

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração aos termos das autorizações de
introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o RPS para o ácido zoledrónico (indicado no cancro e fraturas ósseas), as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

No que respeita o risco de osteonecrose da mandíbula (ONM), recomenda-se que a informação do produto seja revista para refletir o conhecimento atual sobre ONM e para otimizar a minimização do risco.

Além disso, apesar do risco de ONM poder ser bem conhecido pelos prescritores, é necessária uma maior consciencialização sobre esse risco para os doentes. Assim, considera-se que se justifica a implementação de um cartão de alerta como medida de minimização de risco adicional para ONM. O texto para o cartão de alerta foi acordado pelo PRAC:

Este cartão de alerta contém informação de segurança importante que deverá conhecer antes e durante o tratamento com as injeções de ácido zoledrónico (*nome do produto relevante*) em situações relacionadas com cancro

O seu médico recomendou-lhe a administração de injeções de ácido zoledrónico (*nome do produto relevante*) com o objetivo de prevenir complicações ósseas (por exemplo, fraturas) causadas por metástases ósseas, ou cancros do osso <e indicações adicionais, conforme o caso, utilizando a mesma redação no folheto informativo aprovado>.

Foi notificado um efeito secundário denominado osteonecrose da mandíbula (ONM) (lesão óssea no maxilar) <frequência a partir de informações sobre o produto> em doentes que receberam injeções de ácido zoledrónico (*nome do produto relevante*) para situações relacionadas com cancro. A ONM também pode ocorrer após a interrupção do tratamento.

A fim de reduzir o risco de desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula, existem algumas precauções que deve tomar:

Antes de iniciar o tratamento:

- Peça ao seu médico para lhe falar sobre a ONM antes de iniciar tratamento
- Confirme com o seu médico se é recomendável um exame dentário antes de iniciar o tratamento com ácido zoledrónico (*nome do produto relevante*).
- Informe o seu médico/enfermeira (profissional de saúde) se desenvolver quaisquer problemas na boca ou dentes.

Os doentes que sejam submetidos a cirurgia dentária, que não recebam tratamento dentário regular ou tenham doença gengival, sejam fumadores, que tenham diferentes tipos de cancro ou que tenham sido anteriormente tratados com um bifosfonato (usado para tratar ou prevenir problemas ósseos) podem ter maior risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula.

Durante o tratamento:

- Deve manter uma boa higiene oral, assegurar que as dentaduras estão bem ajustadas e realizar exames dentários de rotina.
- Se estiver em tratamento dentário ou for submeter-se a cirurgia dentária (p. ex. extrações dentárias), informe o seu médico e diga ao seu dentista que está a ser tratado com ácido zoledrónico (*nome do produto relevante*).

- Contacte o seu médico e dentista imediatamente se identificar algum problema com a sua boca ou dentes, como dentes soltos, dor ou inchaço, ou não-cicatrização de feridas ou de supuração (deitar pus), uma vez que estes podem ser sinais de osteonecrose da mandíbula.

Para mais informação leia o folheto informativo.

Assim, tendo em conta os dados disponíveis sobre o ácido zoledrónico, o PRAC considerou que eram justificadas as alterações à informação do produto e aos termos da autorização de introdução no mercado do produto.

O CHMP concorda com as conclusões científicas feitas pelo PRAC.

Fundamentos da recomendação da alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao ácido zoledrónico (indicado no cancro e fraturas ósseas), o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a substância ativa ácido zoledrónico (indicado no cancro e fraturas ósseas) é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado.

Anexo II

Alterações à informação do produto dos medicamento(s) autorizados a nível nacional

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.2

O texto deve ser alterado como segue:

[nome do medicamento] deve ser apenas prescrito e administrado a doentes por clínicos com experiência na administração de bifosfonatos intravenosos. O folheto informativo e o cartão de alerta para o doente devem ser entregues aos doentes tratados com [nome do medicamento].

- Secção 4.4

O aviso relativo a ONM deve ser revisto. O seguinte texto proposto deve substituir o atual aviso relativo a ONM:

Osteonecrose da mandíbula

Foi notificada osteonecrose da mandíbula (ONM) pouco frequentemente em ensaios clínicos e após comercialização em doentes tratados com [nome do medicamento].

O início do tratamento ou de um novo ciclo de tratamento deve ser adiado nos doentes com lesões dos tecidos moles na boca não cicatrizadas, exceto em situações de emergência médica.

