos colaterais podem ser graves

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

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

Dor na boca, dentes e mandíbula, inchaço de feridas dentro da boca, dormência ou uma sensação de peso na mandíbula, ou afrouxamento de um dente. Estes podem ser sinais de lesão óssea na mandíbula (osteonecrose). Informe seu dentista imediatamente se você apresentar estes sintomas.

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

Disfunções renais (diminuição da produção de urina, por exemplo) pode ocorrer. Seu médico pode fazer um exame de sangue para verificar sua função renal antes de cada dose de Aclasta. É importante para você tomar pelo menos 2 copos de líquido (como água), dentro de poucas horas antes de receber Aclasta, conforme orientação médica.

Se você apresentar qualquer desses efeitos colaterais, informe logo seu médico. 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 suplementação oral de cálcio e/ou aplicação endovenosa 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). Armazenar na embalagem original. 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

Farmacologia clínica

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

Mecanismo de ação

O ácido zoledrônico pertence à classe de bisfosfonatos contendo nitrogênio e atua especificamente nos ossos. É um inibidor da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. A ação seletiva dos bisfosfonatos no osso tem como base sua alta afinidade pelo osso mineralizado. O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é rapidamente distribuído no osso e, assim como outros bisfosfonatos, se acumula preferencialmente nos locais de 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.

Propriedades farmacodinâmicas

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 dos marcadores de formação óssea na décima segunda semana. Após este período os marcadores ósseos se estabilizaram dentro da faixa da pré-menopausa. Não houve redução progressiva dos marcadores de *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 antirreabsortivo com uma redução dose-dependente na atividade osteoclástica e da frequência de ativação de novos locais de remodelação nos ossos trabeculares e nos canais de *Havers*. A remodelação óssea contínua foi observada nas amostras de ossos de todos os animais tratados com doses clinicamente relevantes de ácido zoledrônico. Não houve evidência

ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

de defeito na mineralização, nenhum acúmulo aberrante de osteoide 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 doença assintomática à uma morbidade grave em função da dor óssea, deformidade óssea, fraturas patológicas, complicações neurológicas e outras complicações. A fosfatase alcalina sérica, marcador bioquímico de atividade da doença mais frequentemente utilizado, fornece uma medida objetiva da gravidade e atividade 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

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

O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é eliminado por meio de um processo trifásico: desaparecimento rápido bifásico da circulação sistêmica com meias-vidas de $t_{1/2\alpha}$ 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
ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

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 intrapaciente para a depuração (*clearance*) no plasma do ácido zoledrônico demonstrou ser de 36 e 34%, respectivamente. O aumento no tempo de aplicação de 5 para 15 minutos causou uma diminuição de 30% na concentração de ácido zoledrônico no final da aplicação, porém não teve efeito na área sob a concentração plasmática *versus* a curva de tempo.

Nenhum estudo específico de interação medicamentosa foi conduzido com o ácido zoledrônico. Uma vez que o ácido zoledrônico não é metabolizado em humanos e descobriu-se que a substância possui pouca ou nenhuma capacidade agonista direta e/ou inibidora irreversível dependente do metabolismo das enzimas P450, é improvável que o ácido zoledrônico reduza a depuração (*clearance*) metabólica de substâncias que são metabolizadas através do sistema de enzimas do citocromo P450. O ácido zoledrônico não é altamente ligado às proteínas plasmáticas (ligação de aproximadamente 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, sugeriram que os ajustes de doses do ácido zoledrônico na insuficiência renal leve ($Cl_{cr} = 50$ a 80 mL/min) e moderada
ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

(Cl_{cr} = 30 a 50 mL/min) não são necessários. Não se recomenda o uso 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 (vide “Advertências e Precauções”). O uso de Aclasta em pacientes com depuração (*clearance*) de creatinina < 35 mL/min não é recomendado em razão dos dados limitados de segurança clínica nesses pacientes (vide “Advertências e Precauções”). Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com depuração (*clearance*) de creatinina ≥ 35 mL/min.

Dados de segurança não-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 aplicação 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 subcrônica

Nos estudos de administração parenteral em *bolus*, o ácido zoledrônico foi bem tolerado quando administrado subcutaneamente em ratos e intravenosamente em cães em doses diárias de até 0,02 mg/kg durante 4 semanas. Administração de 0,001 mg/kg/dia subcutaneamente em ratos e de 0,005 mg/kg intravenosamente uma vez a cada 2 a 3 dias em cães durante até 52 semanas, também foram bem toleradas. Em estudos de aplicação intravenosa, a tolerância renal ocorreu em ratos em doses de até 0,6 mg/kg administradas em seis aplicações com intervalos de 3 dias (6 vezes a dose clínica), enquanto cinco aplicações 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 frequente nos estudos de dose repetida compreendeu aumento da camada esponjosa na metáfise de ossos longos em animais em crescimento em quase todas as doses, um achado que reflete a atividade de antirreabsorção farmacológica do composto.

Toxicidade na reprodução

Estudos teratogênicos foram realizados em duas espécies, ambas com administração subcutânea. Foi observada teratogenicidade em ratos com 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 de 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 na 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 administrada 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 médio 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 nenhuma outra terapia para osteoporose concomitante, o que foi permitido em parte das mulheres que contribuíram para a avaliação de todas as fraturas clínicas e de quadril. A terapia para osteoporose concomitante permitida incluiu: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia de reposição hormonal, tibolona; mas excluiu outros bisfosfonatos. Todas as
ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

mulheres receberam de 1000 a 1500 mg de cálcio elementar e suplementos de 400 a 1200 UI 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; este efeito já observado a partir do primeiro ano de tratamento (vide Tabela 1).

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

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

** p < 0,0001

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). Aclasta reduziu significativamente o risco de uma fratura vertebral nova moderada ou grave no primeiro ano (60%), no segundo ano (71%) e no terceiro ano (70%) (todas p < 0,0001).

As reduções de fraturas vertebrais nos três anos foram consistentes e significativamente maiores que o placebo 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

Aclasta demonstrou uma redução de 40% no risco de fraturas de quadril em 3 anos. A incidência de fratura de quadril foi de 1,45% para os pacientes tratados com Aclasta
 ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

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. Em mulheres onde foi permitida terapia concomitante para osteoporose associada ao uso de Aclasta, foi demonstrada uma redução de 42% ($p = 0,1707$) no risco de fraturas de quadril durante este período.

As reduções nas fraturas de quadril em 3 anos foram maiores que o placebo 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

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 2.

Tabela 2

Comparações entre tratamentos na 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 incidência de fraturas (%)	Redução de risco relativo na incidência de fraturas (%)
Qualquer fratura clínica ⁽¹⁾	8,4	12,9	4,5	33**
Fratura clínica vertebral ⁽²⁾	0,6	2,6	2,0	75**
Fratura não-vertebral ⁽¹⁾	7,9	10,7	2,8	25*

*valor de $p < 0,001$

**valor de $p < 0,0001$

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

(2) Incluindo fraturas vertebrais clínicas lombares e torácicas

Efeito na densidade mineral óssea (DMO)

ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

Aclasta aumentou significativamente a DMO na coluna lombar, quadril e rádio distal em relação ao tratamento com placebo em todos os períodos (6, 12, 24 e 36 meses). O tratamento com Aclasta resultou num aumento de 6,9% na DMO na coluna lombar, 6,0% em região de fêmur total, 5,0% no colo femoral e 3,2% no rádio distal avaliado aos 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 três anos mostrou ossos de qualidade normal sem evidência de remodelação óssea prejudicada e nenhuma evidência de defeitos de mineralização. A análise por tomografia microcomputadorizada demonstrou preservação da arquitetura do osso trabecular em pacientes tratados com Aclasta comparado ao placebo.

Marcadores da remodelação óssea (*turnover* ósseo)

A fosfatase alcalina específica óssea (FAo), propeptídeo sérico N-terminal do colágeno tipo I (P1NP) e beta-C-telopectídeos sérico (b-CTX) foram avaliados em subconjuntos variando de 517 a 1246 pacientes em intervalos pré-estabelecidos 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

A estatura foi medida anualmente usando um estadiômetro nos 3 anos de estudo. 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

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 na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril

A eficácia e segurança de Aclasta na prevenção de fraturas clínicas em pacientes que sofreram uma fratura recente de quadril por trauma de baixo impacto foi demonstrado no estudo HORIZON-RFT, um estudo multinacional, placebo-controlado, duplo-cego, randomizado com 2127 homens e mulheres com idade entre 50-95 anos (idade média de 74,5 anos). A incidência de fraturas clínicas, incluindo fraturas vertebrais, não-vertebrais e de quadril, foi avaliada em 2127 homens e mulheres com fratura recente (dentro de 90 dias) decorrente de trauma de baixo impacto que foram acompanhados por um período médio de dois anos. As seguintes terapias concomitantes de osteoporose foram permitidas: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia de reposição hormonal, tibolona, DHEAs, ipriflavona, e testosterona, como reposição hormonal no caso de homens com hipogonadismo, foram excluídos pacientes em terapia com outros bisfosfonatos ou paratormônio

Aclasta foi aplicado uma vez por ano como dose única de 5 mg em solução de 100 mL, administrado em pelo menos 15 minutos, até que pelo menos 211 pacientes tivessem fraturas clínicas confirmadas na população de estudo. Os níveis de vitamina D não foram rotineiramente medidos mas um bolus de vitamina D (50.000 a 125.000 por via oral ou intramuscular) foi administrado na maioria dos pacientes, duas semanas antes da aplicação.