É recomendado um exame dentário com odontologia preventiva adequada e uma avaliação individual do risco-benefício antes do tratamento com bifosfonatos em doentes com fatores de risco concomitantes.

Quando se avalia o risco individual de desenvolver ONM devem ser considerados os seguintes fatores de risco:

- Potência do bifosfonato (maior risco para compostos muito potentes), via de administração (maior risco para administração parentérica) e dose cumulativa do bifosfonato
- Cancro, comorbilidades (p. ex. anemia, coagulopatias, infeção), tabagismo
- Terapêuticas concomitantes: quimioterapia, medicamentos anti-angiogénicos (ver secção 4.5), radioterapia do pescoço e da cabeça, corticosteroides
- História de doença dentária, higiene oral deficiente, doença periodontal, procedimentos dentários invasivos (por exemplo, extrações dentárias) e dentaduras mal ajustadas

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

Em doentes que desenvolvam osteonecrose da mandíbula durante o tratamento com bifosfonatos, a cirurgia dentária poderá exacerbar a situação. Caso seja necessário tratamento dentário, não há dados disponíveis sugestivos de que a interrupção do tratamento com bifosfonatos reduza o risco de osteonecrose da mandíbula.

O plano de monitorização para doentes que desenvolvem ONM deve ser elaborado em estreita colaboração entre o médico prescritor e um dentista ou um cirurgião oral, com experiência em ONM.

Deve ser considerada a interrupção temporária do tratamento com ácido zoledrónico até à resolução da situação e os fatores de risco reduzidos quando possível.

- Secção 4.8

Osteonecrose da mandíbula

Foram notificados casos de osteonecrose e da mandíbula, predominantemente em doentes oncológicos tratados com fármacos que inibem a reabsorção óssea, tais como [nome do medicamento] (ver secção 4.4). Muitos destes doentes estavam também em tratamento com quimioterapia e corticosteroides e tinham sinais de infeção local incluindo osteomielite. A maioria das notificações referiam doentes oncológicos após extração dos dentes ou outro tipo de cirurgia dentária.

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo

As secções seguintes do folheto informativo devem ser alteradas como segue:

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado [nome do medicamento]

[...]

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado [nome do medicamento]:

- se tem ou já teve **problemas de rins**.
- se teve ou tem **dor, inchaço ou entorpecimento** dos maxilares, sensação de maxilar pesado ou dentes a abanar. O seu médico pode recomendar que se submeta a um exame dentário antes de iniciar o tratamento com [nome do medicamento].
- caso esteja a fazer **tratamentos dentários** ou vá ser submetido a cirurgia dentária, informe o seu médico dentista de que está em tratamento com [nome do medicamento] e informe o seu médico sobre o tratamento dentário.

Durante o tratamento com [nome do medicamento], deve manter uma boa higiene oral (incluindo lavagem de dentes regular) e fazer revisões dentárias regularmente.

Contacte o seu médico e dentista imediatamente se tiver algum problema com a sua boca ou dentes, como dentes soltos, dor ou inchaço, ou não-cicatrização de feridas ou de supuração (deitar pus), uma vez que estes podem ser sinais de uma situação denominada osteonecrose da mandíbula.

Os doentes em tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia, que se encontrem a tomar esteroides, que sejam submetidos a cirurgia dentária, que não recebam tratamento dentário regular, que tenham doença gengival, que sejam fumadores ou que tenham sido anteriormente tratados com um bifosfonato (usado para tratar ou prevenir problemas dos ossos) podem ter maior risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula.

[...]

4. Efeitos secundários possíveis

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas):

Dor na boca, dentes e/ou maxilares, inflamação ou feridas não cicatrizadas no interior da boca ou na mandíbula, supuração, adormecimento ou sensação de maxilar pesado, ou ter um dente a abanar. Estes podem ser sinais de danos ósseos nos maxilares (osteonecrose). Informe imediatamente o seu oncologista e dentista se sentir estes sintomas enquanto estiver em tratamento com [nome do medicamento] ou depois de ter acabado o tratamento.

Anexo III

Condições das autorizações de introdução no mercado

Condições das autorizações de introdução no mercado

As Autoridades Nacionais competentes, coordenadas pelo Estado Membro de Referência quando aplicável, devem assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado:

Medidas adicionais de minimização do risco:

O Titular da AIM deve assegurar a implementação de um cartão de alerta para o doente, com base no texto acordado das conclusões científicas, sobre osteonecrose da mandíbula.