Todos os participantes receberam suplemento diário de 1000 a 1500 mg de cálcio elementar associado a 800 a 1200 UI de vitamina D. A variável primária de eficácia foi a incidência de fraturas clínicas no decorrer do estudo.

Efeitos em todas fraturas clínicas

No estudo HORIZON-RFT, o tratamento com Aclasta reduziu significativamente a incidência de qualquer fratura clínica em 35%. Houve também uma redução de 46% no
ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

risco de fratura clínica vertebral; uma redução de 27% no risco de fraturas não-vertebrais. Foi observado um risco reduzido em 30% nas fraturas de quadril subsequentes para o grupo em uso de Aclasta que não atingiu significância estatística.

A incidência de mortalidade por todas as causas foi de 10% (101 pacientes) no grupo tratado com Aclasta, em comparação com 13% (141 pacientes) no grupo placebo. Isto corresponde a uma redução de 28% no risco de mortalidade por todas as causas ($p=0,01$).

Tabela 3

Comparações entre-tratamento quanto a incidência de variáveis primárias de fratura clínica

Resultado	Aclasta (N = 1064) incidência de evento (%)	Placebo (N = 1063) incidência de evento (%)	Redução absoluta na incidência de evento de fratura (%)	Redução de risco relativo na incidência de fratura (%)
Qualquer fratura clínica ⁽¹⁾	8,6	13,9	5,3	35**
Fratura clínica vertebral ⁽²⁾	1,7	3,8	2,1	46*
Fratura não-vertebral ⁽¹⁾	7,6	10,7	3,1	27*
Fratura de quadril	2,0	3,5	1,5	30

*valor de $p < 0,05$

**valor de $p < 0,005$

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

(2) Incluindo fraturas vertebrais torácicas e lombares

Efeito na densidade mineral óssea (DMO)

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

Tratamento de osteoporose em homens

A eficácia e a segurança do ACLASTA em homens com osteoporose primária ou osteoporose decorrente de hipogonadismo foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, ativo-controlado com 302 homens com faixa etária entre 25 a 86 anos (idade média de 64 anos). A duração do estudo foi de dois anos. Os pacientes foram randomizados para o uso de ACLASTA, que foi administrado uma vez ao ano na forma de aplicação endovenosa única anual de 5 mg em 100 mL durante 15 minutos em um total de duas doses, ou para o uso de 70 mg de alendronato por via oral, semanalmente, por dois anos. Todos os participantes receberam 1000 mg de cálcio elementar e 800 a 1000 UI de suplemento de vitamina D por dia. A eficácia era demonstrada caso a não-inferioridade ao alendronato fosse comprovada em relação à alteração na porcentagem da DMO de coluna lombar em 24 meses com relação ao início do estudo.

Efeito sobre a Densidade Mineral Óssea (DMO):

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

Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides

A eficácia e a segurança do ACLASTA no tratamento e na prevenção da osteoporose induzida por glicocorticoides foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, estratificado, ativo-controlado com 833 homens e mulheres com faixa etária entre 18 a 85 anos (idade média de 54,4 anos) tratados com $\geq 7,5$ mg/dia de prednisona por via oral (ou equivalente). Os pacientes foram avaliados como subpopulação de prevenção quando estavam sendo tratados com glicocorticoides por menos de 3 meses antes da randomização, e como subpopulação de tratamento quando estavam em uso de glicocorticoides por 3 meses ou mais antes da randomização. A duração do estudo foi de um ano. Os pacientes foram randomizados para o ACLASTA, que foi administrado uma única vez na forma de aplicação endovenosa de 5 mg em 100 mL durante 15 minutos, ou para 5 mg de risedronato por via oral, diariamente, por um ano. Todos os participantes
ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

receberam diariamente 1000 mg de cálcio elementar e 400 a 1000 UI de suplemento de vitamina D. O estudo foi desenhado para demonstrar a não-inferioridade de uma única aplicação do ACLASTA em relação ao risedronato nessas duas subpopulações. A eficácia era demonstrada se a não-inferioridade ao risedronato fosse comprovada seqüencialmente em relação à variação percentual na DMO de coluna lombar em 12 meses com relação ao valores pré-tratamento nas subpopulações de tratamento e prevenção, respectivamente.

Efeito sobre a Densidade Mineral Óssea (DMO):

Os aumentos da DMO foram significativamente maiores no grupo tratado com ACLASTA em todos sítios, que incluíram coluna lombar, colo femoral, fêmur total, trocânter, e rádio distal em 12 meses em comparação ao risedronato (todos os valores $p < 0,03$). Um resumo dos principais resultados é apresentado na Tabela 4.

Tabela 4

Efeitos do ACLASTA e do risedronato sobre a densidade mineral óssea da coluna lombar, fêmur total e colo femoral (população ITT modificada)

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

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

Histologia Óssea

ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

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

Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa

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

Efeito na densidade mineral óssea (DMO)

Aclasta aumentou significativamente a DMO da coluna lombar em relação ao placebo no mês 24. O tratamento com Aclasta administrado anualmente resultou em aumento de 6,9% na DMO das pacientes do estrato I e 6,2% das pacientes do estrato II (ambos $p < 0,0001$). Aclasta administrado apenas uma única vez na randomização aumentou em 6,3% a DMO nos pacientes do estrato I e em 5,4% nos pacientes do estrato II (ambos $p < 0,0001$) ao fim de 24 meses.

Aclasta administrado anualmente, em dose única, aumentou significativamente a DMO
ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 +
MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

em quadril em relação ao placebo no mês 24 em ambos estratos (todos $p < 0,0001$). O tratamento com Aclasta administrado anualmente resultou em aumento de 4,8% na DMO nos pacientes do estrato I e 4,1% nos pacientes do estrato II em relação ao placebo. Aclasta administrado apenas uma única vez na randomização resultou em aumento de 4,7% da DMO de quadril nos pacientes do estrato I e 3,2% dos pacientes do estrato II em relação com o placebo.

Marcadores da remodelação óssea (*turnover* ósseo)

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

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 (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) e confirmada por evidência radiográfica.

A eficácia de uma aplicação de 5 mg de ácido zoledrônico *versus* doses diárias de 30 mg

de risedronato durante 2 meses foi demonstrada em dois estudos comparativos de 6 meses. A resposta terapêutica foi definida como a normalização da fosfatase alcalina sérica (FA) ou pela redução de pelo menos 75% do valor inicial no excesso de FA ao final de 6 meses. O excesso de FA foi definido como a diferença entre o nível medido e o ponto médio da faixa normal.

Em ambos estudos, o ácido zoledrônico demonstrou uma resposta terapêutica superior e mais rápida em comparação ao risedronato, conforme evidenciado pelos marcadores bioquímicos da formação óssea - FA, propeptídeo sérico N-terminal do colágeno tipo I (P1NP) e da reabsorção óssea - CTx 1 sérico e urinário (C-telopeptídeos de ligação cruzada do colágeno tipo I).

Após 2 anos, nos dados combinados de ambos estudos, Aclasta mostrou superioridade de resposta terapêutica de 90% (158/176) e normalização da FA em 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 $p < 0,001$).

Na análise combinada, uma redução similar na intensidade da dor e no número de interferências da dor em relação ao período pré-tratamento foram observadas ao longo de 6 meses para o Aclasta e para o risedronato.

A resposta terapêutica por subgrupo está apresentada na Tabela 5.

Tabela 5

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

Subgrupo	Aclasta n/N (Proporção)	risedronato n/N (Proporção)	valor de p para diferença de tratamento
FA no início de tratamento			
< 3 x LSN	87/90 (0,97)	74/99 (0,75)	< 0,0001
≥ 3 x LSN	82/86 (0,95)	53/72 (0,74)	< 0,0001
Última terapia de <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

Subgrupo	Aclasta n/N (Proporção)	risedronato n/N (Proporção)	valor de p para diferença de tratamento
clodronato	6/6 (1,00)	2/2 (1,00)	NA
Outros	8/8 (1,00)	6/7 (0,86)	0,2733
Sem terapia prévia	80/82 (0,98)	65/76 (0,86)	0,0075

FA = fosfatase alcalina sérica.

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

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

n = número de pacientes com resposta terapêutica na visita.

*Incluindo tratamento prévio com risedronato

Pacientes que foram classificados como 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
 ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 +
 MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

tratamento com 5 mg de ácido zoledrônico. Os resultados das biópsias ósseas mostraram osso de qualidade normal sem evidência de remodelação óssea prejudicada e sem evidência de defeitos de mineralização. Esses resultados foram consistentes com a evidência de normalização dos marcadores bioquímicos de remodelamento ósseo.

Estudos de segurança óssea

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

Além disso, dois estudos foram realizados em ratas ooforectomizadas (OVT) (tratamento de 12 meses com 0,3, 1,5 e 7,5 microgramas/kg) e macacas *rhesus* ooforectomizadas (tratamento de 16 meses com 0,5, 2,5 e 12,5 microgramas/kg) usando injeções ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

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 osteoide e nenhuma formação óssea irregular. Exceto por sua alta potência antirreabsortiva, 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 frequente e uma dose anual total 5 a 8 vezes maior (com base na dose de 5 mg em humanos) do que nas doses planejadas para uma vez ao ano em humanos.

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.

Prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril em homens e mulheres na pós-menopausa.

Tratamento para aumentar a densidade óssea em homens com osteoporose.

Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides.

Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa.

Tratamento da doença de *Paget* do osso.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes do produto ou a ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

qualquer bisfosfonato; hipocalcemia (vide “Advertências e Precauções”); gravidez e amamentação (vide “Gravidez e Amamentação”).

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 entre 2 a 8°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Caso não seja usado imediatamente, o tempo e as condições em que este frasco permanecer armazenado 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 aplicação) é administrado intravenosamente por meio de uma via (equipo) com respiro, a uma velocidade constante.

O tempo de aplicação não deve ser menor que 15 minutos.

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 aplicação.

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

Incompatibilidades

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

Não utilize Aclasta após a data de vencimento impressa 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
ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

do Aclasta, podem ser reduzidos 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 (ver item “Advertências e Precauções”).

Tratamento da osteoporose na pós-menopausa

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

A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em mulheres com osteoporose se a ingestão dietética for inapropriada (ver item “Advertências e Precauções”).

Prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril

Para prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto, a dose recomendada é uma aplicação única intravenosa de 5 mg de Aclasta administrado uma vez por ano.

Nos pacientes com fratura recente de quadril por trauma de baixo impacto, recomenda-se que o médico assegure concentrações séricas apropriadas de vitamina D antes da primeira aplicação de Aclasta caso uma dose de ataque de 50.000 a 125.000 UI de vitamina D por via oral ou intramuscular antes da primeira aplicação não esteja disponível. Ingestão de suplemento de cálcio e vitamina D é recomendada para pacientes tratados na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto (ver item “Advertências e Precauções”).

Tratamento de homens com osteoporose para aumentar a densidade mineral óssea

Para o tratamento de osteoporose em homens, a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de ACLASTA administrada uma vez ao ano.

A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em homens com osteoporose se a ingestão dietética for inapropriada (ver item “Advertências e Precauções”).

Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides

Para o tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides, a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de ACLASTA administrada uma vez ao ano.

A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em pacientes com osteoporose induzida por glicocorticoide se a ingestão dietética for inapropriada (ver item “Advertências” e “Precauções”).

Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa

Para a prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Aclasta. Uma avaliação anual do risco de fratura da paciente e a resposta clínica ao tratamento deverão guiar a decisão de quando o retratamento deverá ocorrer.

Para a prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa é importante que as pacientes recebam adequadamente suplementos de cálcio e vitamina D se a ingestão pela dieta for inadequada (vide “Advertências e Precauções”).

Doença de *Paget* do osso

Para o tratamento da doença de *Paget*, Aclasta deve ser prescrito somente por médicos com experiência no tratamento da doença. A dose recomendada é uma única aplicação 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, correspondente a pelos 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”).

Populações especiais

Pacientes com insuficiência renal

O uso de Aclasta em pacientes com depuração (*clearance*) de creatinina < 35 mL/min não
ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 +
MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

é recomendado em razão dos dados limitados de segurança clínica nesses pacientes (vide “Advertências e Precauções”).

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

Pacientes com insuficiência hepática

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

Idosos (\geq 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 uso de Aclasta não é recomendado em crianças e adolescentes com idade abaixo de 18 anos, devido a falta de dados de segurança e eficácia neste grupo.

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 os pacientes idosos e que estejam recebendo terapia diurética.

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

Insuficiência renal

Insuficiência renal foi observada após a administração de Aclasta (vide “Reações Adversas”), especialmente em pacientes com comprometimento renal pré-existente ou outros fatores de risco incluindo idade avançada, o uso concomitante de medicamentos
ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 +
MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

nefrotóxicos, terapia diurética concomitante (vide “Interações Medicamentosas”), ou desidratação que ocorre após a administração de Aclasta. Insuficiência renal foi observada em pacientes após uma única administração. A insuficiência renal com necessidade de diálise ou resultando em morte, ocorreu raramente em pacientes com insuficiência renal adjacente ou com qualquer dos fatores de risco descritos abaixo.

As seguintes precauções devem ser consideradas para minimizar o risco de reações adversas renais:

O Aclasta não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência renal grave (depuração (*clearance*) de creatinina < 35 mL/min) em razão dos dados limitados de segurança clínica nesses pacientes. O Aclasta deve ser utilizado com cautela quando usado concomitantemente com outros medicamentos que podem impactar a função renal (vide “Interações Medicamentosas”). A eliminação de creatinina deve ser calculada (por exemplo utilizando a fórmula Cockcroft-Gault) antes de cada dose de Aclasta. O aumento transitório na creatinina do soro pode ser maior em pacientes com função renal comprometida adjacente. O monitoramento da creatinina do soro deve ser temporariamente considerado em pacientes de risco. Pacientes, especialmente pacientes idosos e aqueles que recebem terapia diurética, devem ser hidratados apropriadamente antes da administração de Aclasta. Uma única dose de Aclasta não deve exceder 5 mg e a duração da aplicação não deve ser menor do que 15 minutos (vide “Posologia”).

Suplemento de cálcio e vitamina D

Tratamento e prevenção de osteoporose:

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

Prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril:

É recomendado a ingestão de suplemento de cálcio e vitamina D para pacientes tratados na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril.

Tratamento de doença de *Paget* do osso

O remodelamento ósseo elevado é uma característica da doença de *Paget* do osso. Devido ao rápido início do efeito de ácido zoledrônico no remodelamento ósseo, hipocalcemia transitória, algumas vezes sintomática, pode se desenvolver com pico
ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

máximo geralmente dez dias após a aplicação 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 pelo menos 10 dias após 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

Não frequentemente houve relato de dor muscular e/ou dor nas articulações e nos ossos grave e ocasionalmente incapacitante em pacientes tomando bisfosfonatos, incluindo Aclasta.

Osteonecrose de mandíbula

A osteonecrose de mandíbula foi relatada predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo o ácido zoledrônico. Muitos desses pacientes também estavam recebendo quimioterápicos e corticoesteroides. A maioria dos casos relatados foram associados com procedimentos dentários como extração dentária. Muitos apresentavam sinais de infecção local, incluindo osteomielite. Um exame dentário associado com uma odontologia preventiva apropriada deve ser considerada antes do tratamento com bisfosfonatos em pacientes com fatores de risco concomitantes (por exemplo, câncer, quimioterapia, corticoesteroides, 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

ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

Gravidez e amamentação

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

Crianças e adolescentes

O uso de Aclasta não é recomendado em crianças e adolescentes com idade abaixo de 18 anos, devido a falta de dados de segurança e eficácia.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos específicos de interação medicamentosa com o ácido zoledrônico. O ácido zoledrônico não é metabolizado sistemicamente e não interfere com as enzimas do citocromo P450 humano *in vitro* (vide “Propriedades Farmacocinéticas”). O ácido zoledrônico não possui alta afinidade às proteínas plasmáticas (ligação de aproximadamente 43 a 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.

Fármacos que podem impactar a função renal

Recomenda-se cautela quando da administração conjunta do Aclasta com medicamentos que podem ter impacto significativo sobre a função renal (por exemplo, aminoglicosídeos ou diuréticos que podem causar desidratação).

Fármacos excretados principalmente pelos rins

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

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas apresentadas nesta seção foram obtidas de diferentes estudos no programa clínico. Aclasta foi estudado em osteoporose na pós-menopausa em estudo de fratura pivotal, multinacional, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, incluindo ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

7.736 mulheres e na doença de Paget em dois estudos duplo-cegos, randomizados de segurança e eficácia envolvendo 357 pacientes; a prevenção de fraturas clínicas em pacientes que sofreram uma fratura recente de quadril por trauma de baixo impacto foi demonstrada em um estudo multinacional, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com 2.127 homens e mulheres. Aclasta foi estudado no tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, estratificado, ativo-controlado com 833 homens e mulheres. Aclasta foi estudado em homens com osteoporose primária ou osteoporose decorrente de hipogonadismo em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, ativo-controlado com 302 homens. Aclasta foi estudado na prevenção da perda óssea em mulheres na pós-menopausa portadoras de osteopenia em um estudo de dois anos, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado com 581 mulheres na pós-menopausa.

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

Nos estudos que embasaram as indicações de tratamento de osteoporose em homens e mulheres na pós-menopausa, prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides e de tratamento da doença de *Paget* do osso, não houve diferenças significantes na incidência geral de eventos adversos graves comparado ao placebo ou comparador ativo e a maioria dos eventos adversos foram leves a moderados. O Aclasta foi administrado uma vez ao ano em todos os estudos supracitados.

Consistente com a administração intravenosa de bisfosfonatos, o Aclasta foi mais comumente associado com os seguintes sintomas pós-dose (frequência derivada de estudos no tratamento de osteoporose na pós-menopausa): febre (18,1%), mialgia (9,4%), sintomas similares aos da gripe (7,8%), artralgia (6,8%) e cefaleia (6,5%), a maioria deles ocorre em até 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 subsequentes de Aclasta.

A incidência dos sintomas pós dose que ocorreram em até 3 dias após a administração do Aclasta pode ser reduzida em aproximadamente 50% com a administração de paracetamol ou ibuprofeno logo após a administração de Aclasta se necessário.

Resumo tabulado das reações adversas dos estudos clínicos

As reações adversas dos estudos clínicos (Tabela 6) estão listadas de acordo com o sistema de órgão classificados no MedDRA. Estas são reações adversas suspeitas (avaliação do investigador) de estarem associadas ao Aclasta nos estudos combinados que embasam as indicações: tratamento da osteoporose em homens e mulheres na pós-menopausa, prevenção de fraturas clínicas após fraturas de quadril por trauma de baixo impacto, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides e tratamento da doença de Paget dos ossos. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas a medicamentos são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Adicionalmente, a frequência correspondente usando a seguinte convenção (CIOMS III) é também fornecida para cada reação adversa; muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100, < 1/10$), incomum ($\geq 1/1000, < 1/100$), rara ($\geq 1/10.000, < 1/1000$) e muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Tabela 5

Reações adversas suspeitas (avaliação do investigador) de estarem associadas ao tratamento com Aclasta em estudos clínicos

Infecções e infestações		
	Incomum:	Gripe, nasofaringite
Distúrbios do sistema linfático e sangue		
	Incomum:	Anemia
Distúrbios nutricionais e metabólicos		
	Incomum:	Anorexia*, diminuição de apetite
Distúrbios psiquiátricos		
	Incomum:	Insônia
Distúrbios do sistema nervoso		

	Comum:	Cefaleia, tontura
	Incomum:	Letargia*, parestesia, sonolência, tremor, síncope
Distúrbios oculares		
	Incomum:	Conjuntivite, dor no olho
	Raro:	Uveíte*, episclerite, irite
Distúrbios do labirinto e ouvido		
	Incomum:	Vertigem
Distúrbios vasculares		
	Incomum:	Hipertensão, rubor
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos		
	Incomum:	Tosse, dispneia*
Distúrbios gastrintestinais		
	Comum:	Náusea, vômito, diarreia
	Incomum:	Dispepsia*, dor no abdômen superior, dor abdominal*, doença de refluxo gastroesofágico, constipação, boca seca, esofagite*
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		
	Incomum:	Erupção cutânea, hiperidrose*, prurido, eritema
Distúrbios músculo-esqueléticos		
	Comum:	Mialgia*, artralgia*, dor óssea, dor nas costas, dor nas extremidades
	Incomum:	Dor no pescoço, rigidez músculo-esquelética*, tumefação articular*, dor no ombro, espasmos musculares, dor músculo-esquelética no peito*, dor músculo-esquelética, rigidez articular*, artrite, fraqueza muscular.
Distúrbios renais e urinários		
	Incomum:	Aumento da creatinina sérica, polaciúria, proteinúria

Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Muito comum:	Febre
Comum:	Sintomas similares aos da gripe, calafrios, fadiga*, astenia, dor*, mal-estar
Incomum:	Edema periférico, sede*, reação de fase aguda*, dor não-cardíaca no peito

* Reações adversas relatadas mais frequentemente em estudos individuais são: muito comum: mialgia, artralgia, fadiga, dor. Comum: letargia, dispneia, dispepsia, esofagite, dor abdominal, hiperidrose, rigidez músculo-esquelética (músculo), tumefação articular, dor músculo-esquelética no peito, rigidez articular, anorexia, sede, reações de fase aguda. Incomum: uveíte.

Outras reações adversas que foram relatadas nos estudos individuais, mas não estão incluídos na Tabela 6 (devido a uma menor frequência no grupo Aclasta, em comparação à do grupo placebo, quando os dados foram agrupados) incluem: hiperemia ocular, proteína reativa C aumentada, hipocalcemia, disgeusia, dor de dente, gastrite, palpitação, reação no local de aplicação.

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% das pacientes (96 de 3862) no grupo com Aclasta vs. 1,9% das pacientes (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.

Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa

O perfil geral de segurança e tolerabilidade de Aclasta na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa foi comparável ao perfil de reações adversas relatado no estudo de tratamento da osteoporose na pós-menopausa com Aclasta. No entanto, houve maior incidência de sintomas pós-dose em pacientes

osteopênicos tratados com Aclasta que ocorreram em até 3 dias após a aplicação: dor, febre, calafrios, mialgia, náuseas, cefaleia, fadiga, tontura, e artralgia. A maioria destes sintomas foram leves a moderados e resolvidos em 3 dias após o início da reação. A incidência destes sintomas diminuiu na dose subsequente de Aclasta. Reações adversas suspeitas de estarem associadas (avaliação do investigador) com o tratamento com Aclasta na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, que ocorreram mais de uma vez e que não estão incluídas na Tabela 6 nem relatadas com maior frequência nos estudos de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, estão resumidas na Tabela 7 utilizando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $<1/10$), incomum ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$).

Tabela 7

Reações adversas suspeitas (avaliação do investigador) de estarem associadas ao tratamento com Aclasta na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa. As reações adversas listadas estão ou em adição ou relatadas com maior frequência que aquelas da Tabela 6

Distúrbios nutricionais e metabólicos		
	Comum:	Anorexia
Distúrbios psiquiátricos		
	Incomum:	Ansiedade
Distúrbios do sistema nervoso		
	Muito comum:	Cefaleia
	Comum:	Tremor, letargia
	Incomum:	Hipoestesia, disgeusia
Distúrbios oculares		
	Comum:	Conjuntivite, dor ocular, irite
	Incomum:	Turvação visual
Distúrbios gastrintestinais		
	Muito comum:	Náusea

	Comum:	Dor abdominal, dor no abdômen superior, constipação
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		
	Comum:	Sudorese noturna
Distúrbios do tecido conectivo e músculo-esqueléticos		
	Muito comum:	Mialgia
	Comum:	Dor músculo-esquelética, espasmos musculares, dor músculo-esquelética no peito, dor na mandíbula, dor no pescoço
	Incomum:	Dor em flanco
Distúrbios gerais e condições no local de administração		
	Muito comum:	Dor, calafrios
	Comum:	Edema periférico, reações relacionadas à aplicação, dor no peito não cardíaca

Efeitos de classe

Insuficiência renal

O tratamento com bisfosfonatos intravenosos, incluindo o ácido zoledrônico, foi associado com insuficiência renal manifestada como uma deterioração da função renal (isto é, creatinina sérica aumentada) e em casos raros, insuficiência renal aguda. A insuficiência 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 idosos, pacientes oncológicos sob quimioterapia, medicamentos nefrotóxicos concomitante, terapia diurética concomitante, desidratação grave), a maioria dos quais recebeu uma dose de 4 mg a cada 3 a 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 aplicação em 1,8% dos pacientes tratados com Aclasta *versus* 0,8% dos pacientes tratados com

placebo.

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

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

Achados Laboratoriais

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

No estudo HORIZON-PFT, estudos sobre o tratamento de homens com osteoporose e tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides, não houve casos de cálcio sérico abaixo de 1,87 mmol/L que necessitassem de tratamento iminente.

No estudo de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, houve um caso de cálcio sérico abaixo de 1,87 mmol/L que necessitassem de tratamento iminente.

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

Reações locais

No estudo HORIZON-PFT, reações no local de aplicação tais como vermelhidão, inchaço e/ou dor foram relatados (0,7%) após a administração de ácido zoledrônico.

No estudo HORIZON-RFT, a incidência deste evento foi comparável em ambos os grupos de tratamento com Aclasta e placebo.

No estudo de tratamento da osteoporose em homens, a incidência destes eventos foi de 2,6% no grupo em tratamento com o ácido zoledrônico e de 1,4% no grupo em tratamento
ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

com o alendronato.

No estudo de tratamento e prevenção da osteoporose induzida por glicocorticoides, não foram relatadas reações locais.

No estudo de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, a incidência destes eventos foi de 1,1% no grupo em tratamento com o Aclasta comparado com 2,0% no grupo em tratamento com placebo.

Osteonecrose da mandíbula

Casos de osteonecrose (principalmente de mandíbula) foram relatados predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo o ácido zoledrônico (incomum). Muitos desses pacientes apresentavam sinais de infecção local incluindo osteomielite, e a maioria dos relatos se referiam a pacientes com câncer após a extração de dentes ou outras cirurgias dentárias. A osteonecrose de mandíbula possui muitos fatores de risco bem documentados incluindo um diagnóstico de câncer, terapias concomitantes (por exemplo, quimioterapia, radioterapia e corticoesteroides) 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 7.736 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.

No HORIZON-RFT, estudos sobre o tratamento da osteoporose em homens, tratamento e prevenção da osteoporose induzida por glicocorticoides e prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, não houve casos de osteonecrose de mandíbula.

Reações adversas de relatos espontâneos 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.

ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

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

Casos raros de insuficiência renal incluindo insuficiência renal com necessidade de diálise ou resultando em morte, especialmente em pacientes com comprometimento renal pré-existente ou outros fatores de risco como idade avançada, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, terapia diurética concomitante, ou desidratação que ocorre após a administração de Aclasta foram relatados.

Em casos muito raros, os seguintes eventos foram relatados: desidratação secundária aos sintomas pós-aplicação como febre, vômito e diarreia; hipotensão em pacientes com fatores de risco adjacentes; osteonecrose de mandíbula, esclerite e inflamação orbital.

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

A experiência clínica com superdose aguda é limitada. Pacientes que receberam doses superiores às recomendadas, deverão ser cuidadosamente monitorizados. Na ocorrência de superdose levando a uma hipocalcemia clinicamente significativa, a reversão pode ser obtida através de complementação de cálcio oral e/ou uma aplicação intravenosa 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

ACLASTA – CDS 15.07.10 + MS 14.10.09 + MS 18.08.09 + DOU 27.10.09 + MS 16.07.09 + DOU 05.10.09 + MS 01.07.09 + DOU 24.08.09 + MKT 29/07/2008

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 de Novartis AG, Basileia, Suíça.

CDS 15.07.10 + 2010-PSB/GLC-0310-s